



doi • 10.5578/tt.10008
Tuberk Toraks 2016;64(1):60-68
Geliş Tarihi/Received: 20.07.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 25.07.2015

DERLEME
REVIEW

Malign plevral mezotelyomada ilaç taşıyıcı nanosistemler

Didem TURGUT COŞAN¹
Güntülü AK²
İlknur DAĞ³
Ahu SOYOCAK⁴
Gökhan DİKMEN³
Aylin DAL¹
Hasan V. GÜNEŞ¹
Muzaffer METİN TAŞ²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

¹ Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Eskişehir, Türkiye

³ Central Research Laboratory Research and Application Center, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

⁴ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, İstanbul Aydın University, İstanbul, Turkey

ÖZET

Malign plevral mezotelyomada ilaç taşıyıcı nanosistemler

Malign plevral mezotelyoma (MPM) görülme sıklığı her geçen gün artan, standart bir tedavisinin bulunmaması ve mevcut tedavi yöntemleri ile kısıtlı bir sağkalım nedeniyle hızlı ve öldürücü seyreden önemli bir hastalıktır. MPM tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların cevap ve sağkalım oranları yeterince iyi değildir. Bu nedenle MPM tedavi çalışmaları oldukça önemli ve acil görünmektedir. Kanser tedavisinde, konvansiyonel kemoterapötik ajan uygulamaları, seçicilik eksikliğinden dolayı sistemik toksisiteye neden olmaktadır. Kullanılan ajanın çözünürlüğünün sınırlı olmasının yanında, hücreler arasında dağılımı zayıftır, hücresel bariyerleri geçebilmesi oldukça güçtür, özellikle uygulanan tedavi seçimi aşamasında kullanılan ilaca karşı direnç de gelişebilmektedir. Tüm bu sebepler de tedavi sürecinde başarısızlığa neden olmaktadır. Sitotoksik ilaçlar hızlı bir şekilde büyüyen ve bölünen hücrelere toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran maddeler oldukları için tedavi amacıyla verilen sitotoksik ilacın etken maddesinin tümöre özgün olması ve yan etkilerinin oluşmaması için farklı çözümler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde bu çözümlerden birisi olarak nanotaşıyıcılar önemli bir yere sahip gibi görünmektedir. Nanotaşıyıcılar terapötik etkinliğin ve güvenliğin geliştirilmesi bakımından umut vadetmektedir. Mezotelyoma tedavisinde de nanotaşıyıcı kullanımının, ilaç etkinliğinin artırılması ve normal dokulardaki toksisitesinin azaltılması ile etkili alternatif bir yöntem olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Malign plevral mezotelyoma, nanosistem, nanotaşıyıcı, kanser

SUMMARY

Drug carrier nanosystems in malignant pleural mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma (MPM), the incidence increased with each passing day, is an important lethal disease due to the limited survive with available treatment methods and with the lack of a standard treatment. Response and survive rates of cytotoxic agents which is used in MPM treatment are not good enough. Therefore, treatment studies of MPM seem to quite important and urgent. In cancer therapy, convensional chemotherapeutic agent

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Didem TURGUT COŞAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR - TURKEY
e-mail: dcosan@gmail.com

applications, due to the lack of selectivity, lead to systemic toxicity. Besides the limited solubility of the agent used, the distribution between the cells is weak. It is very difficult to the pass through cellular barriers, particularly, drug resistance may develop to the treatment. All of these reasons lead to failure in the treatment process. Because of the fact that cytotoxic drugs either kill the rapidly growing and dividing cells or make them disfunctional by showing toxic effect on them, to avoid the side effects and to make an inherent effect for cytotoxic drug of active ingredient given for treatment on tumor, different studies have been under investigation. At the present time, nanocarriers as one of these solutions seem to have an important place. Nanocarriers are promising for the development of therapeutic effectiveness and safety. It seems that use of the nanocarrier in the treatment of mesothelioma has a potential, as effective alternative a method, with improve of the drug efficacy and reduce of toxicity in normal tissues.

Key words: Malignant pleural mesothelioma, nanosystem, nanocarrier, cancer

MEZOTELYOMA

Mezotelyoma plevra, periton ve perikardı döşeyen mezotel hücre örtüsünün primer malign tümörüdür. Çoğunlukla plevrada gelişir; plevrada gelişen tümöre malign plevral mezotelyoma (MPM) adı verilir (1-3).

MPM'nin ortaya çıkış ve oluşumunda lifsi yapıda birer fibröz mineral olan asbest ve erionit ile temasın yanı sıra SV 40 virüs enfeksiyonu, genetik yatkınlık ve radyasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Mezotelyoma tanısı almış olguların, serilere göre değişmekle birlikte, yaklaşık %80'inde asbest teması olduğu bildirilmektedir (3-6).

MPM, yakın zamana kadar asbestin yaygın endüstriyel kullanımı nedeniyle özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sorun olmuştur. Bu yüzden gelişmiş ülkelerin tamamında asbest teması yasaklanmıştır. Ancak hastalığın ortaya çıkışında asbest ile temas başlangıcına göre latent sürenin yaklaşık 40-50 yıl olması, gelişmekte olan ülkelerde asbest temasının halen devam etmesi ve hatta daha da artması nedeniyle önümüzdeki yıllarda küresel olarak mezotelyoma görülme sıklığının artması beklenmektedir. Türkiye'de asbest kullanımı 2010 yılında yasaklanmıştır. Ancak ülkemizde asbest teması mesleki ilişkilerin yanı sıra bazı yörelerin kırsal kesimlerinde, evlerin badana ve sıva işlerinde, çatı örtüsünde, ısı ve su yalıtımı amacıyla kullanılan asbest ile kontamine olmuş aktoprak nedeniyle gerçekleşmektedir (3).

