



# Teranostik Platformlarda Moleküler Görüntüleme Yöntemleri

## Molecular Imaging Methods in Theranostic Platform

Fuat Nurili<sup>1</sup>, Gülin Uçmak Vural<sup>2</sup>, Ömer Aras<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Weil Cornell Medical College, Moleküler Yenilikçi Enstitüsü, Radyoloji Anabilim Dalı, New York, USA

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çorum ve Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi, Radyoloji Kliniği, New York, USA

### Öz

Teranostik aynı anda hem tanı hem de tedaviyi aynı sistemde birleştirilen platformlardır. Bu platformun oluşması, nanopartikül sistemlerinin fonksiyonlitesinin gelişmesi ile ilgilidir. Nanotıp alanından faydalanarak, kişiselleştirilmiş tıp kavramı ile bireye özgü tedavi stratejileri uyarlanarak gerçekleştirilebilir. Bu derleme teranostik sistemlerin görüntüleme komponenti ile ilgili kısa bir özet vermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Teranostik, hedeflenmiş nanopartikül, moleküler görüntüleme

### Abstract

Theranostics is a promising field that combines therapeutics and diagnostics into single platform. This platform is driven by advancements in nanoparticle systems capable of providing the necessary functionalities. By utilizing nanomedicines, the concept of personalized medicine can be realized by tailoring treatment strategies to the individual. This review gives a brief overview of the imaging components of a theranostic system.

**Keywords:** Theranostics, targeted nanoparticles, molecular imaging

### Giriş

2012 senesi verilerine göre dünyada 14.1 milyon yeni kanser olgusu, 8.2 milyon kanser kaynaklı ölüm ve teşhisten sonraki 5 sene içerisinde kanser ile yaşayan 32.6 milyon insan mevcuttur. Yeni kanser olgularının yüzde %57'si (8 milyon), kanser kaynaklı ölümlerin %65'i (5,3 milyon) ve 5 yıl boyunca süregelen kanser olgularının %48'i (15,6 milyon) göreceli olarak az gelişmiş bölgelerde saptanmaktadır (1). Teşhis, tedavi ve önleme seçeneklerindeki ilerlemeye rağmen kanserde sağkalım oranları halen düşüktür (2). Bu nedenle yeni tedavi seçeneklerinin bulunmasına gereksinim duyulmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar, kansere bağlı ölüm oranlarını azaltmakta başarılı

olsalar da, bu ilaçların farmakokinetik özellikleri ve dokuda etki mekanizmalarının spesifik olmaması nedeniyle, hastaların maruz kaldıkları toksisite çok yüksektir (3). Pek çok kemoterapötik ilacın, hedef dokuya ulaşmadaki limitasyonları yüzünden tedavi etkinliği azalmaktadır. Buna karşın, yeni ilaç iletim sistemlerinin geliştirilmesi, anti-kanser ajanların, hormonların ve aşuların vücuda iletilmesiyle, bu ilaçların konvansiyonel uygulamalarına göre daha güvenli ve etkin olacağı öngörülmektedir (4). Kanser kemoterapisinde, sitotoksik ilaçlar normal ve malign hücrelere ayırt etmeksizin zarar vermektedir. Bu yüzden özellikle kanser hücrelerini seçerek ona zarar verecek bir ilaç iletim stratejisine fazlasıyla ihtiyaç

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Fuat Nurili, Weil Cornell Medical College, Moleküler Yenilikçi Enstitüsü, Radyoloji Anabilim Dalı, New York, USA

**E-posta:** fuatnurili@gmail.com

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

vardır. Ayrıca kemoterapötiklerin biyolojik ortamda (in-vivo) stabilitesini kaybederek vücuttan çok hızlı bir şekilde atılması veya metabolize edilmesi şeklindeki problemler de tedavide sorun teşkil etmektedir. Benzer bir biçimde, bazı ilaçların proteaz inhibitörleri gibi proteinlere yüksek bağlanma kapasitesi, ilaçların beyin ve diğer organlara dağılımını kısıtlamaktadır.

Yakın geçmişte ilaç iletim stratejisi için, kanser tedavisi ve teşhis alanında bu problemleri çözebilecek nanoölçekli partiküller geliştirilmiştir. Nanoparçacık teknolojisi hem terapötik, hem de tanısal yöntemlerin gelişimine büyük ölçüde katkı sağlamaktadır. Tedavi ve tanı arasındaki o yol ayrımında, ikisini de tek bir verimli formüle çevirme fikrine olan ilgi gittikçe artmaktadır. Adına 2002’de Funkhouser tarafından “teranostik” (hem teşhis, hem tedavi için kullanılan) olarak adlandırılan bu konsept, hastalığın moleküler biyomarkırlarını hedefleyebilmek ve kişiselleştirilmiş tedaviye katkı sağlamak konusunda büyük beklentilerin olduğu bir alandır (4). Kişiselleştirilmiş tedavi, tedavinin istenmeyen yan etkilerini azaltabilir ve potansiyel olarak daha iyi sonuçlar verebilir. Bu çoklu fonksiyonelliğe erişmek için, dört tipik bileşen konseptte dahil edilmelidir;

