

Derleme

Nanoteknoloji ve Nanonöroşirürji

Nanotechnology and Nanoneurosurgery

Murat KİRAZ¹, Serdar ÇEVİK², Altan DEMİREL³, Yusuf Emrah GERGİN⁴, Ömer ÖZDEMİR⁵

¹Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Aksaray, Türkiye

⁴Osmaniye Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Osmaniye, Türkiye

⁵Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Çorum, Türkiye

ÖZ

Nanoteknoloji atomların farklı dizilişleriyle; üretim tekniklerinde yenilik yapmak ve ihtiyaca uygun üstün özellikli yeni ürünler geliştirmektir. Nanonöroşirürji ise nanoteknoloji ile kombine hücrel ve moleküler biyoloji kullanılarak, merkezi ve periferik sinir sisteminin, hücre ve mikrohücre düzeyinde nano ölçekli manipülasyonu olarak tanımlanır. Nanoteknoloji, mevcut görüntüleme modalitelerinin çözünürlüğünün ve duyarlılığının artırılmasında, beyin tümörlerinin tedavi planlamasında, özellikle de glioblastoma gibi malign neoplazmlar ile ilgili mevcut yaklaşımın değiştirilmesinde, omurga hastalıklarının tedavisinde yeni yapısal destek ve enfeksiyon oranlarının azaltılmasını amaçlayarak gelişmeye devam etmektedir. Ayrıca nöral doku mühendisliği açısından, nano malzemeler nörorejenerasyon sürecini yönlendirebilecek niteliktedir. Nanoteknoloji, hücrel ve moleküler düzeye müdahaleyi kolaylaştırarak nöroşirürjiyi değiştirme gücüne sahiptir. Bu derleme yazısında, gelişmekte olan nanoteknoloji tekniklerinin nöroşirürji ile ilgili potansiyel önemi değerlendirildi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Moleküler görüntüleme, Nanonöroşirürji, Nanopartikül, Nörorejenerasyon, Nanoteknoloji

ABSTRACT

Nanotechnology is the production of new products with superior features and innovation in production techniques with various arrangements of atoms. Nanoneurosurgery is defined as nano-scale manipulation of the central and peripheral nervous system at the cellular level, using cellular and molecular biology combined with nanotechnology. Nanotechnology is used increasingly to improve the resolution and sensitivity of existing imaging modalities, to plan and change the treatment modalities of brain tumors, especially of malignant neoplasms such as glioblastoma, to provide new structural support in the treatment of spinal diseases, and to reduce infection rates. In terms of neural tissue engineering, nanomaterials are also capable of directing the neuroregeneration process. Nanotechnology has the power to change neurosurgery by facilitating intervention at the cellular and molecular level. In this review, we have evaluated the potential importance of developing nanotechnology techniques for neurosurgery.

KEYWORDS: Molecular imaging, Nanoneurosurgery, Nanoparticle, Neuroregeneration, Nanotechnology

■ GİRİŞ, TANIMLAMA, TARİHSEL SÜREÇ

Nanotıp, tanı ve tedavide nanoteknolojinin uygulandığı tıp alanını ifade eder. Şu anda geliştirilmekte olan nanoteknolojinin teşhis uygulamaları arasında, geleneksel makro-algılayıcı sensörlerden milyonlarca kez

daha hassas olan ve aynı anda yüzlerce hastalığı tarayabilen sensörler bulunmaktadır. Nanoteknolojinin tıpta uygulanması, Alzheimer ve mevcut metodolojiler tarafından saptanamayan bazı kanser türleri gibi hastalıkların teşhis edilmesine yardımcı olabilecek yeni biyo-belirteçleri bulma konusunda umut vaat etmektedir. Nano ölçekli kaplama veya bir yüzeyin



Yazışma adresi: Serdar ÇEVİK

E-posta: dr.serdarcevik@gmail.com

aşındırılması, onun topografyasını değiştirebilir ve çevreleyen canlı doku ile etkileşimi ve entegrasyonu artırabilir. Kök hücre farklılaşması nano ölçekli topografyaya özellikle duyarlı olabilir. Nanoetching (nanoaşındırma) ile değiştirilen yapı topografyası, kök hücrelerden nöronal büyümeyi sağlama konusunda umut vericidir (56,57). Nanoteknolojinin tıpta en bariz uygulaması, patolojik bölgeye ilaç veya görüntüleme belirteçlerini taşıyan nanopartiküllerin tasarımıdır (32). Nanopartiküllerin tarihsel gelişimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

■ NANONÖROŞİRÜRJİ VE NANONÖROBİLİM NEDİR?