Mezotel hücreleri diğer sistem hücrelerine göre asbest ile etkilenmeye daha fazla duyarlıdır. Plevrada asbest liflerinin yüzeyinde üretilen serbest radikallerin mutajenik özellikleri, liflerden zarar görmüş hücrelerden salınan oksijen radikalleri ve hedef hücrelerde liflerin direkt fiziksel etkileriyle oluşan DNA kırıkları sonucunda meydana gelen genetik değişiklikler ve hücre çoğalması ile mezotelyal hücrelerde karsinogenik etkileri oluşturur (3,7-9).

MPM'nin önemini arttıran bir faktör de görülme sıklığındaki artışa karşın, hastalığın standart tedavisinin olmaması, değişik tedavi yöntemlerinin kısıtlı sağkalım

sonuçları vermesi, bu nedenle de hastalığın nispeten hızlı ve öldürücü seyretmesidir. Genel olarak MPM'nin prognozu iyi değildir, olgu serilerinde ortanca yaşam süresi 7-12 ay civarında veya altında verilmektedir (10,11). Kötü prognozda mezotelyoma için hastalığın erken döneminde klinik yakınma ve bulguların hastalığa özgü olmaması ve bu nedenle hastaların önemli bir kısmının tanı aldıklarında ileri evrede olmaları da önemli bir faktördür.

MEZOTELYOMA TEDAVİSİ

MPM'nin bugün için genel kabul görmüş ya da standart uygulama haline gelmiş bir tedavi şeması yoktur. Tedavi etkinliği tümörün hücre tipi ve hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken evrede, genel durumu iyi, epitelyal hücre tipine sahip hastalarda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarını içeren combine tedavi şemalarının sağkalımı uzattığı; ortanca yaşam süresinin 29 ay, 5 yıllık sağkalımın ise % 50'yi bulduğu belirtilmektedir (12). Daha ileri evre hastalarda kemoterapi tek seçenek olmaktadır. Bu hasta grubunda ağrı kontrolü ya da girişim yerlerine lokal tümör yayılımını engellemek amacıyla profilaktik amaçla radyoterapi verilebilir (13). Son yirmi yılda fotodinamik ve gen tedavisi gibi yeni umut verici araştırma çalışmaları giderek artan şekilde sürmektedir. Hastalığın moleküler düzeydeki değişimlerinin ortaya konması ve daha çok bilgi sahibi olunması bu süreçte önemli bir yere sahiptir. MPM'ye özgü moleküler değişimler hakkında yeterli bilgilere sahip olunması, hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli alternatiflerin keşfine katkı sağlayacaktır. Çünkü yukarıda da bahsedildiği gibi, MPM görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle MPM tedavi çalışmaları oldukça önemli ve acil görünmektedir.

MPM tedavisinde en fazla kullanılan yöntem olan kemoterapi, hastaya sitotoksik ajanlar uygulanarak tümör hücrelerini yok etmeyi hedefler. MPM'de kemoterapi sistemik olarak yani damardan ilaç verilmesi veya ilaçların hasta olan boşluğa verilmesi (intrakaviter kemoterapi) olmak üzere iki yolla yapılabilir (3).

MPM tedavisinde bugüne değin pek çok farklı kemo-terapötikler tek ajan veya kombine ajanlar olarak denenmiştir. Bugün için tedavide etkili olduğu bildirilen en aktif ajanlar şunlardır: sisplatin (cisplatin), karboplatin (carboplatin), pemetrekset (pemetrexed), raltitrekset (raltitrexed), gemesitabin (gemcitabine) (3,14). Bu ilaçlar genel olarak kombinasyon halinde kullanılır.

MPM'de genellikle platin bazlı ilaçlarla kombinasyonun yapıldığı kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. İki randomize faz III çalışma sonrasında, sisplatin ile 3. jenerasyon antifolat (pemetrekset veya raltitrekset) kombinasyonunun son yıllarda mezotelyomada neredeyse standart kemoterapi uygulaması haline geldiği; neo-adjuvan, adjuvan ve primer kemoterapi uygulamalarında bu ajanların yer aldığı görülmektedir (15,16). Sisplatin-pemetrekset/raltitreksete alternatif olarak sisplatin-gemesitabin ve sisplatin-vinorelbin MPM'de kullanılabilir diğer kemoterapi şemalarıdır. Sisplatin-pemetrekset rejimi ile sadece sisplatin göre, daha uzun bir ortalama sağkalım (12.1 aya karşın 9.3 ay), progresyonsuz sağkalım (5.7 aya karşın 3.9 ay) ve objektif yanıt oranı (%41.3'e karşın %16.7) gösterilmiştir (15). Toksikiteyi azaltmak amacı ile sisplatin yerine karboplatin kullanılması halinde cevap oranları azalırken yaşam sürelerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir (17). Bu nedenle, toksisitenin sıkıntı oluşturacağı düşünülen hastalarda karboplatin tercih edilmektedir. Sisplatin ve raltitreksetten oluşan tedavi, sadece sisplatin tedavisine göre daha uzun bir ortalama sağkalım (11.4 aya karşın 8.8 ay), 1 yıllık sağkalım oranı (%46'ya karşın %40) ve objektif yanıt oranı (%23.6'ya karşın %13.6) sağlamıştır (16). Pemetrekset ve sisplatin arasındaki sinerjik etki kullanılarak daha düşük dozlarda ve daha az toksisite ile tedaviden sonuç alınabilmektedir (18).

