

## Recent Developments in Nuclear Medicine Applications of Radiolabeled Nanocarriers

Evren Atlıhan Gundogdu (Corresponding author)  
Ege University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Radiopharmacy, Bornova, Izmir, Turkey  
E-mail: evren.atlihan@gmail.com

Meliha Ekinci  
Ege University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Radiopharmacy, Bornova, Izmir, Turkey

Emre Ozgenc  
Ege University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Radiopharmacy, Bornova, Izmir, Turkey

Derya Ilem Ozdemir  
Ege University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Radiopharmacy, Bornova, Izmir, Turkey

Makbule Asikoglu  
Ege University, Faculty of Pharmacy,  
Department of Radiopharmacy, Bornova, Izmir, Turkey

### Abstract

Advances in nanotechnology have increased the use of polymers with modifiable properties in the development of drug delivery systems. In the development of more effective radiopharmaceuticals which can be used especially in imaging and treatment, the application of nanoparticles that composed of polymeric systems has gained importance today. Synthetic polymers such as poly ethylene oxide (PEO), poly glutamic acid (PGA) and poly lacticoglycolic acid (PLGA) are examples of polymers suitable for clinical use and used in the development of nanocarriers. Liposomes, micelles, polymerosomes and nanoemulsions are referred to as nanoparticle systems composed of polymeric systems. These systems are more localized in the desired tissue due to the increased permeation and retention effect (EPR), and increase the effectiveness in treatment and diagnosis. In this review, the studies on the use of polymers used in imaging and treatment and the applications of nuclear medicine in the nanoparticle systems prepared with these polymers will be evaluated.

**Key words:** Polymer, Radiolabeling, Nanotechnology, Nuclear Medicine.

## Radyoişaretli Nanotaşıyıcıların Nükleer Tıpta Uygulamalarına Ait Son Gelişmeler

### Özet

Nanoteknoloji alanındaki ilerlemeler, ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde değiştirilebilir özelliklere sahip polimerlerin kullanımını arttırmıştır. Özellikle görüntüleme ve tedavide kullanılacak daha etkili radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde, polimerik sistemlerden oluşan nanotaşıyıcıların uygulanması günümüzde önem kazanmıştır. Poli etilen oksit (PEO), poli glutamik asit (PGA) ve poli laktikoglikolik asit (PLGA) gibi sentetik polimerler, klinik kullanım için uygun olan ve nanotaşıyıcıların geliştirilmesinde kullanılan polimer örneklerindedir. Lipozomlar, miseller, polimerzomlar ve

nanoemülsiyonlar polimerik sistemlerden oluşan nanotaşıyıcı sistemler olarak ifade edilmektedir. Bu sistemler arttırılmış geçiş ve alıkonma (EPR) etkisine bağlı olarak istenen dokuda daha çok lokalize olup, tedavide ve teşhiste etkinliği arttırmırlar. Bu derlemede görüntülemeye ve tedavide kullanılan polimerler ve bu polimerlerle hazırlanan nanotaşıyıcı sistemlerin nükleer tıp uygulamalarına ait yapılmış çalışmalar değerlendirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** polimer, radyoışaretleme, nanoteknoloji, nükleer tıp.

### Giriş

Nükleer tıp, hastalıkların teşhis veya tedavisinde, radyonüklit içeren ilaçların kullanıldığı bir bilim dalıdır. Nükleer tıp tanı yöntemleri, vücuttaki fizyolojik ve moleküler süreçleri incelemesi amacıyla hastaya radyofarmasötik verilmesini içeren oldukça etkili, güvenilir ve non invaziv yöntemlerdir. Nükleer tıpta, hastalara verilen radyoaktif maddelerin yaydıkları ışınların, Gama kamera, Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) veya hibrid sistemler (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI) tarafından algılanarak görüntüye dönüştürülmesi sonucunda hastalıkların tanısı konulmaktadır. Görüntüleme çalışmalarında kullanılan radyofarmasötiklerin hazırlanması sırasında radyonüklit ile farmasötik kısım bağlanır ve uygulamayı takiben radyonüklidin yaydığı radyasyon, bir kamera ile görüntülenir.

Radyofarmasi, nükleer tıpta kullanılan radyoaktif ilaçların hazırlanması, kalite kontrolleri, dağıtılması ve saklanması ile ilgilenen eczacılığın özel bir alanıdır. Radyofarmasötikler ise nükleer tıpta tanı veya tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif ilaçlardır. Radyofarmasötiklerle yapılan nükleer tıp çalışmaları, pek çok klinik durumun aydınlatılmasında önemli bir role sahiptir. Çoğu zaman hastalıkla ilgili erken ve doğru teşhis için kullanıldıkları gibi, hastalıklı organları tedavi etmek için de kullanılmaktadırlar.

Radyofarmasötiklerin istenilen dokuya hedeflendirilmesinde polimerler, lipozomlar, nanoemülsiyonlar, dendrimerler, kopolimerler, kopolimerik miseller gibi değişik nanotaşıyıcılar kullanılmaktadır. Bu taşıyıcı sistemler radyofarmasötüğün istenilen bölgeye hedeflendirilmesini, yan etkilerin azaltılmasını, hastalığın teşhis ve tedavisinin daha iyi yapılmasını sağlamaktadır.