1. Nanoparçacık,
2. Tanısal görüntüleme alanı,
3. Ligand hedefleme,
4. Terapötik (Şekil 1).

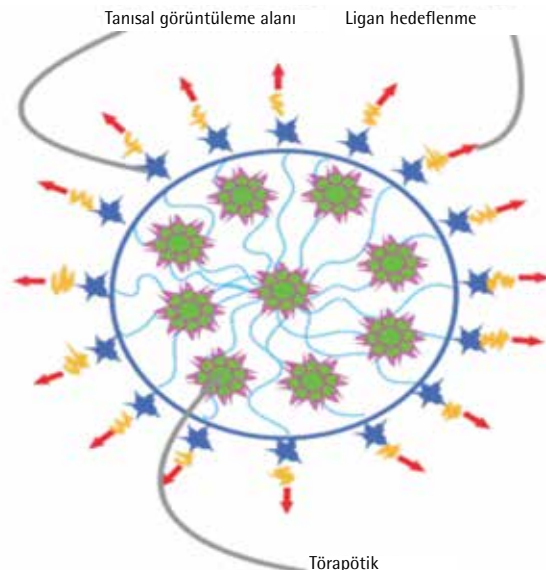
Böylece, verimli teranostik partiküllerin geliştirilmesi aşamasında daha sensitif tanısal görüntüleme, liganda daha spesifik bağlanma ve kontrollü ilaç salınımına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçlara ulaşmak için pek çok deneysel yol araştırılmaktadır. Şu anda teranostik partikül görüntüleme için kullanılan yöntemler arasında optik görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Nükleer Tıp yöntemleri ile görüntüleme (SPECT, PET), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) mevcuttur. Bu yazıda, teranostik nanopartiküllerin (TNP) görüntüleme yöntemleri üzerine genel bir bakış sunulmuştur.

### Görüntüleme Yöntemleri

Moleküler görüntüleme; yaşayan organizmaların doku, hücre ve hücre içi komponentlerindeki biyolojik işlemlerin karakterize edilmesini sağlar. Belirli

moleküler problemleri veya kontrast maddeleri kullanan bu teknik ile hastalıklar erken evrede teşhis edilebilir ve tedavinin etkinliği hızla değerlendirilebilir. Moleküler görüntülemenin kökleri nükleer tıpta yatmakta olup, pek çok açıdan bu mevcut yöntemin direkt bir uzantısıdır. Günümüzde nükleer tıp yöntemlerine ek olarak optik görüntüleme ve MRG gibi farklı teknikler de bu amaçla kullanılabilir. Moleküler görüntüleme problemleri günümüzde halihazırda mevcut olan hücresel/moleküler hedeflerle ilgili bilgilerin ve tekniklerin hızla artması vasıtasıyla geliştirilebilmektedir. Moleküler biyoloji ve medikal görüntülemenin kombinasyonu bu yeni alandaki hızlı gelişimin sebebi olup, hücresel/moleküler olayların gözlemlenmesi konusunda, örneğin “raportör gen” analizi gibi, konvansiyonel moleküler analizlerden köken alan yöntemlere alternatif yöntemler sunmaktadır. Biyoteknoloji ve fonksiyonel genom bilimindeki gelişmeler, moleküler görüntüleme yenilikleri ve uygulamaları ile paralel bir şekilde ilerlemeyle sonuçlanmaktadır (5). Bu yeni görüntüleme tekniklerinin canlı kişiler üzerinde geliştirilmesi, onaylanması ve uygulanması arttıkça moleküler tıbbın gelişimi ile eşzamanlı olarak hastalıkların mekanizmaları daha iyi anlaşılacaktır (6). Tüm bu görüntüleme yöntemleri için, belirli bir sayıda “raportör” belirteç gereksinim duyulmaktadır. Raportörlerin kimyasal yapılarının ve her bir

Moleküler görüntüleme problemleri günümüzde halihazırda mevcut olan hücresel/moleküler hedeflerle ilgili bilgilerin ve tekniklerin hızla artması vasıtasıyla geliştirilebilmektedir. Moleküler biyoloji ve medikal görüntülemenin kombinasyonu bu yeni alandaki hızlı gelişimin sebebi olup, hücresel/moleküler olayların gözlemlenmesi konusunda, örneğin “raportör gen” analizi gibi, konvansiyonel moleküler analizlerden köken alan yöntemlere alternatif yöntemler sunmaktadır. Biyoteknoloji ve fonksiyonel genom bilimindeki gelişmeler, moleküler görüntüleme yenilikleri ve uygulamaları ile paralel bir şekilde ilerlemeyle sonuçlanmaktadır (5). Bu yeni görüntüleme tekniklerinin canlı kişiler üzerinde geliştirilmesi, onaylanması ve uygulanması arttıkça moleküler tıbbın gelişimi ile eşzamanlı olarak hastalıkların mekanizmaları daha iyi anlaşılacaktır (6). Tüm bu görüntüleme yöntemleri için, belirli bir sayıda “raportör” belirteç gereksinim duyulmaktadır. Raportörlerin kimyasal yapılarının ve her bir



Şekil 1. Teranostik nanopartikülün şematik görüntüsü.

teknolojinin duyarlılığının farklı olması sebebiyle, sinyal elde etmek için gereken doku konsantrasyonu yöntemden yöntemeye ciddi anlamda farklılık göstermektedir. Nanoparçacık platformu, hedeflenmiş (targeted) kontrast maddelerin geliştirilmesine şu sebeplerden dolayı uygundur;

- Bir veya birden fazla hedefleme molekülü ile fonksiyonelleştirilebilen yüzeylerinin mevcut olması,
- Kendi fizyolojik ve kimyasal özellikleri baz alınarak, plazma dolaşım sürelerinin ayarlanabilir olması,
- Kontrast maddeler ve/veya ilaçların yapısına önceden belirlenmiş oranlarda dahil edilebilmeleridir (7).