Görüldüğü üzere MPM hastalarına uygulanan kemoterapi tedavilerinde alınan cevap oranları yeterli düzeyde değildir. Çoğunlukla hastalarda çeşitli ilaç ve kombinasyonlarına karşı direnç gelişmektedir. Sitotoksik kemoterapötik ajanlar ile sonuçların yeterince iyi olmaması diğer birçok kanserde olduğu gibi MPM'de de hedefe yönelik tedaviler konusundaki çalışmaları hızlandırmıştır. Ancak diğer kanserlerin tersine MPM'de sonuçlar henüz yeterince etkili bulunmamıştır. Etkili bir kombinasyon olan sisplatin-gemesitabin tedavisine, bevasizumab eklenmesi MPM'de fayda sağlamamıştır (10). Pemetrekset ve platin tedavisi sonrasında talidomit (thalidomide) ile devam tedavisinin de yararı gösterilememiştir. Pemetrekset ve sisplatin/karboplatin içeren 1. sıra

kombinasyon kemoterapisi alan 660 MPM'li hastada, 2. sıra vorinostat ile plasebonun karşılaştırıldığı faz III çalışmasında yaşam süresinde (31 hafta ve 27 hafta) iyileşme saptanmamıştır (19). Hedefe yönelik diğer ilaçların (sorafenib, sunitinib, cediranib, erlotinib, everolimus) da MPM tedavisindeki sonuçları yüz güldürücü görünmemektedir (12,20). Kısacası sitotoksik ajanların cevap oranları ve sağkalım oranları yeterince iyi değildir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hedefe yönelik tedavilerin de diğer kanserlerin tersine MPM'de etkili olmadığı görülmektedir. Bu durumda yukarıda bahsedilen standart tedavide kullanılan ajanların uygulama şeklini değiştirmek yan etkilerini azaltarak etkinliğini arttırmak mümkün olabilir. Yine bugüne kadar henüz çalışılmamış olan sinyal yollarını etkileyen yeni ajanların farklı şekillerde uygulanması, büyük bir çoğunluğu kemoterapi ile tedavi edilen MPM'li hastalarda olumlu sonuçlar doğurabilir.

Kanser tedavisinde, konvansiyonel kemoterapötik ajan uygulamaları, seçicilik eksikliğinden dolayı sistemik toksisiteye neden olmaktadır. Kullanılan ajanın çözünürlüğünün sınırlı olmasının yanında, hücreler arasında dağılımı zayıftır, hücresel bariyerleri geçebilmesi oldukça güçtür, özellikle uygulanan tedavi seçimi aşamasında kullanılan ilaca karşı direnç de gelişebilmektedir (21,22). Tüm bu sebepler de tedavi sürecinde başarısızlığa neden olmaktadır. Aslında sitotoksik ilaçlar hızlı bir şekilde büyüyen ve bölünen hücrelere toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran maddeler oldukları için tedavi amacıyla verilen sitotoksik ilacın etken maddesinin tümöre özgün olması ve diğer normal hücrelerde istenmeyen yan etkilerinin oluşmaması için farklı çözümler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde nanotaşıyıcılar terapötik etkinliğin ve güvenliğin geliştirilmesi bakımından umut vadetmektedir (23-25).

İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER OLARAK NANOTAŞIYICILAR

Günümüzde birçok alanda kullanılan nano boyuttaki moleküller, nanotaşıyıcılar olarak ilaç taşıma sisteminde kullanılmaktadır. İlaç taşıma sistemleri miseller, dendrimerler, lipozomlar, nanopartiküller ve karbon nanotüpler olmak üzere çeşitli sınıflara ayrılmaktadır (25,26).

Miseller, 90'lı yılların ortalarında keşfedilmiş, amfifilik kopolimerlerin kendiliğinden bir araya gelerek oluşturdukları yapılardır. Çözünürlüğü düşük etken maddeleri çözünür hale getirmekte ve böylece biyoyararlanımlarını artırmaktadır. Büyük miktarlarda, kolaylıkla ve tekrarlanabilir bir şekilde üretilebilme ve spesifik ligandlar bağlanarak hedeflendirilebil-

mektedirler. İçindeki etken maddeyi biyolojik ortamda inaktivasyondan koruyabilirler. Gerekli bölgede etken maddenin toplanabilmesini sağlamaya yetecek kadar süre vücutta kalabilmektedirler. Nanometre boyutlarında büyüklüğe sahip olmaları, zayıf damarlanmanın olduğu bölgelerde birikmelerine olanak sağlamaktadır (27-30). Sonuç olarak miseller küçük boyutlu olmalarına rağmen yüksek ilaç yüklenme kapasitesine sahip olmaları, yüzey modifikasyonları ve uzun süre sirküler sistemde kalabilmeleri ile oldukça önemli ilaç taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilmektedir (31,32).

Dendrimerler, ilk olarak 1985 yılında geliştirilmiş olup, 2000'li yılların başında biyolojik bir uygulama olarak kullanılabilceği belirlenmiştir (33-35). Dendrimerik polimerler veya dendrimerler, iyi tanımlanmış ilaç taşımada oldukça yararlı nano yapılarıdır. Dendrimerler eş yüzey grupları, mükemmel kapsülleme özellikleri ve büyük oranda kontrol edilebilir kimyaları nedeniyle belirli ilaç taşıma uygulamaları için oldukça elverişlidir (36,37).

Lipozomlar, ilk olarak 60'ların ortasında tanımlanmış, fosfolipid bazlı nanoveziküllerdir (38). Eş merkezli lipid tabakaların küresel yapı oluşturması ile oluşan lipozomlar, içerisinde bir veya daha fazla sıvı madde barındırabildikleri için potansiyel ilaç taşıma sistemi olarak değerlendirilmiştir (39). Lipozomlar ile hidrofilik ve/veya lipofilik ilaçların paketlenmesi yapılabilmektedir. Biyolojik olarak parçalanabilmeleri, biyouyumlu olmaları ve immunolojik etki göstermemelerinden dolayı çok yönlü bir ilaç taşıma sistemidir (40,41).