Derlememizde nükleer tıpta görüntülemeye ve tedavide kullanılan polimerlerden, dendrimer yapılarından, misellerden, lipozomlardan, bunların hazırlanışlarından ve uygulama alanlarından bahsedilecektir. Görüntülemeye kullanılan polimerler

### *Poli [n-(2-hidroksipropil) metakrilamid] (PHPMA)*

PHPMA, hem görüntülemeye hem de tedavide büyük bir uygulama potansiyeline sahip bir polimerdir (1). Moleküler ağırlığı, polimerizasyon koşullarının değiştirilmesiyle hassas bir şekilde ayarlanabilirken; çeşitli fonksiyonel/hedefleme gruplarının bağlanması, uygun monomerlerin kopolimerizasyonu veya zincir uç gruplarının türevlendirilmesiyle de istenilen büyüklüğe ayarlanabilir. Doğrusal N'(2-hidroksipropil) metakrilamid (HPMA) polimerleri prostat kanseri tümörlerinin görüntülenmesi veya absorpsiyon-dağılım-metabolizasyon-eliminasyon (ADME) çalışmaları için I-131 ve F-18 gibi radyonüklitlerle radyoışaretlenmiştir (2, 3). Lammers ve ark. terapötik amaçla I-131 işaretli doksorubisin-HPMA nanopartiküllerini hazırlayıp, bu nanopartiküllerle in vivo çalışmaları gerçekleştirmişlerdir (4). Çalışmada iki farklı molekül ağırlığına (31 kDa ve 65 kDa) sahip, çeşitli kimyasal gruplarla modifiye edilmiş HPMA kopolimeri kullanılmıştır. 65 kDa molekül ağırlığına sahip HPMA kopolimeriyle hazırlanmış I-131 işaretli doksorubisin nanopartikülünün diğer nanopartiküllere göre daha uzun süre kan dolaşımında kaldığı ve tümörde üç kat daha fazla tutunduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu polimerin katyonik veya anyonik gruplarla fonksiyonelleştirilmesiyle de tümör bölgesinde tutulumun değiştiği gözlenmiştir.

Polimerik yapılarla hazırlanmış radyofarmasötüğün tümörde tutulum mekanizması, yük, hidrofobiklik, partikül boyutu gibi çeşitli fizikokimyasal özelliklerin değiştirilmesinden etkilenebilir (5). Özellikle partikül boyutu monoklonal fagositik sistem (MPS) tarafından radyofarmasötüğün tutulumunda çok etkili bir parametredir. MPS alımından kaçınmak için, Zhang ve ark. (6) radyonüklidin yapısını bozmadan daha uzun süre kan dolaşımında kalmasını sağlayan ve hedefleme verimliliğini arttıran PHPMA içeren nanosistemler geliştirmişlerdir ve bu nanosistemleri işaretleyerek yeni bir radyofarmasötik geliştirmişlerdir.

Polimerik sistemlerin aktif hedeflenmesi, tümör görüntülemeye görüntü kalitesini artırmak amacıyla tümörde daha çok birikmesine katkıda bulunabilir. Örnek olarak Schieferstein ve ark. (7) Walker-256 meme kanserini hücreleri taşıyan farelerde F-18 işaretli folat-PHPMA kopolimerinin tümör tutulumunu araştırdıklarında, hedeflenmemiş bölgelere göre meme kanserli dokuda bu kopolimerin daha çok biriktiğini gözlemlemişlerdir.

Karaciğer kanserli hastalarda polimer-ilaç konjugatları ile yapılan bir çalışmada, I-123 işaretli doksorubisin-galaktosamin-HPMA konjugatının organ dağılımı SPECT görüntüleme ile incelenmiştir (8). Uygulamadan 24 saat sonra, karaciğerde hedeflenen tutulumun  $16.9 \pm 3.9$  % olduğu ve diğer bölgelerde ise  $3.3 \pm 5.6$  % olduğu belirlenmiştir. Galaktosamin içermeyen doksorubisin-HPMA konjugatının ise tümöre hedeflenmediği gözlenmiştir. Başka bir çalışmada hem tedavide hem de görüntüleme için kullanılan teranostikler üzerine çalışılmıştır (9). Bu çalışmada c(RGDyK) oligopeptidine tutunması beklenen Cu-64-DOTA işaretli PHMA hazırlanıp, teranostik etkisi değerlendirilmiştir. Aktif olarak hedeflenmesi gerçekleştirilen bu konjugatın tümör tutulumu, hedeflenmemiş bölgeye göre daha yüksek bulunmuştur.

#### ***Poli (2-alkil-2-oksazolin)***

Poli (2-metil-2-oksazolin) ve poli (2-etil-2-oksazolin), poli (2-alkil-2-oksazolin) polimerinin düşük molekül ağırlığına sahip türevleridir. Gaertner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bu polimerler In-111-DOTA ile işaretlenmiş ve *in vivo* olarak farelere uygulanmıştır (10). İşaretlenmiş olan iki kompleksin de MPS tarafından düşük tutulum ve böbrekler yoluyla hızlı bir atılım gösterdiği bulunmuştur. Wyffels ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, plazma dolaşım süresini artırmak ve böbreklerden atılım hakkında bilgi edinmek için, poli (2-etil-2-oksazolin) içeren desferoksamin kompleksi hazırlanıp, Zr-89 ile işaretlenmiştir. Polimerin molekül ağırlığı arttıkça radyoışaretleme verimliliğinin azaldığı ve desferoksaminin farmakokinetiğinin farklılık gösterdiği bulunmuştur (11).

#### ***Poli (laktikoglikolik asit) (PLGA)***

PLGA, nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan parçalanabilir ve biyobozunur bir polimerdir (12). Plazma proteinleri ile bağlanmasını önlemek için, PLGA nanopartiküllerinin yüzeyi biyolojik olarak uyumlu hidrofilik polimerler (örn, Polietilenglikol-PEG, propilen glikol-PG, Pluronic®) ile kaplanır. Tc-99m ile işaretlenmiş bu polimerler, özellikle akciğerlerin ve sentinel lenf düğümlerinin görüntülenmesi için kullanılmaktadır (13, 14). PLGA nanopartikülleri, Pluronic® ile kaplandığında, içinde enkapsüle olan ilacın kanda dolaşım süresinin arttığı bulunmuştur. Yüzeyi modifiye edilmiş PLGA nanopartiküllerinin içine kemoterapötik bir ilacın enkapsülasyonu tedaviyi, Tc-99m ile işaretlenmesi de görüntülemeyi gerçekleştirerek teranostik etkiyi sağlamaktadır (15).