Görüntüleme teknikleri olarak MRG, BT, US, optik görüntüleme (biyoluminesans ve floresan), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) moleküler görüntüleme yöntemlerine dahildir. Her görüntüleme yöntemi detaylı olarak aşağıdaki kısımlarda değerlendirilecektir (Şekil 2).

### Optik Görüntüleme

Optik görüntüleme, araştırmalarda kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Optik görüntüleme biyoluminesans veya floresan problemlerin yaydığı fotonları kullanır. Düşük enerjili fotonları tespit edebilme özelliği, nispeten daha ucuz olması, görünen

ışıkta yakın kızılötesi (NIR) ışığa uzanan geniş spektrumu, iyonize radyasyona maruz bırakmaması ve uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine nazaran daha avantajlıdır. Maalesef bu yöntemin dezavantajı derin dokulara ulaşmadaki başarısızlığıdır (0-2 cm). Yöntemin pikomolar oranda kuantum noktaları ve 5 mW/cm<sup>2</sup> gibi düşük ışık yoğunlukları kullanılarak, kanser hastalarında sentinel lenf nodlarının tespiti yaygınlaşmaya başlamıştır (8).

Floresan görüntülemenin görülebilir ışık bölgesindeki (395-600 nm) fotonları dokuda dağıtmasından dolayı belli oranda bir gürültü oluşmaktadır (9). Ayrıca optik görüntülemeye arka plan artefaktı önemli bir problemdir. Bunun nedeni doku otofloresansı ve proteinlerin (257-280 nm), HEM gruplarının (maksimum emilim 560 nm) ve hatta suyun (900 nm üzeri) ışık emilimidir (10). Tüm bu sorunlara rağmen NIR (700-900 nm) aralığı ayarlanarak, otofloresans azaltılmakta, dokudaki foton dağılımı minimize edilmekte ve daha derin dokulara penetrasyon sağlanmaktadır. Bu özellikleri sayesinde floresan in-vivo görüntüleme için en ideal yöntem durumundadır.

Optik görüntüleme yöntemi için kullanılan problemler sentetik floroforlar, semikondüktör floresan kristaller ve lantanit bazlı problemlerdir. Choi ve ark. pegilehiyalüronik asit nanopartiküllerini, teranostik madde olarak irinotekan ilaveli yakın kızılötesi floresan boya (Cy5.5) ile birlikte kullanarak kolon tümörlerini in-vivo, seçici olarak hedefleyebilmiş, tedavi edebilmiş ve görüntüleyebilmişlerdir (11).

Optik görüntülemeye yaygın olarak kullanılan bir prob da kuantum noktalarıdır. Bunun nedeni ise bunların pek çok şekilde ayarlanabilen floresan özelliklere sahip olmalarıdır (12). Tan ve ark. kitosan nanopartiküller içine kapsüle edilmiş kuantum noktalarını kontrast madde olarak sentezleyip HER2/neu mRNA'yı kullanarak gereğinden fazla HER2 ekspresyonu olan SKBR3 kanser hücrelerine hedeflenmiş iletimi başarmışlar ve kuantum noktaları aracılığı ile bu hücrelerin hedeflenebildiğini ve gen-silencing özelliğini (belirli bir genin ekspresyonunun engellenmesi) göstermişlerdir (13). Ancak sitotoksitesite konusundaki endişeler, kuantum noktalarının kullanımını, bu avantajlara rağmen sektöre uğratabilir gibi gözükmemektedir (14).



Şekil 2. Moleküler görüntüleme mevcut görüntüleme modaliteleri ve mekanizmaları.

## Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR sinyalinin temeli, uygulanan bir manyetik alan aracılığı ile su hidrojen çekirdeklerinin devinimi prensibine dayanır. Radyofrekans titreşimleri gönderildikten sonra çekirdeklerin orijinal konumlarına döndükleri gevşeme evresinde görüntüler elde edilebilmektedir. Bu yöntem vücudun yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerini almak için kullanılırken milimetrik çözünürlük sağlayıp mükemmel bir kontrast görüntüsü vermektedir (15). Yöntem aynı zamanda fizyolojik-kimyasal durumu belirlemek için de kullanılabilir ve fonksiyonel MRG detaylı nörolojik bilgiler verebilir. MRG'nin röntgen ve BT gibi diğer görüntüleme tekniklerine kıyasla fazlasıyla avantajı vardır. Bunlardan biri invaziv (girişimsel) olmaması ve görüntü alırken iyonize olmayan radyasyon kullanmasıdır. MRG'nin dezavantajları arasında lantanit bazlı kontrast maddelere ihtiyaç duyması, pahalı kurulum ve bakım ücretleri ve eski implant gibi medikal cihazları kullanan hastalarda kullanılmaması sayılabilir.