Lipid temelli nanopartiküllerden katı lipid nanopartiküller (KLN), lipozomlar ve polimerik nanopartiküllere alternatif olarak 90'lı yılların başında geliştirilmiştir (25,42,43). KLN'ler güvenli ve etkili bir şekilde gen ve ilaç türevi taşıyabilen nanotaşıyıcılarıdır. Diğer taşıyıcı sistemlere göre; lipofilik ve hidrofilik ilaçlarla kolaylıkla birleşebilme, gelişmiş fiziki stabiliteye sahip olma, kontrollü ilaç ve gen serbestlenmesini sağlama, biyolojik uyumluluk, bölgeye spesifik ilaç etkinliği gibi birçok avantajları sahip olduğundan, önemli bir nanotaşıyıcı olarak gösterilmektedir (44).

Karbon nanotüpler (KNT), karbon atomlarının farklı moleküler formu olup ilk kez 1991'de tanımlanmıştır. Tüp biçiminde, iyi düzenlenmiş ve düz bir karbon ağı olarak ifade edilmiştir (45). Sahip olduğu özellikler ve kimyasal modifikasyonlara elverişlilikleri; elektronik, biyosensör tasarımı, ilaç geliştirme ve

biyomolekül taşıyıcısı olma gibi pek çok alanda uygun bir nanomateryal olmalarını sağlar (46-48). KNT'lerin fizikokimyasal özellikleri, içi boş tüpsü yapıları ve eksensel simetriye sahip oluşları araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir (49-54). Ayrıca yüzey alanlarının geniş olması, istenen fonksiyonel grupları içerisine ya da yüzeyine bağlayabilme yetenekleri ve direkt hedef hücreye bırakabilmeleri, KNT'leri ilaç taşıyıcısı olarak etkili bir aday haline getirmektedir (55,56).

NANOTAŞIYICILAR ve MEZOTELYOMA

Nanotaşıyıcı sistemler, ilaç degradasyonunu ve kaybını azaltmak, ortaya çıkabilecek yan etkileri önlemek, ilaç biyouyumluluğunu artırmak, çeşitli bölgelere kontrollü bir şekilde ilacı taşıyabilmek gibi avantajlar sağlayabilmek için geliştirilmiştir. Bu taşıyıcıların her biri kendilerine özgü avantaj ve dezavantajlara sahiptirler. Bu yüzden kullanılacak olan ilaca göre uygun avantajlara sahip taşıyıcıyı sistemler seçmek oldukça önemlidir (25).

İlaç taşıma sistemleri kanserli hücrelerle etkileşime girdiklerinde, hücre yüzeyindeki kansere spesifik reseptörleri tanıyarak reseptör aracılı endositozu uyurabilmektedir. Kanser hücreleri tarafından etkili ve spesifik bir şekilde alınan bu kompleksler, spesifik olmayan uygulamalara göre hücre proliferasyonunu daha etkili bir biçimde durdurabilmektedir. Tedavideki bu önemli yaklaşım ile çeşitli yan etkilerin engellenmesi mümkün olabilir (21,57-61).

Tüm bu taşıyıcı sistemler çeşitli yüzey modifikasyonları ile hedefe uygun hale getirilebilmektedir. İhtiyaç duyulan modifikasyonlar sonucunda elde edilen nanotaşıyıcıların sirküler sistemde yarı-ömürleri, stabilite ve biyouyumlulukları artırılabilir, patolojik bölgeye pasif veya aktif bir şekilde hedeflenebilir, patolojik mikroçevreye spesifik koşullarda (pH, sıcaklık gibi) stimüle olabilir (62). Bu özelliklerinden dolayı son yıllarda nanotaşıyıcılar birçok medikal uygulama alanına yayılmıştır. Özellikle kanser tedavi ve tanısında hedef bölgeye spesifik ve biyouyumlu taşıma sistemleri oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çünkü tedavide ilaçlardan istenilen etkinin görülebilmesi için ilaç oldukça yüksek dozda vermek zorundadır. Fakat yüksek dozdan dolayı toksik etki ortaya çıkmaktadır. Bu noktada ilaç taşıma sistemleri ile birlikte verilen ilaçlarda toksik etki ortadan kaldırılabilir.

Bu taşıyıcı sistemlerin etkinliğinin araştırıldığı in vivo ve in vitro birçok çalışma bulunmaktadır (63-66).

Bununla birlikte MPM için henüz sınırlı sayıda araştırma mevcuttur.

İn vitro araştırmalar çoğunlukta olup, MSTO-211H insan mezotelyoma hücre dizisinde bir nanotaşıyıcı olan PLGA içerisine yüklenmiş kurkuminin etkisi, yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. Antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal etkisi olan zerdeçal köklerinden elde edilen kurkumin çeşitli kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellerek antitümör etki göstermektedir (67). Kurkumin, transkripsiyonda etkili aktivatör protein-1 (AP-1), siklin D1 ve siklin E'nin azalmasını ve p21, p27, p53 proteinlerinin artmasına neden olarak tümör hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu baskılar, hücre siklusunun durmasına neden olur ve apoptozu tetikler (68-70). Fakat suda çözünürlüğünün düşük olması ve bağırsakta emilmesi, kısa yarılanma ömrünün olması ve oldukça zayıf biyouyumluluğunun olması sebebiyle farmakolojik uygulamalarda kullanımı oldukça sınırlıdır (71,72). Bu sorunların üstesinden gelmek amacıyla kurkumin PLGA içerisine yüklenmiştir. Böylece sirküler sistemdeki yarılanma ömrü uzatılarak hücreye giriş yapabilen, metabolik degradasyona dirençli ve hedefe yönelik serbestlenme sağlanabilmiştir. Etkinliği araştırma amacıyla MSTO-211H insan mezotelyoma hücre dizisi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, uygulamadan 72 saat sonra, NP- kurkumin kompleksinin hücre siklusunu G0/G1 fazında durduğu belirlenmiştir (73).