#### ***Kendiliğinden oluşan polimerik amfifilik blok kopolimer-supramoleküler yapılar (nanopartiküller, miseller, lipozomlar, polimerozomlar)***

Tümör görüntüleme, polimerik sistem uygulamaları elde edilen görüntülerin kalitesini olumlu bir şekilde etkilemektedir. Miseller, lipozomlar, nanotaşıyıcılar ve diğer nano ölçekli sistemler gibi kendiliğinden oluşan kopolimerlerin hazırlanmasıyla sistemin boyutu artmaktadır. Genel olarak, amfifilik kopolimer içeren miseller, misel çekirdeğini oluşturan hidrofobik bir bloğu ve sulu şartlarda misel kabuğunu oluşturan hidrofilik blokları içerir (16). Kendiliğinden oluşan misellerin boyutu genellikle, uzun süreli kan dolaşım süresi ile tümör tutulumunu arttıracak büyüklükte olmalıdır. Hem hidrofilik hem de hidrofobik blokların yapımı için farklı polimerler kullanılmıştır. Bununla birlikte, en çok çalışılan sistemlerden bazıları, PEO ve poli ( $\epsilon$ -kaprolakton) (PEO-b-PCL) diblok kopolimerleridir. MDA-MB-231 tümör hücresi taşıyan farelere In-111-DTPA işaretli PEO ve b-PCL nanopartiküllerin (partikül boyutu 58 nm olan) intravenöz enjeksiyonundan sonra, mini SPECT ile görüntülenmesi yapılmıştır. Elde edilen görüntülerde tümör odağı net bir şekilde diğer hücrelerden ayırt edilebilmiştir, tümör hücresinde nanopartikül tutulumu daha yüksek bulunmuştur. Farklı boyuttaki blok kopolimer misellerinin (25 nm ve 60 nm) karşılaştırılmasıyla, 60 nm'lik çapa sahip olan miseller, insan epidermiyle aktif hedefleme ile daha da iyileştirilebilen, neredeyse iki kat daha fazla bir tümör birikimine yol açmaktadır (17). Başka bir çalışmada, Park ve ark. (18) hedeflenebilir bir kemik görüntüleme ajanı olarak Tc-99m-DTPA işaretli PEO-PCL ve bunun diblok kopolimerini kullanmıştır. Tc-99m-DTPA işaretli PEO-PCL ile artmış bir kemik birikimi görülürken, karaciğer ve dalak tutulumunda azalma görülmüştür. Tc-99m-DTPA işaretli diblok kopolimeri olan PEO ve poli laktit bloklarından (PEO-B-PLA) oluşan misel sistemi hazırlanmış, farelerde tirozin dağılımının izlenmesi için I-125 ile işaretlenmiştir. Bu çalışmada misel yüzeyine negatif yük sağlamak için glutamik asit bağlanmıştır ve nötr misel haliyle kıyaslama yapılmıştır. Negatif yüklü misel ile karaciğer ve dalakta tutulumun azaldığı gözlenmiştir (18).

Hidrofilik polimerler ile hazırlanan radyoışaretili lipozomlar, tümör görüntüleme için ideal taşıyıcılar olarak bilinir. In-111 DTPA ile işaretlenmiş N (karbamoil-PEO)-1, 2/2 distearoil-gl-glisero-3-fosfaetanolamin, fosfatidilkolin ve kolesterolden oluşan lipozomlar skuamöz hücreli tümör içeren farelere enjekte edilmiş ve biyodağılımı gama kamera ile incelenmiştir (19). Hazırlanan lipozomun

önemli bir tümör birikimi gösterdiği, aynı zamanda karaciğer ve dalakta da önemli bir tutulum gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, sistem farklı gelişmiş kanserlere (göğüs, baş, bronş, glioma ve serviks) sahip 17 hastaya uygulanmış, 72 saat sonra, gama kamera görüntülerinden tümörde tutulan lipozom miktarları değerlendirilmiştir. Göğüs tümörlerinde göreceli olarak düşük tutulum gözlenirken, baş ve boyun kanseri olan hastalarda en yüksek tümör alım seviyeleri görülmüştür. Ayrıca MPS'de radyoışaretli lipozomların lokalizasyonu gözlenmiştir (20).