MRG'de kullanılan gadolinyum (Gd) ve mangan (Mn) gibi paramanyetik moleküller daha küçük moleküllere, makromoleküllere veya nanopartiküllere etiketlenebilir. Diğer taraftan ise, manyetik demir-oksit nanopartikülleri kendiliğinden süperparamanyetik ve yükleri ile birlikte yüzeylerinden etiketlenebilirler. Radyonüklit veya optik görüntülemeye kıyasla MRG'nin iyi bir uzaysal çözünürlüğü vardır, ancak sensitivitesi düşüktür. Bunun önüne geçmek ve sinyal üretimini arttırmak için nispeten yüksek miktarda kontrast madde kullanımı gerekmektedir. Bu kontrast maddelerin yüksek dozlarda verilmesi, dokuda birikme ve toksisite konusunda endişeler doğurmaktadır.

Wang ve ark., akciğer ile prostat kanseri hücrelerini etkileyecek şekilde tasarlanan ve T2 kontrast madde olarak kullanılabilir, doksorubisin ve plazmid DNA'sı ile doldurulmuş kitosan manyetik nanopartiküller geliştirmişlerdir (16). Bu sistem ile, tümörler kontrastlı MR ile görüntülenerek, T2 ağırlıklı serilerde güçlü bir kontrast oluşturulmuş, hem terapötikler verimli bir şekilde iletilmiş, hem de terapötiklerin etkilerinin gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak sağlanmıştır.

Kim ve ark., pH duyarlı bir miseli MRG kontrast maddesi olarak kullanmak üzere sentezlemiş ve amfifilik blok eş polimerleri olan metoksipoli

[(etilen glikol)-b-poli(L-histidin) (PEG-p(L-His)) ve metoksipoli (etilen glikol)-b-poli(L-laktik asit)-dietilentriaminopentaasetikasit dianhidritadolinyum şelat (PEG-p(L-LA)-DTPA-Gd) maddeli ilginç bir teranostik platformu kurmuşlardır (17). Bu maddeler fizyolojik pH'ta 40 nm'lik küresel bir şekle sahiptirler, ancak tümörün asidik ortamında birbirlerinden ayrılarak, T1 ağırlıklı serilerde tümör dokusunu kontrastlandırmaktadırlar.

MRG kontrast maddesi olarak pH duyarlı teranostik sistemlere başka bir örnek Liu ve ark. tarafından geliştirilmiştir (18). Ekip, doksorubisin, folik asit ve DOTA-Gd parçalarından oluşan, duyarlı bir beta siklodekstrin nişasta polimerini üretmiştir. Bu sistem, nötral pH'da doksorubisinin düşük salınımı ile kendiliğinden misel nanopartiküller oluşturmada, ancak asidik tümör ortamlarında ilacın salınımı artmaktadır. İn vivo çalışmalarda kontrast madde partiküllerinin T1 ağırlıklı serilerde, farelerin karaciğer ve böbreklerinde biriktiği ve gevşeme değerlerinin diğer klinik kontrast maddelerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

## Radyonüklit Görüntüleme (PET/SPECT)

Moleküler görüntüleme için pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) gibi radyonüklit tabanlı teknikler de kullanılmaktadır.  $\gamma$ -ışını emisyonları SPECT ve PET'in çalışmalarının temelini oluşturmaktadır ve her iki yöntem için de bir kamera tarafından tespit edilebilen radyofarmasötikler verilmektedir. MRG'nin aksine SPECT ve PET görüntüleri daha düşük bir arkaplan sinyali ile gerçekleştirilir ve gama ışınlarının enerjileri megavolt menziline oldukları için, görüntüler için çok az sinyal güçlendirmesi gereklidir. SPECT ve PET kantitatif teknikler olup, MRG ve optik görüntüleme gibi yöntemlere karşı avantajlara sahiptir. SPECT, ilacın verilmesi sonrası ilgili dokudan yayılan  $\gamma$  radyasyonu dozunu algılayan bir kamera sistemidir (19,20). Tc-99m, I-131 ve Ga-67 gibi radyonüklitler vücuda verilir ve kanda dolaşıma girmeleri beklenir. Bu radyonüklitler bir nanoparçacık platformuna iliştilerinde, hem hedeflenen ligandlar, hem de kullanılacak ilaç teranostik bir platformda birleştirilerek hedeflenen dokuya yönlendirilebilmektedir. Nanoparçacık platformu hedeflenen dokuya bağlandıktan sonra gama detektörleri devreye sokulur ve tomografik

görüntüleme ile en fazla  $\gamma$ -ışını saçan odaklar nokta atışı ile tespit edilir. Dahası, 360 derecelik inceleme ile ilgili alanın üç boyutlu bir görüntüsü ortaya çıkartılır (21). SPECT kullanımının avantajları arasında, kantitatif değerlendirmeye olanak sağlaması, çok az arka plan interferansı olması, sinyal güçlendirme gerektirmemesi ve PET'ten daha ucuz olması, radyonüklitlerin uzun yarılanma ömürleri, birden fazla radyonüklitin aynı anda kullanılabilmesi ve yüksek hassasiyeti sayılabilir. Dezavantajları arasında diğer tekniklere nazaran uzaysal çözünürlüğün düşük olması, radyasyon kullanımı ve laboratuvar çalışmaları için külfet haline gelebilecek büyük boyutta ekipmana sahip olması gelmektedir (22).