Pemetrekset, pürin ve pirimidin biyosentezinde önemli rol oynayan enzimleri hedefleyen yeni nesil bir antifolatdır (74,75). Hücresel mekanizma içerisinde TS (timidilat sentaz), DHFR (dihidrofolat redüktaz), GARFT (glisinamid ribonükleotid formiltransferaz) gibi birçok hedefi bulunmaktadır (76,77). Yapılan bir başka çalışmada, pemetreksetin lipozom içerisine yüklenerek fizikokimyasal özellikleri, stabilitesi ve in vitro ilaç serbestleme düzeyi belirlenerek ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiştir. Bunun için insan mezotelyoma hücre dizisi olan MSTO-211H kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, sıvı lipozom içerisine kapsüllenmiş ilacın terapötik etkinliğinin serbest pemetreksetten daha yüksek olduğu ve yan etkisinin minimum olduğu belirlenmiştir (78).

Piroksikam, steroid olmayan anti-inflamatuvar bir ilaçtır ve farklı tedavi protokollerinde sisplatinle kombine olarak kullanılır (79). Uygulanan kombine tedavi sonucunda anti-tümoral etkinin ortaya çıktığı, hem in vivo hemde in vitro da yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir.

Mezotelyoma hücrelerine piroksikam ve sisplatin uygulandığı takdirde hücre döngüsü regülasyonunda meydana gelen düzensizlik sonucunda apoptozun tetiklendiği gösterilmiştir (80). PLGA (Poly-(D, L-lactic-coglycolic)acid), zamanından önce ilaç degradasyonunu önleyen en önemli polimerdir. İlacın ortaya çıkabilecek yan etkilerini azaltarak ilaç etkinliğini artırır (81,82). Partikül boyutu ve ilaç serbestlenme oranı kontrol edilebilir. Yapılan diğer bir çalışmada, sisplatin yüklü PLGA nanopartiküllerinin mezotelyoma hücre dizisi MSTO-211H hücrelerindeki etkinliği piroksikam ile kombinasyon halinde incelenmiştir. Mezotelyoma hücrelerinde piroksikam uygulanarak apoptoz tetiklenmiş, ardından sisplatin yüklü PLGA uygulanmıştır. Daha sonra serbest ilaç tedavi uygulaması ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, sisplatin yüklü PLGA nanopartikül ile birlikte piroksikam daha etkili sitotoksik etki göstermiştir ve serbest ilaç ile aynı moleküler apoptotik etkiyi indüklemiştir. Sisplatinin PLGA içerisinden serbestlenmesi toksik yan etkinin azalmasına olanak sağlamıştır. Bu yönden mezotelyoma tedavisinde yeni bir strateji olabileceği önerilmiştir (83).

İn vivo olarak yapılan bir araştırmada, ksenograft farelerde malignant mezotelyoma modeli oluşturulmuş ve cerrahi müdahalenin ardından paklitaksel yüklenmiş pH-duyarlı nanopartikül etkinliği araştırılmıştır. Malignant mezotelyoma modeli oluşturmak için lusiferaz ile işaretlenmiş MSTO-211H insan mezotelyoma hücreleri fareye intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 14 gün sonra tümör dokuları uzaklaştırılarak abdominal bölgeye serbest paklitaksel ve nanopartikül içerisine yüklenmiş paklitaksel uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, cerrahi müdahaleyi takiben nanopartikül içerisine yüklenmiş ilacın etkisinin mezotelyoma tedavisinde serbest ilaç etkinliğinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (84).

MPM dahil solid tümör tedavisinde platin bazlı ilaçlar kullanılmaktadır. Genellikle farklı ilaçlarla kombine halde kullanılır. Yapılan bir faz çalışmasında, cerrahi müdahale uygulanamayan ve biyopsi sonucu evre III/IV olduğu gösterilen MPM hastalarına doksorubisin yüklü polietilen kaplı fosfolipid veziküller sisplatin ile birlikte uygulanmıştır. Bu araştırma sonucunda, cerrahi müdahale uygulanamayan MPM hastaları için lipozomal-doksorubisin ile birlikte sisplatin tedavisinin kabul edilebilir toksisite gösterdiği ve hastaların hayat kalitesini artırdığı böylece başarılı bir tedavi rejimi olabileceği önerilmiştir (85).

İLAÇ TAŞINMASINDA NANOTAŞIYICILARIN DEZAVANTAJLARI

İlaç taşıma sistemlerinin birçok avantajı olmasına rağmen bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bu dezavantajlar arasında; hızlı topaklanma eğilimi, bazı zamanlarda hedef bölgeye gitmeden ilaç salımı yapma, suda çözünebilen moleküllerin yüklenmesindeki zorluk ve bazı taşıma sistemlerinin üretimindeki zorluk yer almaktadır (86-89). Literatürde ilaç yüklemeye kullanılan KNT ile ilgili heyecan verici gelişmeler olmasına rağmen, sitotoksik etkilerinin gösterildiği araştırmalar da vardır. Ancak bunlar daha az sayıdadır. İn vitro çalışmalarda KNT'lere maruz bırakılan hücrelerin farklı derecelerde toksisite gösterdiği tespit edilmiştir (90-96). Bununla beraber bu toksisitenin sadece konsantrasyona bağlı olmadığı; bunun yanı sıra KNT'lerin fiziksel şekli, aglomerasyon durumu ya da fonksiyonizasyon derecesine bağlı olabildiği de rapor edilmiştir (90-94). KNT'lerin fare ve sıçanlara uygulandığı birkaç çalışmada, akciğer, karaciğer ya da dalak gibi majör organlarda KNT birikiminden kaynaklanan olumsuz etkiler görülmüştür. Bu çalışmalarda KNT toksisitesinin uygulanma yoluyla da ilgili olabildiği de rapor edilmektedir (97-102). KNT'lerin akciğer plevra dokusu ve mezotelyoma üzerine etkisi hakkındaki in vivo, in vitro ve de novo çalışmalar ise yok denecek kadar azdır (103).