### **Terapide kullanılan polimerler**

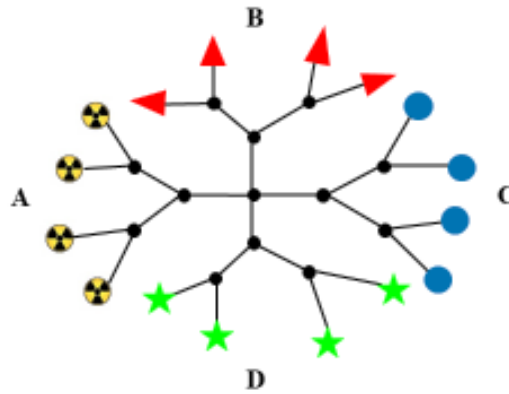
Görüntüleme kadar yaygın olmasa da, sentetik polimerik sistemler terapötik radyonüklitlerin tümörlere taşınmasında da kullanılmaktadır (21). Beta yayan parçacıklarla işaretlenmiş polimerik radyoterapötikler, radyonüklidin yaydığı yüksek radyasyon enerjisi nedeniyle polimerden serbest bırakılmadan terapötik etkinliğini sağlamaktadır. Mitra ve ark. (22) tarafından sentezlenen  $\alpha\beta3$  integrin hedefleyici peptit olan rgd4c ile kopolimerize edilmiş HEMA, Y-90-DTPA ile işaretlenmiştir. Prostat hücrelerini taklit eden Du-145 hücreleri ile tümör büyümesinin durdurulması üzerine bir çalışma gerçekleştirilmiş ve 9.25 MBq Y-90 DTPA işaretli bu polimer uygulandığında, yüksek miktarda tümörde tutulumun olduğu ve önemli ölçüde tümör büyümesinin engellendiği gözlenmiştir. Wang ve ark. (23) tarafından sentezlenmiş dekstran poli (n-metakril siklilisin) kopolimer-tirozin konjugatları, I-125 ile işaretlenmiş ve sağlıklı farelere enjekte edilmiştir. Böbrek atılımının yanı sıra, karaciğer ve dalakta artmış bir birikim göstermesi, radyoterapötik olarak kullanımını sınırlamaktadır. Bu konjugatın biyodağılımının, HEMA ünitelerinin konjugat üzerinde bulunan metakrilat zincirlerine bağlanmasıyla iyileştirilebileceği saptanmıştır. Hara ve ark. (24) hidrofobik poli laktik asit ve hidrofilik poli sarkozin bloklarından oluşan bir diblok miseller sistemini geliştirip, I-131 ile işaretlemişlerdir. Daha sonra meme kanserli farelere, belirli zaman aralıklarıyla perkütanöz olarak uygulama gerçekleştirmişlerdir. Çalışmanın sonunda tümör büyümesinin durdurulması sağlanmıştır. Sofou ve ark. (25) PEO'lenmiş lipid, 1,2-dinonadekanoil-glisero-3-fosfolin ve kolesterolden oluşan lipozomlar geliştirmişler ve bu lipozomu terapötik amaçla alfa ışını yayan Ac-225-DOTA ile işaretlemişlerdir. Bu sistemle, sağlıklı dokulara daha az zarar vererek etkin bir radyoterapötik yaklaşım elde edilmiştir. Bu çabalar, sentetik polimerlerin kanser tedavisini geliştirmek için önemli bir potansiyele sahip olduğunu kuvvetli bir şekilde göstermektedir.

### **Dendridik polimerler**

Dendrimerler, dallanmış yapıda, mükemmel üç boyuta ve belirli bir partikül boyutuna sahip küresel makromoleküllerdir (26-28). Bu monodispers, dallanmış yapı, çoğunlukla, çok basamaklı reaksiyonları içeren yaklaşımlarla sentezlenir. Dendrimerlerin işlevsel gruplarına görüntüleme, tedavi edici, hedeflendirici grupların bağlanması tedavide ve tanıda kullanımını arttırmaktadır (Şekil 1). Dendrimerlerin önemli bir alt sınıfı olan hiper dallanmış polimerler de, uygun alternatifler olarak dikkat çekmektedir. Çok sayıda dendridik polimer yıllardır çeşitli görüntüleme ve terapötik sistemler için geliştirilmiştir. Bunlar;

- (a) Hiper dallanmış polimerler,
- (b) Yıldız polimerler,
- (c) Dendrigraftlar,
- (d) Polimerzomlar,
- (e) Tek moleküllü miselleri oluşturan amfifil çekirdek-kabuk dendrimerler,
- (f) Dendrimer dendripleksler olarak adlandırılan konjugatlar,
- (f) Tekdüze dendrozomlar oluşturan kendiliğinden toplanmış janus dendrimerlerdir.

Yukarıda adı geçen yapılar, çok yönlü nanoboyutlu sistemler olarak kabul edilirler (29-31). Bunların içerikleri, tümör özgünlüğünün yanı sıra biyoyoumluluklarını artırmak için değiştirilebilir. Boyutları, dallanma derecesi ve yüzey işlevleri gibi fiziksel özellikleri, çeşitli uygulamalar için verimli bir şekilde ayarlanabilir. Çoklu periferik gruplar, kimyasal yapı, kapsülleme veya her ikisinin kombinasyonu ile yüksek miktarda ilaç ve görüntüleme ajanlarının yüklenmesine izin verir (32). PET, SPECT ve CT gibi görüntüleme teknolojilerinde kullanılan sistemleri tek bir çekirdek içinde terapötik ajanlarla birleştirmek, yalnızca tedaviden önce hastalık teşhisinin değerlendirilmesinde yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda tanının duyarlılığını ve çözünürlüğünü de artırır (33-35). Bu ilgi çekici özelliklerden ötürü, dendridik polimerler, terapötik ve teşhis alanlarında umut verici taşıyıcılardır. Son yıllarda, kontrast ajanlarının yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme dendrimerler uygulamalarının yapıldığı çalışmalar üzerine de yoğunlaşmaya başlanmıştır.



A: Görüntüleme, B: Hedefleme, C: Tanı, D: Tedavi.