Teranostik nanoparçacıklar ile SPECT'in birlikte kullanımı Kao ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Altın nanoparçacıkları I-131 ile etiketlenmiş epidermal growth faktör reseptörünü hedefleyen antikolar ile konjüge edilerek, A549 insan akciğer kanseri hücreleri ve C225 monoklonal antikolarının hedeflenmesi için özel olarak geliştirilmiştir (23). Bileşiğin bağlanma özgüllüğü ve teranostik yöntemin terapötik aktivitesi fare modellerinde kanıtlanmıştır.

PET kullanılan radyonüklitler, F-18 ve Cu-64 gibi, üretimi daha pahalı ve yarı ömrü daha kısa olan maddelerdir (24). SPECT'in aksine, radyonüklit bir elektronla iletişim kurmak için kısa bir mesafe seyahat eden bir pozitron yayar ve bu da iki ayrı  $\gamma$  ışını yayarak bu ışınlar belirli zaman dilimlerine ayarlanmış, farklı yönlere bakan iki ayrı kamera tarafından tespit edilir (25). SPECT yerine PET kullanılmasının avantajlarından bir tanesi direkt olarak üç boyutlu görüntü üretebilmesi, SPECT'ten daha yüksek hassasiyete sahip olması ve bir görüntü üretmek için daha düşük konsantrasyonda radyonüklitlere ihtiyaç duymasındır. PET'in dezavantajları arasında konumsal çözünürlük kısıtlamaları, ekipman masrafları, aynı anda sadece tek bir radyonüklit görüntüleyebilmesi ve radyasyon ile ilgili endişeler vardır (26).

Chen ve ark. PET'e uygun kontrast madde olarak biyoyumlu mezofor silika nanoparçacıklarını sentezlemişlerdir (27). Bu PEG'li parçacıklar, 80 nm çapında olup, meme tümörünü hedefleyen TRC105 antikoları ile birleştirilerek meme tümörleri görüntülenmiştir. Bu sistem aynı zamanda doksorubisini de başarılı bir şekilde iletmiş ve sistemin işleyişi gözlemlenebilmiştir.

## Bilgisayarlı Tomografi

BT'nin ana işlevi, X ışınlarının kemik, kas, yağ, su ve hava gibi farklı biyolojik bileşenlerden geçerken azalması üzerine kurulu bir sistem ile anatomik bilgi toplamaktır. Radyonüklit tabanlı görüntüleme fizyolojik işlevler hakkında bilgi verme konusunda başarılıyken, BT anatomik bilgi toplamaktadır (28). BT kontrast maddeleri tipik olarak düşük moleküler ağırlıkta olup, hızlı ekstravazasyon ve atılım ile özdeşleşmiştir. Diğer yandan, makromoleküller ve nanoparçacıklı maddeler kan havuzunda daha fazla kaldıklarından vasküler BT için uygun özellikteki bileşiklerdir. BT kontrast maddeleri olarak yüksek atom numaralı elementler olan iyot, bizmut veya altın barındıran nanoparçacıklar önerilmiştir (29-31). BT'deki kontrast maddelerin iletimi açısından, yüksek yük gerektiği için pek çok araştırmacı katı nanoparçacıklar kullanmakla birlikte, bazıları içerisinde su bazlı iyot moleküllerinin hapsoldüğü lipozomları önermektedir. Altın nanoparçacıkları BT için popüler bir seçim olmaya başlamıştır (32). Ancak, optimal kullanımları şu an belirsizdir (33).

Yakın zamanda Hyafil ve ark., katı ve iyot bazlı nanoparçacıkların, tavşan modellerinde, ateroskleroz yapısındaki makrofajlar tarafından daha iyi tutulduğunu bildirmişlerdir (29). Bu rapor, BT'de in-vivo moleküler görüntüleme olasılığını ortaya koymaktadır.

## Ultrasonografi

US düşük maliyeti, hızı, basitliği ve güvenliği ile en çok kullanılan klinik görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Bu görüntüleme tekniğinde yüksek frekanslı ses dalgaları (N20 kHz) üreten bir transduser cilde yerleştirilir ve iç organlardan yansıyan ses dalgalarına göre US görüntüleri elde edilir (34-36). Teknoloji geliştikçe küçülen boyutları ve daha spesifik entegre devreler üretilmesi, ultrasonu en mobil görüntüleme yöntemlerinden birisi haline getirmiştir. Pek çok ultrasonografi cihazı üreticisi şu anda laptop bilgisayarlar boyutunda görüntüleme sistemleri sunmaktadır. Yeni cihazların bir kısmı sadece akıllı telefon boyutundadır. US diğer yöntemlerin sunduğu kadar büyük bir volümetrik görüntüleme imkanı sunuyor olmasa da, küçük alanlarda görüntü alım

oranları, MR ve diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmektedir. US yüksek çerçeve oranı kapasitesi sayesinde gerçek zamanlı görüntü elde ederek, pek çok teranostik uygulamada avantaj sağlayabilir (37). Ultrasonun başka bir avantajı da yumuşak dokuları iyi bir şekilde vizualize etmesidir. Ancak derin dokulara penetrasyon zorluğu, görüntülerin çözünürlüğünü oldukça azaltmaktadır (38,39). Ultrason kontrast maddelerinin güvenliği pek çok uygulama için halen araştırma safhasında olsa da, kontrast kullanımından doğacak yan etkilerin oldukça nadir olduğu ortaya konulmuştur (40). Buna ilave olarak, ultrason kontrastı, MRG ve BT kontrast madde kullanımının kontrendike olduğu hastalarda önemli bir rol oynayabilir (örneğin renal yetmezlik) (41). Tüm bu avantajlarla, hem tanı hem de tedavi alanında mikrobalon platformunun gelecekteki rolü oldukça parlak gözükmektedir.