SONUÇ

Biyolojik sistemlerde nanoteknoloji uygulamaları, rejeneratif ve translayonel medikalde yeni gelişmelere neden olabilecektir. Geleneksel ilaç taşıma sistemleri, düşük biyolojik uyumluluğa ve çözünürlüğe, toksisiteye ve hızlı parçalanmaya sahiptir. Gelecekte klinisyen ve araştırmacılar toksisite ve bölgesel etkileri kontrol altına alarak "uyum ve zaman" ayarlaması ile ilaçların nanotaşıyıcılar aracılığıyla serbestlenmesini ve etkisini ortaya koyabilecektir. Tüm kanser türlerinde olduğu gibi MPM tedavisinde de nanotaşıyıcı kullanımının, ilaç etkinliğinin artırılması ve normal dokularda toksisitesinin azaltılması ile etkili alternatif bir yöntem olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *The Lancet* 2005;366:397-408.
2. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005;92:587-93.

3. Metintaş M. Mezotelyoma ve Türkiye'de asbest/erionite teması. Ankara: Rota Tıp Kitabevi, 2014.
4. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998;113:723-31.
5. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006;6:107-16.
6. Frank AL, Joshi TK. The global spread of asbestos. *Ann Glob Health* 2014;80:257-62.
7. Robledo R, Mossman B. Cellular and molecular mechanisms of asbestos-induced fibrosis. *J Cell Physiol* 1999;180:158-66.
8. Tanaka S, Choe N, Hemenway DR, Zhu S, Matalon S, Kagan E. Asbestos inhalation induces reactive nitrogen species and nitrotyrosine formation in the lungs and pleura of the rat. *J Clin Invest* 1998;102:445-54.
9. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1666-80.
10. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509-15.
11. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, Korse CM, van Klaveren RJ, Schramel FM, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:543-51.
12. Ceresoli GL, Zucali PA. Anti-angiogenic therapies for malignant pleural mesothelioma. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:833-44.
13. Metintas M, Ak G, Parspour S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008;61:255-61.
14. Favoni RE, Florio T. Combined chemotherapy with cytotoxic and targeted compounds for the management of human malignant pleural mesothelioma. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:463-79.
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
16. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881-9.

17. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3:756-63.
18. Federico R, Adolfo F, Giuseppe M, Lorenzo S, Martino DT, Anna C, et al. Phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by surgery and radiation in the treatment of pleural mesothelioma. *BMC Cancer* 2013;13:22.
19. Krug LM, Kindler H, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. VANTAGE 014: vorinostat (V) in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM) who have failed prior pemetrexed and either cisplatin or carboplatin therapy: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl 2):S2-S3.
20. Garland LL, Ou SH, Moon J, Mack PC, Testa J, Tsao AS, et al. SWOG 0722: A phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in malignant pleural mesothelioma (MPM) ASCO meeting abstracts. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl, abstract 7083).
21. Heister E, Neves V, Tilmaciu C, Lipert K, Beltran VS, Coley HM, et al. Triple functionalisation of single-walled carbon nanotubes with doxorubicin, a monoclonal antibody, and a fluorescent marker for targeted cancer therapy. *CARBON* 2009;47:2152-60.
22. Jabr-Milane LS, van Vlerken LE, Yadav S, Amiji MM. Multi-functional nanocarriers to overcome tumor drug resistance. *Cancer Treat Rev* 2008;34:592-602.
23. Mehra NK, Jain K, Jain NK. Pharmaceutical and biomedical applications of surface engineered carbon nanotubes. *Drug Discov Today* 2015;20:750-9.
24. Zakaria AB, Picaud F, Rattier T, Pudlo M, Dufour F, Saviot L, et al. Nanovectorization of TRAIL with single wall carbon nanotubes enhances tumor cell killing. *Nano Lett* 2015;15:891-5.
25. Estanqueiro M, Amaral MH, Conceição J, Sousa Lobo JM. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2015;126:631-48.
26. Madani SY, Naderi N, Dissanayake O, Tan A, Seifalian AM. A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *Int J Nanomedicine* 2011;6:2963-79.
27. Bae Y, Kataoka K. Intelligent polymeric micelles from functional poly (ethylene glycol)-poly (amino acid) block copolymers. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:768-84.
28. Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Control Release* 2001;73:137-72.
29. Tyrrell ZL, Shen Y, Radosz M. Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers. *Prog Polym Sci* 2010;35:1128-43.
30. Shuai X, Ai H, Nasongkla N, Kim S, Gao J. Micellar carriers based on block copolymers of poly(epsilon-caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery. *J Control Release* 2004;98:415-26.
31. Groneberg DA, Giersig M, Welte T, Pison U. Nanoparticle-based diagnosis and therapy. *Curr Drug Targets* 2006;7:643-8.
32. Torchilin VP. Lipid-core micelles for targeted drug delivery. *Curr Drug Deliv* 2005;2:319-27.
33. Tomalia DA, Baker H, Dewald J, Hall M, Kallos G, Martin S, et al. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal* 1985;17:117-32.
34. Newkome GR, Yao ZQ, Baker GR, Gupta VK. Micelles. Part 1. Cascade molecules: a new approach to micelles. *J Org Chem* 1985;50:2003-4.
35. Gillies ER, Frechet JM. Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discov Today* 2005;10:35-43.
36. Cheng Y, Xu Z, Ma M, Xu T. Dendrimers as drug carriers: applications in different routes of drug administration. *J Pharm Sci* 2008;97:123-43.
37. Svenson S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;71:445-62.
38. Allen TM. Liposomes: opportunities in drug delivery. *Drugs* 1997;54(Suppl 4):8-14.
39. Vemuri S, Rhodes C. Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. *Pharmaceutica Acta Helveticae* 1995;70:95-111.
40. Sandip BT, Udupa N, Rao BSS, Uma Devi P. Thermosensitive liposomes and localised hyperthermia-an effective bimodality approach for tumour management. *Indian Journal of Pharmacology* 2000;32:214-20.
41. Edwards KA, Baeumner AJ. Liposomes in analyses. *Talanta* 2006;68:1421-31.
42. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm* 2009;366:170-84.
43. Muller RH, Mader K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50:161-77.
44. Mukherjee S, Ray S, Thakur R. Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009;71:349.
45. Iijima S. Synthesis of carbon nanotubes. *Nature* 1991;354:56-8.
46. Bandaru PR. Electrical properties and applications of carbon nanotube structures. *J Nanosci Nanotechnol* 2007;7:1239-67.
47. Le Goff A, Holzinger M, Cosnier S. Enzymatic biosensors based on SWCNT-conducting polymer electrodes. *Analyst* 2011;136:1279-87.