Şekil 1. Dendrimerlerde işlevsel grup bağlanmasının şematik olarak gösterilmesi

### Görüntüleme için dendridik polimerler

Dendridik polimerlerle yapılan SPECT görüntülemeye, Tc-99m ve In-111 gibi radyonüklitler kullanılmaktadır. Bu sistemlerin, DTPA veya DOTA gibi kenetleme maddeleri kullanılarak radyonüklitlerle işaretlenmesi gerçekleştirilmiştir (36,37). Çalışmalarda tanı veya tedavi uygulamalarının gereksinimlerini karşılamak için dendridik yapının geliştirilmesi gerekmektedir. Kenetleme ya da diğer bir deyişle şelat yapıcı ajanların işaretlemeye kullanılması ve dendridik polimerlerin radyoışaretlenmesiyle, bu sistemlerin biyodağılımının değişmediği gözlenmiştir. Nükleer tıp görüntüleme uygulamaları için tasarlanan dendrimer örneklerine baktığımızda, Kobayashi ve ark. (38, 39) tümör görüntüleme için In-111 ve Y-88 işaretli PAMAM dendrimer - monoklonal antikor konjugatlarını hazırlamışlardır. Hazırlanan bu dendrimerlerin tümör üzerinde önemli tutulum gösterdiği saptanmıştır. Olumsuz olarak, karaciğer, dalak, böbrek gibi diğer organlarda da yüksek oranda biriktiği gözlenmiştir. Fakat şelatlar radyoaktif olmayan indiyum iyonları ile doyurulduğunda MPS birikiminin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, MPS tarafından yüksek bir alım, PAMAM dendrimerlerinin görüntülemeye kullanıldığında vücut açısından zararlı etkilerini de göstermektedir. Bu durumda, organlarda tutulumu değiştirmek için farklı yapıya ve büyüklüğe sahip dendrimerler kullanılmıştır. Parott ve ark. (40) poliester dendrimerlerin farklı jenerasyonlarını (G5 - G7) hazırlamışlar, dendrimer üzerindeki şelat yapıcı ajanların etkisini en aza indirmek için modifikasyonlar yapmışlardır. Tc-99m ile işaretleme için bis (2-piridil) amin şelatlama ünitesini dendrimerlerin çekirdeğine sokarak alternatif bir yaklaşım kullanmışlardır. Mini SPECT çalışmaları, hazırlanan dendrimerlerin küçük boyutu nedeniyle renal yolla hızla uzaklaştırıldığını göstermiştir. Kanda kalış süresinin dendrimer uygulamasıyla azaltılmasına rağmen, renal olarak parçalanabilen sistemler hala tercih edilmektedir. Bunun tam tersi, pasif hedeflemede, hedef bölgede tutulum için yeterli zamana sahip olmak gerekir ve taşıyıcı sistem dolaşımında uzun süre (6 saatten fazla) kalmalıdır. Ayrıca, etkili bir hedefleme için, makromoleküllerin opsonizasyon gibi çeşitli biyolojik engellerin üstesinden gelmesi ve uygun biyouyumluluğa sahip olması gerekmektedir. PEO ile bağlanma yapılarak, hedefleme sistemlerinin boyutu arttırıldığı gibi yüzeylerinde de bu polimer ile kaplama yapılarak (PEOlasyon) etkin bir hedefleme sağlanabilir. Bu işlemler, makrofajlar tarafından tutulumun azalmasına ve fagositozdan kaçınılmasına da olanak tanır, sonuç olarak tümör hücrelerine spesifik bir hedefleme gerçekleştirilir. PEOlasyonlanmış dendrimerler, tümör dokusunu, sentinel lenf nodlarını ve melanomların görüntülenmesinde ve anjiyogenezin durumu hakkında bilgi edinmek için kullanılmıştır (41, 42).

Dendridik polimerlerin dallanmış yapısı, aynı zamanda, şelatlama, hedefleme ve çözünmeyi artırmanın yanı sıra yüzeydeki fluoresan özellikler gibi farklı işlevselliklerin çoklu hale getirilip bir arada kullanılmasına izin verir. Prensip olarak görüntüleme, radyonüklitlerin yarı ömrüne bağlı olarak değişir. Bu zorluğun üstesinden gelmek için, bir prob üzerine eşzamanlı olarak flüoresan maddenin eklenmesi, çok fonksiyonlu problemler elde edilmesini ve daha uzun süreli değerlendirmeyi mümkün kılar. Kobayashi ve ark. (43) lenfatik görüntüleme için In-111-DTPA işaretli PAMAM dendrimerlerini nanoprob olarak geliştirmiştir. Dendrimerin yüzeyindeki DTPA, In-111 ile PAMAM dendrimerlerinin radyoaktif işaretlenmesine, In-111 ise tüm vücut görüntülemeye izin verir, bu da icelenen bölge hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilmesini sağlar. Dendrimer bazlı PET görüntüleme için Tanaka ve ark. (44) Ga-68 DOTA işaretli glikozil esterlerin çeşitli jenerasyonlarını kullanarak, dendrimer büyüklüğüne bağlı renal filtrasyonu incelemişlerdir. Cu-64-DOTA veya Ga-68-DOTA ile rgd bazlı peptid içeren dendrimerler

işaretlenmiş,  $\alpha\beta3$  integrin hedefleme yapılmıştır. Dendrimerdeki rgd peptidlerinin sayısının artmasının, integrin bağlama afinitesini ve dolayısıyla tümör alımını arttırdığı gözlenmiştir (45, 46). Diğer bir örnek, Almutairi ve ark. (47) tarafından gerçekleştirilmiştir. Br-76 ile crgd peptidleri içeren dendrimerler işaretlenmiş ve  $\alpha\beta3$  integrin reseptörlerine tutulumunu artırmak için dendrimer yüzeyinde PEO ile kaplama yapılmıştır. 12 nm'lik boyuttaki nanotaşıyıcının, tek başına monomerik crgd peptidlerine göre bağlanma afinitesinin 50 kat arttığı belirtilmiştir.