Ultrason kontrastı zenginleştirmede kullanılan mikrobalonlar 1-4 mikrometre arasında çaplara sahiptir ve bu özellik onların vasküler yapılar dışına çıkmasına engel olmaktadır. Mikrobalonlar; yüzey etkin katmanlar ile stabilize edilmiş baloncuklara fosfolipidler, proteinler veya polimer yapıların bir kabuk haline getirilmesi ile ortaya çıkmışlardır (Şekil 3). Mikrobalonlar genel olarak mekanik ajitasyon, sonikasyon veya mikrofluidik cihazlarla sentezlenirler. Temel olarak mikrobalonlar, in vivo olarak çok yüksek hassasiyetle görüntülenebilme eğilimleri, biyolojik bariyerlerden geçerek ilaç iletimi yapabilme kabiliyetleri ve terapötik molekülleri kabuklarının üzerine veya içine saklayabilme özellikleri yüzünden teranostik uygulamalarda ciddi bir potansiyel barındırmaktadırlar. Ancak şu ana kadar bu olasılıkları inceleyen çok az çalışma bildirilmiştir.

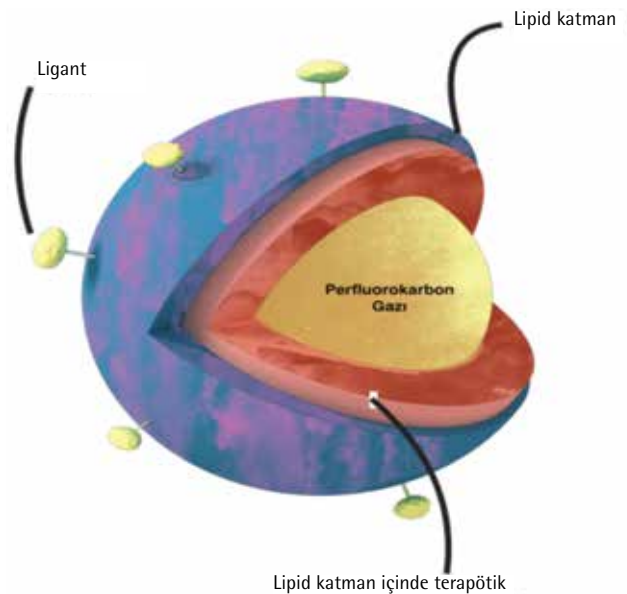
Bu konuyu irdeleyen öncü kanıt niteliğindeki çalışmalardan bir tanesi Leong-Poi ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (42). Bilim adamları VEGF kodlaması için plazmid DNA'sını içeren katyonik mikrobalonları kronik iskemik kas hastalığında, iskelet kaslarının terapötik arteriogenezinde kullanmış ve bu teranostik mikrobalonların farelerin iskemik arka bacaklarında VEGF üretimini zenginleştirdiğini, mikrodamar yoğunluğunu arttırdığını ve bu şekilde mikrovasküler kan akışını hızlandığını kanıtlamışlardır. Ancak burada katyonik VEGF-plazmid DNA-içeren

mikrobalonlar (MP1950: 3,9-5,4 mm arası lipid kaplı mikrobalonlar) kan akışını görüntülemekte kullanılmamış, yalnızca VEGF'nin hedef hücrelere ulaştırılmasında rol oynamışlardır. Ancak MP1950 birden fazla dozda verildiğinde, mikrobalonların bir önceki enjeksiyonun terapötik etkilerini direkt olarak görüntüleme olasılığı da mevcuttur.

Benzer semiteranostik çabalar Phillips ve ark. tarafından raporlanmış olup, ekip rapamisin yüklü mikrobaloncuları ultrason ile birlikte karotis balonu hasarı sonrasında oluşan neointima formasyonunu lokal olarak azaltmakta kullanmışlar ancak aynı formülasyonu stenozun derecesini veya tedavinin sağladığı gelişimleri ve perfüzyonu görüntülemekte kullanmamışlardır (43).

Gerçek teranostik araştırmalar, Rapoport ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (44). Perfluoropentan tabanlı nanobalonlara doksorubisin yükleyen ekip, bileşenlerin ilk intravenöz enjeksiyonda damar dışına çıkarak tümör interstisyumuna girdiğini, sonrasında da fizyolojik sıcaklıkta mikrobalonlar şeklinde birleşerek US ile hedef dokuda görüntülendiklerini ve akabinde ilacın salınımı için yok edildiklerinde tümör gelişimini oldukça yüksek düzeyde inhibe ettiklerini gözlemlemişlerdir.