48. Prato M, Kostarelos K, Bianco A. Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery. *Acc Chem Res* 2007;41:60-8.
49. Goldstein D, Nassar T, Lambert G, Kadouche J, Benita S. The design and evaluation of a novel targeted drug delivery system using cationic emulsion-antibody conjugates. *J Control Release* 2005;108:418-32.
50. Lukyanov AN, Torchilin VP. Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1273-89.
51. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:329-47.
52. Okuda T, Kawakami S, Akimoto N, Niidome T, Yamashita F, Hashida M. PEGylated lysine dendrimers for tumor-selective targeting after intravenous injection in tumor-bearing mice. *J Control Release* 2006;116:330-6.
53. Merdan T, Kopecek J, Kissel T. Prospects for cationic polymers in gene and oligonucleotide therapy against cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:715-58.
54. Park JW. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* 2002;4:95-9.
55. Beg S, Rizwan M, Sheikh AM, Hasnain MS, Anwer K, Kohli K. Advancement in carbon nanotubes: basics, biomedical applications and toxicity. *J Pharm Pharmacol* 2011;63:141-63.
56. Jin H, Heller DA, Strano MS. Single-particle tracking of endocytosis and exocytosis of single-walled carbon nanotubes in NIH-3T3 cells. *Nano Lett* 2008;8:1577-85.
57. Chen J, Chen S, Zhao X, Kuznetsova LV, Wong SS, Ojima I. Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery. *J Am Chem Soc* 2008;130:16778-85.
58. Bhirde AA, Patel V, Gavard J, Zhang G, Sousa AA, Masedunskas A, et al. Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery. *ACS Nano* 2009;3:307-16.
59. Zhang X, Meng L, Lu Q, Fei Z, Dyson PJ. Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes. *Biomaterials* 2009;30:6041-7.
60. Dhar S, Liu Z, Thomale J, Dai H, Lippard SJ. Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt (IV) prodrug delivery using folate as a homing device. *J Am Chem Soc* 2008;130:11467-76.
61. Liu Z, Sun X, Nakayama-Ratchford N, Dai H. Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery. *ACS Nano* 2007;1:50-6.
62. Vladimir P. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1532-55.
63. Doijad RC, Manvi FV, Godhwani DM, Joseph R, Deshmukh NV. Formulation and targeting efficiency of cisplatin engineered solid lipid nanoparticles. *Indian J Pharm Sci* 2008;70:203-7.
64. Wong HL, Rauth AM, Bendayan R, Manias JL, Ramaswamy M, Liu Z, et al. A new polymer-lipid hybrid nanoparticle system increases cytotoxicity of doxorubicin against multidrug-resistant human breast cancer cells. *Pharm Res* 2006;23:1574-85.
65. Zhang P, Chen L, Zhang Z, Lin L, Li Y. Pharmacokinetics in rats and efficacy in murine ovarian cancer model for solid lipid nanoparticles loading docetaxel. *J Nanosci Nanotechnol* 2010;10:7541-4.
66. Li R, Eun JS, Lee MK. Pharmacokinetics and biodistribution of paclitaxel loaded in pegylated solid lipid nanoparticles after intravenous administration. *Arch Pharm Res* 2011;34:331-7.
67. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:1631-52.
68. Banerjee M, Singh P, Panda D. Curcumin suppresses the dynamic instability of microtubules, activates the mitotic checkpoint and induces apoptosis in mcf-7 cells. *FEBS J* 2010;277:3437-48.
69. Balasubramanian S, Eckert RL. Curcumin suppresses AP1 transcription factor-dependent differentiation and activates apoptosis in human epidermal keratinocytes. *J Biol Chem* 2007;282:6707-15.
70. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curcumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:787-809.
71. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4:807-18.
72. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:85-94.
73. Mayol L, Serri C, Menale C, Crispi S, Piccolo MT, Mita L, et al. Curcumin loaded PLGA-poloxamer blend nanoparticles induce cell cycle arrest in mesothelioma cells. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;93:37-45.
74. Goudar RK. Review of pemetrexed in combination with cisplatin for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:205-11.
75. Manegold C, Schmid-Bindert G, Pilz LR. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1195-209.
76. Misset JL, Gamelin E, Campone M, Delaloge S, Latz JE, Bozec L, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the multitargeted antifolate pemetrexed in combination with oxaliplatin in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2004;15:1123-9.
77. Schultz RM. Preclinical development of Alimta™ (Pemetrexed, LY231514), a multitargeted antifolate. *Prog Drug Res* 2005;63:275-300.
78. Essam Eldin N, Elnahas HM, Mahdy MA, Ishida T. Liposomal pemetrexed: formulation, characterization and in vitro cytotoxicity studies for effective management of malignant pleural mesothelioma. *Biol Pharm Bull* 2015;38:461-9.