#### **Tedavide kullanılan dendridik polimerler**

Dendridik polimerlerle terapötik olarak da çalışılmıştır. I-131, Re-188, Y-90 gibi radyonüklitler kullanılmıştır (48). Dendridik polimerlerin ilgi çekici bir özelliği, radyonüklitleri ve ilaçları aynı anda kapsülleme yetenekleridir. Zhao ve ark. (49) radyoışaretli dendrimerlerin tedavi potansiyelini araştırmışlardır. Spesifik olarak peptid veya ilaç içeren PAMAM dendrimerlerini hazırlamışlardır. I-131 ile PAMAM dendrimerlerini işaretlemişlerdir. İlaç olarak klorotoksin kullanılmıştır, dendrimerin yapı iskeletinde bu etken maddenin kapsüllemesi sağlanmış ve ardından opsonizasyonu azaltmak için amin gruplarının asetilasyonu yapılmıştır. Sonuçlar, tümörün büyüklüğünün azalmasıyla ve yüksek sağkalım oranlarının eşlik ettiği uzun süreli tümör tutulumu olduğunu göstermiştir. PEO-blok polimerleri ve diğer amfifilik dendrimerler ile etkili antitümör aktivitesi ve umut verici tümör görüntüleme özelliklerini göstermek için çalışılmıştır (50, 51). Bu nanotaşıyıcıların, görüntüleme ve tedaviye izin veren I-131 ile işaretlenmesi ve eşzamanlı olarak, pH değiştiren sistem yoluyla tümör hücrelerine spesifik olarak hedeflenmesi ve yüksek miktarda ilaç salımı sağlaması gerçekleştirilmiştir. Pozitif yüklü dendrimerler, örneğin PAMAM ve poli propilen amin (POPAM), negatif yüklü DNA ve oligonükleotidler ile 50–200 nm boyutlarında kararlı kompleksler oluşturur (52, 53).

Grünwald ve ark. (54) adenovirüs vektörleri içeren PAMAM dendrimerleri ile hNIS genini, I-123 sintigrafisini kullanarak sistemik radyoviroterapi potansiyellerini değerlendirmek üzerine çalışmışlardır. Dendrimer kaplı adenovirüs, *in vitro* olarak geliştirilmiş transdüksiyon etkinliği göstermiştir. Karaciğer kanseri oluşturulmuş farelere enjekte edildiğinde, arttırılmış bir onkolitik etki elde edilmiştir. Hedeflemeyi daha da iyileştirmek için, çalışmalarını PAMAM kaplı adenovirüs reseptörlerinin (hNIS geni) egfr-spesifik peptid ile modifiye ederek genişletmişlerdir (55). I-124 işaretli adenovirüs vektörleri kullanılarak PET görüntüleme yapılmış ve yüksek oranda tümörde tutulum gözlenmiştir. Radyoterapötik etki için, I-131 işaretli adenovirüs vektörlerini içeren dendrimerlerin sistemik olarak uygulanıp etkin bir tedavi sağladığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar kanser tedavisi için radyoışaretli dendridik polimerlerin potansiyelini ortaya koymaktadır. Radyoışaretli dendridik polimerlerin bazı benzersiz özelliklerine rağmen, terapötik ajanlar olarak kullanım için uygunluklarını açıklayan klinik çalışmalar henüz bildirilmemiştir. Özellikle MPS'deki daha büyük ve/veya yüklü dendridik yapıların istenmeyen birikimi bunun ana sebebidir. Dendridik polimerlerin çok basamaklı ve fonksiyonlu modifikasyonları, homojenlik kaybına yol açabilir ve bu nedenle etkili biyodağılım ve hedefleme özellikleri azalır. Daha uygun tümör tedavisi geliştirmenin bir yolu daha küçük, nötr dendritik yapıların geliştirilmesi ve daha etkili hedefleme yaklaşımlarının kullanılması olabilir (56, 57).

#### **Sonuç**

Nükleer tıpta hastalıkların tanı ve tedavisi için her geçen gün amaca uygun polimerik materyallerin keşfi, modifiye edilmesi ve bu polimerik materyallerle hazırlanmış nanotaşıyıcıların geliştirildiği, bu alanda çalışmaların hızlı bir şekilde sürdürüldüğü gözlenmiştir. Her ne kadar yeni geliştirilen sistemlerin prelinik çalışmaları literatürde mevcut olsa da, kliniğe girmiş ürünler sınırlı sayıdadır. Bu derlemede nükleer tıpta prelinik ve klinik olarak uygulanan polimerlere, bu polimerlerin türevlerine ve nanotaşıyıcı sistemlere genel bir bakış sağlanmıştır. Gelecekte bu alanda yapılan araştırmaların günden güne artacağını ve çok farklı polimerler ve bu polimerlerden hazırlanan nanotaşıyıcı sistemlerin nükleer tıp uygulamalarına yeni ufuklar açacağını düşünmekteyiz.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

#### **Kaynaklar**

- [1] Huis In 't Veld R, Storm G, Hennink WE, et al. (2011). Macromolecular nanotheranostics for multimodal anticancer therapy. *Nanoscale*. 3(10),4022-4034.
- [2] Kissel M, Peschke P, Subr V, et al. (2002). Detection and cellular localisation of the synthetic soluble macromolecular drug carrier pHPMA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 29(8):1055-1062.