Çeşitli analog teranostik yaklaşımlar günümüzde çokça ele alınarak bu alanda birçok çalışma



Şekil 3. İlaç yüklü mikrobalonun diyagramı.

yürütülmektedir. Örneğin kemoterapi yüklü mikrobalonların tümör damarlarını hedefleyerek bu bölgenin görüntülenmesi, lokal olarak yok edilmeleri sonrasında bölgeye ilaç salınımı, ilaç iletiminin biyolojik bariyerlerden geçirilmesi ve hedef bölgede ilaç verimliliği gibi konular gündemdedir. İlave olarak, bu tür maddeler birden fazla kez verildiğinde idantik teranöstik mikrobalon formülasyonlarının kullanılması sonucunda, klinik olarak yalnız yüksek verimli hedefleme ve ilaç iletimini değil, aynı zamanda bir önceki uygulamanın terapötik verimliliğini eşzamanlı geri beslenmesi, hem fonksiyonel perfüzyon gözlemlenebilir, hem de moleküler ultrason görüntüleme olanaklı olacaktır.

### Sonuç

Bu makalenin amacı okuyucuları, teranostik platformda kullanılan, ağırlıklı olarak radyolojik görüntüleme yöntemlerini kapsayan modaliteler açısından bilgilendirmektir. Moleküler teranostik tanisal testler, terapötik bir girişim ile birleştirilerek hastalığın moleküler bir özelliğini hedefleyen entegre bir sistem olarak tanımlanabilir. İster iyot radyoizotoplarının doğal hedeflenme kabiliyetlerini kullanmak, ister nanometre boyutundaki makromoleküler komplekslerin kendi içlerinde var olan ilaç salınım mekanizmalarını öne çıkarmak olsun, moleküler teranostik konsepti görüntüleme yöntemlerinde uzman kişilerin, özellikle nükleer tıp alanında ihtisası olanların aşına olduğu bir konsepttir. Teranostik nanoilaçlar, tek antite platformu olarak gelecek vaat etmektedir. Bunlar belirli bir moleküler hedefin, tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki takibini göstermedeki özellikleri sayesinde günümüzde oldukça ilgi çekici konumdadır. Ancak teranostikler ve özellikle nanoilaçların etkinliklerini kısıtlayacak limitasyonlar da var olduğundan, bu heyecan verici yeni teknolojinin başarılı bir şekilde kullanıma açılmasına engel teşkil edebilecek pek çok sorunun çözüme kavuşturulması gerekmektedir.

**Konsept:** Fuat Nurili, Gülin Vural, Ömer Aras, **Dizayn:** Fuat Nurili, Gülin Vural, Ömer Aras, **Veri Toplama veya İşleme:** Fuat Nurili, Gülin Vural, Ömer Aras, **Analiz veya Yorumlama:** Fuat Nurili, Gülin Vural, Ömer Aras, **Literatür Arama:** Fuat Nurili, **Yazanlar:** Fuat Nurili, Ömer Aras, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu

makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015;136:359-386.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
3. Cole JT, Holland NB. Multifunctional nanoparticles for use in theranostic applications. *Drug Deliv Transl Res* 2015;5:295-309.
4. Funkhouser J. Reinventing pharma: The theranostic revolution. *Curr Drug Discov* 2002;2:17-19.
5. Subramanian C, Cotter MA, Robertson ES. Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA-3C interacts with the human metastatic suppressor Nm23-H1: A molecular link to cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7:350-355.
6. Liang Q, Gotts J, Satyamurthy N, Barrio J, Phelps ME, Gambhir SS, Herschman HR. Noninvasive, Repetitive, Quantitative Measurement of Gene Expression from a Bicistronic Message by Positron Emission Tomography, Following Gene Transfer with Adenovirus. *Mol Ther* 2002;6:73-82.
7. Janib SM, Moses AS, MacKay JA. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:1052-1063.
8. Xia Y, Yang P, Sun Y, Wu Y, Mayers B, Gates B, Yin Y, Kim F, Yan H. One-dimensional nanostructures: synthesis, characterization, and applications. *Adv Mater* 2003;15:353-389.
9. Debbage P, Jaschke W. Molecular imaging with nanoparticles: giant roles for dwarf actors. *Histochem Cell Biol* 2008;130:845-875.
10. Park K, Lee S, Kang E, Kim K, Choi K, Know C. New Generation of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Imaging and Therapy. *Advanced Functional Materials* 2009;19:1553-1566.
11. Choi KY, Jeon EJ, Yoon HY, Lee BS, Na JH, Min KH, Kim SY, Myung SJ, Lee S, Chen X, Kwon IC, Choi K, Jeong SY, Kim K, Park JH. Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer. *Biomaterials* 2012;33:6186-6193.
12. Medintz IL, Uyeda HT, Goldman ER, Mattoussi H. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nat Mater* 2005;4:435-446.
13. Tan WB, Jiang S, Zhang Y. Quantum-dot based nanoparticles for targeted silencing of HER2/neu gene via RNA interference. *Biomaterials* 2007;28:1565-1571.
14. Derfus AM, Chan WC, Bhatia SN. Probing the Cytotoxicity of Semiconductor Quantum Dots. *Nano Letters* 2004;4:11-18.
15. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chem Rev* 1999;99:2293-2352.