79. Spugnini EP, Cardillo I, Verdina A, Crispi S, Saviozzi S, Calogero R, et al. Piroxicam and cisplatin in a mouse model of peritoneal mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2006;12:6133-43.
80. Baldi A, Piccolo MT, Boccellino MR, Donizetti A, Cardillo I, La Porta R, et al. Apoptosis induced by piroxicam plus cisplatin combined treatment is triggered by p21 in mesothelioma. *PLoS One* 2011;6:e23569.
81. Dong Y, Feng SS. Poly (D, L-lactide-co-glycolide)(PLGA) nanoparticles prepared by high pressure homogenization for paclitaxel chemotherapy. *Int J Pharm* 2007;342:208-14.
82. Grama C, Ankola D, Kumar MR. Poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles for peroral delivery of bioactives. *Curr Opin Colloid Int Sci* 2011;16:238-45.
83. Menale C, Piccolo MT, Favicchia I, Aruta MG, Baldi A, Nicolucci C, et al. Efficacy of piroxicam plus cisplatin-loaded PLGA nanoparticles in Inducing apoptosis in mesothelioma cells. *Pharm Res* 2015;32:362-74.
84. Schulz MD, Zubris KA, Wade JE, Padera RF, Xu X, Grinstaff MW, et al. Paclitaxel-loaded expansile nanoparticles in a multimodal treatment model of malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2007-14.
85. Arrieta Ó, Medina LA, Estrada-Lobato E, Hernández-Pedro N, Villanueva-Rodríguez G, Martínez-Barrera L, et al. First-line chemotherapy with liposomal doxorubicin plus cisplatin for patients with advanced malignant pleural mesothelioma: phase II trial. *Br J Cancer* 2012;106:1027-32.
86. Garud A, Singh D, Garud N. Solid lipid nanoparticles (SLN): method, characterization and applications. *Int Curr Pharm J* 2012;1:384-93.
87. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep* 2012;64:1020-37.
88. Drbohlavova J, Chomoucka J, Adam V, Ryvolova M, Eckschlager T, Hubalek J, et al. Nanocarriers for anticancer drugs-new trends in nanomedicine. *Curr Drug Metab* 2013;14:547-64.
89. Kushwaha SKS, Ghoshal S, Rai AK, Singh S. Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy: a review. *Braz J Pharm Sci* 2013;49:629-43.
90. Ji SR, Liu C, Zhang B, Yang F, Xu J, Long J, et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010;1806:29-35.
91. Bottini M, Bruckner S, Nika K, Bottini N, Bellucci S, Magrini A, et al. Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis. *Toxicol Lett* 2006;160:121-6.
92. Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM, et al. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro. *Toxicol Lett* 2006;161:135-42.
93. Wick P, Manser P, Limbach LK, Dettlaff-Weglikowska U, Krumeich F, Roth S, et al. The degree and kind of agglomeration affect carbon nanotube cytotoxicity. *Toxicol Lett* 2007;168:121-31.
94. Prylutska SV, Grynyuk II, Matyshevska OP, Yashchuk VM, Prylutskyi YI, Ritter U, et al. Estimation of multi-walled carbon nanotubes toxicity in vitro. *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures* 2008;40:2565-9.
95. Cheng C, Müller KH, Koziol KK, Skepper JN, Midgley PA, Welland ME, et al. Toxicity and imaging of multi-walled carbon nanotubes in human macrophage cells. *Biomaterials* 2009;30:4152-60.
96. Simon-Deckers A, Gouget B, Mayne-L'hermite M, Herlin-Boime N, Reynaud C, Carrière M. In vitro investigation of oxide nanoparticle and carbon nanotube toxicity and intracellular accumulation in A549 human pneumocytes. *Toxicology* 2008;253:137-46.
97. Tabet L, Bussy C, Amara N, Setyan A, Grodet A, Rossi MJ, et al. Adverse effects of industrial multiwalled carbon nanotubes on human pulmonary cells. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72:60-73.
98. Lindberg HK, Falck GC, Singh R, Suhonen S, Järventaus H, Vanhala E, et al. Genotoxicity of short single-wall and multi-wall carbon nanotubes in human bronchial epithelial and mesothelial cells in vitro. *Toxicology* 2013;313:24-37.
99. Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:221-31.
100. Yang ST, Wang X, Jia G, Gu Y, Wang T, Nie H, et al. Long-term accumulation and low toxicity of single-walled carbon nanotubes in intravenously exposed mice. *Toxicol Lett* 2008;181:182-9.
101. Miyawaki J, Yudasaka M, Azami T, Kubo Y, Iijima S. Toxicity of single-walled carbon nanohorns. *ACS Nano* 2008;2:213-26.
102. Schipper ML, Nakayama-Ratchford N, Davis CR, Kam NW, Chu P, Liu Z, et al. A pilot toxicology study of single-walled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat Nanotechnol* 2008;3:216-21.
103. Suzuki M, Piao CQ, Zhao YL, Hei TK. Karyotype analysis of tumorigenic human bronchial epithelial cells transformed by chrysolite asbestos using chemically induced premature chromosome condensation technique. *Int J Mol Med* 2001;8:43-7.