- [3] Herth MM, Barz M, Moderegger D, et al. (2009). Radioactive labeling of defined HPMA-based polymeric structures using [<sup>18</sup>F]Fetos for in vivo imaging by positron emission tomography. *Biomacromolecules*.10(7),1697-1703.
- [4] Lammers T, Subr V, Peschke P, et al. (2008). Image-guided and passively tumour-targeted polymeric nanomedicines for radiochemotherapy. *Br J Cancer*. 99(6):900–910.
- [5] Lammers T, Kühnlein R, Kissel, et al. (2005). Effect of physicochemical modification on the biodistribution and tumor accumulation of HPMA copolymers. *J Control Release*. 110(1):103-118.
- [6] Zhang L, Zhang R, Yang J, et al. (2016). Indium-based and iodine-based labeling of HPMA copolymer-epirubicin conjugates: Impact of structure on the in vivo fate. *J Control Release*. 235,306-318.
- [7] Schieferstein H, Kelsch A, Reibel A, et al. (2014). <sup>18</sup>F-Radiolabeling, preliminary evaluation of folate-pHPMA conjugates via PET. *Macromol Biosci*. 14(10),1396-1405.
- [8] Seymour LW, Ferry DR, Anderson D, et al. (2002). Hepatic drug targeting: phase I evaluation of polymer-bound doxorubicin. *J Clin Oncol*. 20(6),1668-1676.
- [9] Yuan J, Zhang H, Kaur H, et al. (2013). Synthesis and characterization of theranostic poly(HPMA)-c(RGDyK)-DOTA-<sup>64</sup>Cu copolymer targeting tumor angiogenesis: tumor localization visualized by positron emission tomography. *Mol Imaging*. 12(3),203-212.
- [10] Gaertner FC, Luxenhofer R, Blechert B, et al. (2007). Synthesis, biodistribution and excretion of radiolabeled poly(2-alkyl-2-oxazoline)s. *J Control Release*. 119(3),291-300.
- [11] Juran S, Walther M, Stephan H, et al. (2009). Hexadentate bispidine derivatives as versatile bifunctional chelate agents for copper(II) radioisotopes. *Bioconjug Chem*. 20(2),347-359.
- [12] Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al.(2012). PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release*. 161(2),505-522.
- [13] Delgado A, Soriano I, Sánchez E, et al. (2000). Radiolabelled biodegradable microspheres for lung imaging. *Eur J Pharm Biopharm* 50(2),227-236.
- [14] Subramanian S, Dandekar P, Jain R, et al. (2010). Technetium-99m-labeled poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles as an alternative for sentinel lymph node imaging. *Cancer Biother Radiopharm*. 25(6),637-644.
- [15] Yadav KS, Chuttani K, Mishra AK, et al. (2010). Long circulating nanoparticles of etoposide using PLGA-MPEG and PLGA-pluronic block copolymers: characterization, drug-release, blood-clearance, and biodistribution studies. *Drug Dev Res*. 71(4), 228-239.
- [16] Mikhail AS, Allen C. (2009). Block copolymer micelles for delivery of cancer therapy: transport at the whole body, tissue and cellular levels. *J Control Release*. 138(3),214-223.
- [17] Lee H, Fonge H, Hoang B, et al.(2010). The effects of particle size and molecular targeting on the intratumoral and subcellular distribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*. 7(4),1195-1208.
- [18] Park YJ, Lee JY, Chang YS, et al. (2002). Radioisotope carrying polyethylene oxide-polycaprolactone copolymer micelles for targetable bone imaging. *Biomaterials*. 23(3),873-879.
- [19] Harrington KJ, Rowlinson-Busza G, Syrigos KN, et al. (2000). Biodistribution and pharmacokinetics of <sup>111</sup>In-DTPA-labelled pegylated liposomes in a human tumour xenograft model: implications for novel targeting strategies. *Br J Cancer*. 83(2),232-238.

- [20] Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, et al.(2001). Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. *Clin Cancer Res.*7(2),243-254.
- [21] Lammers T, Peschke P, Kühnlein R, et al.(2007). Effect of radiotherapy and hyperthermia on the tumor accumulation of HPMA copolymer-based drug delivery systems. *J Control Release.*117(3),333-341.
- [22] Mitra A, Nan A, Papadimitriou JC, et al. (2006). Polymer-peptide conjugates for angiogenesis targeted tumor radiotherapy. *Nucl Med Biol.*33(1),43-52.
- [23] Wang D, Shi J, Tan J, et al. (2011). Synthesis, characterization, and in vivo biodistribution of <sup>125</sup>I-labeled Dex-g-PMAGGCONHTyr. *Biomacromolecules.* 12(5),1851–1859.
- [24] Hara E, Makino A, Kurihara K, et al. (2013). Radionuclide therapy using nanoparticle of I-131-Lactosome in combination with percutaneous ethanol injection therapy. *J Nanopart Res.* 15(1),2131.
- [25] Sofou S, Kappel BJ, Jaggi JS, et al.(2007). Enhanced retention of the alpha-particle-emitting daughters of Actinium-225 by liposome carriers. *Bioconjug Chem.* 18(6),2061-2067.
- [26] Newkome GR, Moorefield CN, Vögtle F. (2004). *Dendrimers and dendrons: concepts, syntheses, applications.* Wiley-VCH: Weinheim,151,23-27.
- [27] Fréchet JMJ, Ihre H, Davey M. (2001). Preparation of 'Fréchet-type' Polyether Dendrons and Aliphatic Polyester Dendrimers by Convergent Growth: An Experimental Primer. In: Fréchet JMJ, Tomalia DA, editors. *Dendrimers and other dendritic polymers.* Wiley-VCH: Chichester, 13, 567-586.
- [28] Vögtle F, Richardt G, Nicole W, et al. (2009). *Dendrimer chemistry: concepts, syntheses, properties, applications.* Wiley-VCH: Weinheim, 12, 67-89.
- [29] Voit B, Haag R, Appelhans D, et al. (2016). *Multifunctional Polymer Architectures.* John Wiley & Sons, Inc.
- [30] Khandare J, Calderón M, Dagia NM, et al. (2012). Multifunctional dendritic polymers in nanomedicine: opportunities and challenges. *Chem Soc Rev.* 41(7),2824-2848.
- [31] Kurniasih IN, Keilitz J, Haag R. (2015). Dendritic nanocarriers based on hyperbranched polymers. *Chem Soc Rev.* 44,4145-4164.
- [32] Fasting C, Schalley CA, Weber M, et al. (2012). Multivalency as a chemical organization and action principle. *Angew Chem Int Ed Engl.* 51(42),10472-10498.
- [33] Lo ST, Kumar A, Hsieh JT, et al. (2013). Dendrimer nanoscaffolds for potential theranostics of prostate cancer with a focus on radiochemistry. *Mol Pharm.* 10(3),793-812.
- [34] Ma Y, Mou Q, Wang D, et al. (2016). Dendritic Polymers for Theranostics. *Theranostics.* 6(7),930–947.
- [35] Ren JM, McKenzie TG, Fu Q, et al. (2016). Star Polymers. *Chem Rev.* 116(12),6743–6836.
- [36] Niki Y, Ogawa M, Makiura R, et al. (2015). Optimization of dendrimer structure for sentinel lymph node imaging: Effects of generation and terminal group. *Nanomedicine.* 11(8),2119-2127.