16. Wang C, Ravi S, Garapati US, Das M, Howell M, MallelaMallela J, Alwarapan S, Mohapatra SS, Mohapatra S. Multifunctional Chitosan Magnetic-Graphene (CMG) Nanoparticles: a Theranostic Platform for Tumor-targeted Co-delivery of Drugs, Genes and MRI Contrast Agents. *J Mater Chem B Mater Biol Med* 2013;1:4396-4405.
17. Kim KS, Park W, Hu J, Bae YH, Na K. A cancer-recognizable MRI contrast agents using pH-responsive polymeric micelle. *Biomaterials* 2014;35:337-343.
18. Liu T, Li X, Qian Y, Hu X, Liu S. Multifunctional pH-disintegrable micellar nanoparticles of asymmetrically functionalized beta-cyclodextrin-based star copolymer covalently conjugated with doxorubicin and DOTA-Gd moieties. *Biomaterials* 2012;33:2521-2531.
19. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006;24:3282-3292.
20. Matsumoto K, Kitamura K, Mizuta T, Tanaka K, Yamamoto S, Sakamoto S, Nakamoto Y, Amano M, Murase K, Senda M. Performance characteristics of a new 3-dimensional continuous-emission and spiral-transmission high-sensitivity and high-resolution PET camera evaluated with the NEMA NU 2-2001 standard. *J Nucl Med* 2006;47:83-90.
21. Pysz MA, Gambhir SS, Willmann JK. Molecular imaging: current status and emerging strategies. *Clin Radiol* 2010;65:500-516.
22. Jennings LE, Long NJ. 'Two is better than one'--probes for dual-modality molecular imaging. *Chem Commun (Camb)* 2009;3511-3524.
23. Kao HW, Lin YY, Chen CC, Chi KH, Tien DC, Hsia CC, Lin MH, Wang HE. Evaluation of EGFR-targeted radioimmuno-gold-nanoparticles as a theranostic agent in a tumor animal model. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:3180-3185.
24. Liu Y, Welch MJ. Nanoparticles labeled with positron emitting nuclides: advantages, methods, and applications. *Bioconjug Chem* 2012;23:671-682.
25. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002;2:683-693.
26. Juweid ME, Cheson BD. Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *New England Journal of Medicine* 2006;354:496-507.
27. Chen F, Hong H, Zhang Y, Valdovinos HF, Shi S, Kwon GS, Theuer CP, Barnhart TE, Cai W. In Vivo Tumor Targeting and Image-Guided Drug Delivery with Antibody-Conjugated, Radiolabeled Mesoporous Silica Nanoparticles. *ACS Nano* 2013;7:9027-9039
28. Shilo M, Reuveni T, Motiei M, Popovtzer R. Nanoparticles as computed tomography contrast agents: current status and future perspectives. *Nanomedicine* 2012;7:257-269.
29. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, Gordon R, Vucic E, Amirbekian V, Fisher EA, Fuster V, Feldman LJ, Fayad ZA. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med* 2007;13:636-641.
30. Rabin O, Manuel Perez J, Grimm J, Wojtkiewicz G, Weissleder R. An X-ray computed tomography imaging agent based on long-circulating bismuth sulphide nanoparticles. *Nat Mater* 2006 5:118-122.
31. Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, Smilowitz HM. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent. *Br J Radiol* 2006;79:248-253.
32. Kim D, Park S, Lee JH, Jeong YY, Jon S. Antibiofouling Polymer-Coated Gold Nanoparticles as a Contrast Agent for in Vivo X-ray Computed Tomography Imaging. *Journal of the American Chemical Society* 2007;129:7661-7665.
33. Lumbroso P. X-ray attenuation properties of radiographic contrast media. *Medical Physics* 1987;14:752.
34. Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. *Radiology* 2001;219:316-333.
35. Novelline, Robert A, and Lucy Frank Squire. *Squire's fundamentals of radiology*. La Editorial, UPR, 2004.
36. Lindner JR. Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:527-533.
37. Pomper MG, Gelovani JG. *Molecular Imaging in Oncology*. New York: Informa Healthcare USA. 2008.
38. Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, Dhoble A, Ness SA, Hagen ME, Moir S, McCully RB, Pellikka PA, Mulvagh SL. Safety of contrast agent use during stress echocardiography in patients with elevated right ventricular systolic pressure: a cohort study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:240-248.
39. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Abdelmoneim SS, Xie F, Cloutier D, Bierig M, Mulvagh SL, Porter TR, Labovitz AJ. Safety and Efficacy of Commercially Available Ultrasound Contrast Agents for Rest and Stress Echocardiography: A Multicenter Experience. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:32-38.
40. Shaikh K, Chang SM, Peterson L, Rosendahl-Garcia K, Quinones MA, Nagueh SF, Kurrelmeyer K, Zoghbi WA. Safety of contrast administration for endocardial enhancement during stress echocardiography compared with noncontrast stress. *Am J Cardiol* 2008;102:1444-1450.
41. Tay KJ, Ho HS, Low AS, Cheng CW. Is contrast enhanced ultrasound a valid alternative diagnostic modality for renal cell carcinoma in patients with renal impairment? *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:127-122.
42. Leong-Poi H, Kuliszewski MA, Lekas M, Sibbald M, Teichert-Kuliszewska K, Klivanov AL, Stewart DJ, Lindner JR. Therapeutic arteriogenesis by ultrasound-mediated VEGF165 plasmid gene delivery to chronically ischemic skeletal muscle. *Circ Res* 2007;101:295-303.
43. Phillips LC, Dhanaliwala AH, Klivanov AL, Hossack JA, Wamhoff BR. Focused ultrasound-mediated drug delivery from microbubbles reduces drug dose necessary for therapeutic effect on neointima formation--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2853-2855.
44. Rapoport N, Gao Z, Kennedy A. Multifunctional nanoparticles for combining ultrasonic tumor imaging and targeted chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1095-1106.