- [37] Barros ALB, Andrade SF, Souza Filho JD, et al. (2013). Radiolabeling of low molecular weight-galactose-based glycodendrimer with technetium-99m and biodistribution studies. *J Radioanal Nucl Chem.* 298(1),605-609.
- [38] Kobayashi H, Wu C, Kim MK, et al. (1999). Evaluation of the in vivo biodistribution of indium-111 and yttrium-88 labeled dendrimer-1B4M-DTPA and its conjugation with anti-Tac monoclonal antibody. *Bioconjug Chem.* 10(1),103-111.
- [39] Kobayashi H, Sato N, Saga T, et al. (2000). Monoclonal antibody-dendrimer conjugates enable radiolabeling of antibody with markedly high specific activity with minimal loss of immunoreactivity. *Eur J Nucl Med.* 27(9),1334-1339.
- [40] Parrott MC, Benhabbour SR, Saab C, et al.(2009). Synthesis, radiolabeling, and bio-imaging of high-generation polyester dendrimers. *J Am Chem Soc.* 131(8),2906-2916.
- [41] McNelles SA, Knight SD, Janzen N, et al. (2015). Synthesis, Radiolabeling, and In Vivo Imaging of PEGylated High-Generation Polyester. *Biomacromolecules.* 16(9),3033-3041.
- [42] Parat A, Kryza D, Degoul F, et al. (2015). Radiolabeled dendritic probes as tools for high in vivo tumor targeting: application to melanoma. *J Mater Chem B.*3,2560-2571.
- [43] Kobayashi H, Koyama Y, Barrett T, et al. (2007). Multimodal nanoprobe for radionuclide and five-color near-infrared optical lymphatic imaging. *ACS Nano.*1(4),258-264.
- [44] Tanaka K, Siwu ER, Minami K, et al. (2010). Noninvasive imaging of dendrimer-type N-glycan clusters: in vivo dynamics dependence on oligosaccharide structure. *Angew Chem Int Ed Engl.* 49(44),8195-8200.
- [45] Wängler C, Maschauer S, Prante O, et al. (2010). Multimerization of cRGD peptides by click chemistry: synthetic strategies, chemical limitations, and influence on biological properties. *Chembiochem.* 11(15), 2168-2181.
- [46] Dijkgraaf I, Kruijtzter JA, Frielink C, et al. (2007). Alpha and beta 3 integrin-targeting of intraperitoneally growing tumors with a radiolabeled RGD peptide. *Int J Cancer.* 120(3),605-610.
- [47] Almutairi A, Rossin R, Shokeen M, et al. (2009). Biodegradable dendritic positron-emitting nanoprobe for the noninvasive imaging of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106(3),685-690.
- [48] Wu C, Brechbiel MW, Kozak RW, et al.(1994). Metal-chelate-dendrimer-antibody constructs for use in radioimmunotherapy and imaging. *Bioorg Med Chem Lett* 4(3),449-454.
- [49] Zhao L, Zhu J, Cheng Y, et al. (2015). Chlorotoxin-conjugated multifunctional dendrimers labeled with radionuclide I-131 for single photon emission computed tomography imaging and radiotherapy of gliomas. *ACS Appl Mater Interfaces.* 7(35),19798-19808.
- [50] Trembleau L, Simpson M, Cheyne RW, et al. (2011). Development of F-18-fluorinatable dendrons and their application to cancer cell targeting. *New J Chem* 35,2496-2502.
- [51] Guo J, Hong H, Chen G, et al. (2014). Theranostic unimolecular micelles based on brush-shaped amphiphilic block copolymers for tumor-targeted drug delivery and positron emission tomography imaging. *ACS Appl Mater Interfaces.* 6(24),21769-21779.
- [52] Sato N, Kobayashi H, Saga T, et al. (2001). Tumor targeting and imaging of intraperitoneal tumors by use of antisense oligo-DNA complexed with dendrimers and/or avidin in mice. *Clin Cancer Res.* 7(11),3606-3612.

- [53] Hsu HJ, Sen S, Pearson RM, et al. (2014). Poly(ethylene glycol) corona chain length controls end-group-dependent cell interactions of dendron micelles. *Macromolecules*. 47(19),6911-6918.
- [54] Grünwald GK, Vetter A, Klutz K, et al.(2013). Systemic image-guided liver cancer radiovirotherapy using dendrimer-coated adenovirus encoding the sodium iodide symporter as theranostic gene. *J Nucl Med*.54(8),1450-1457.
- [55] Grunwald GK, Vetter A, Klutz K, et al.(2013). EGFR-targeted adenovirus dendrimer coating for improved systemic delivery of the theranostic NIS gene. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2(11),e131.
- [56] Chen X, Dou S, Liu G, et al.(2008). Synthesis and in vitro characterization of a dendrimer-MORF conjugate for amplification pretargeting. *Bioconjug Chem*. 19(8),1518–1525.
- [57] Patra M, Zarschler K, Pietzsch HJ, et al. (2016). New insights into the pretargeting approach to image and treat tumours. *Chem Soc Rev*. 45(23),6415-6431.