Nanonöroşirürji, nanoteknoloji ile kombine hücrel ve moleküler biyoloji kullanılarak, merkezi ve periferik sinir sisteminin, hücre ve mikrohücre düzeyinde nano ölçekli manipülasyonu olarak tanımlanır. Nanonörobilim ise nörobilimde nanoteknolojinin uygulanmasıdır.

Nöroşirürjide nanoteknolojinin kullanılmasının amacı, nükleik asitleri (DNA, RNA, siRNA ve shRNA gibi), ilaçları, etiketleme belirteçleri ve diğer makromolekülleri hedeflenen sinir dokularına / hücrelerine daha kusursuz bir şekilde taşımak ya da nöroşirürji hastasıyla bir cihaz arasında daha iyi bir ara yüz oluşturmaktır. Bu nedenle nanonöroşirürjinin kendi özel kapsamı, uygulaması ve nanotip içinde özel bir yeri vardır. Başka bir deyişle, nanonöroşirürji özellikle sinir sistemi içindeki hedefe yönelik ve hassas kılavuzlu tedavilere odaklanırken nanonörobilim, sinir sistemindeki hücre içi ve nano ölçekli çalışmalara atıfta bulunur; nanotip ise tıpta nanoteknolojinin çok daha geniş bir uygulama alanını ifade etmektedir. Sadece son 10 yıldaki nanonörobilim ve nanonöroşirürji gelişmeleri, biyomedikalde, klinik uygulamada ve yeni kuşak beyin haritalamasında şaşırtıcı ilerlemelere öncülük ederek bilimde yeni sınırlar ortaya koymuştur (14).

Nanonöroşirürji

Nanonöroşirürji terimi ilk defa 2003 yılında Dunn ve Black tarafından, moleküler düzeydeki tedavilerin bir gün rutin olarak nöroşirürjikal hastalıkları tedavi etmek için uygulanabileceği

fikri ile kullanılmıştır (17). Bu heyecan verici yeni kavram, nanoteknolojinin gelişmekte olan nanometre boyutunda (10^9 m) kullanılabilir özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanan malzeme ve parçacıklarına dayanmakta idi. Bu kusursuz olarak tanımlanmış nanoyapılar, genellikle 100 nm'den daha küçük olup, geniş yüzey alanı, çok fonksiyona sahip olmaları ve yüzey modifikasyonuna uygunluk gibi çeşitli özelliklerle geleneksel malzemelerden ayırt edilmektedirler (24). Buna benzer özellikler nano malzemeleri, beynin karmaşık anatomik ve fonksiyonel yapısının korunması gibi nöroşirürjideki mevcut zorlukları ele alarak cerrahi yöntemler için uygun yapmaktadır (59,72). Nanopartiküllerin benzersiz optik, kimyasal ve paramanyetik özellikleri, beyin görüntülemesinde duyarlılığı ve çözünürlüğü artırabilirken, hedeflenen tedavi yoluyla beyin dokusuna özgü olmayan hasarları azaltabilir. Ayrıca, yeni nano malzemeler bir dereceye kadar nöroproteksiyon sağlayabilir veya nörorejenerasyon için de iskele fonksiyonu görebilir.

Nanopartiküller, polimeriknanopartiküller, lipidiknanopartiküller ve inorganik nanopartiküller olarak sınıflandırılabilir. Doğası gereği, nanonöroşirürji, mikroelektronikten moleküler biyolojiye kadar çeşitli bilimsel disiplinlerden bilgi entegrasyonunu gerektirir. Nanonöroşirürjide, bu farklı görünen çalışma alanları tek bir amaç altında birleştirilmiştir. Bu amaç görüntülemeyi iyileştirmek ve hücrel düzeyde nöroşirürjikal müdahaleyi artırmaktır.

Nanoteknoloji, hücrel ve moleküler düzeye müdahaleyi kolaylaştırarak nöroşirürjiyi değiştirme gücüne sahiptir. Nanomateryallerin eşsiz özellikleri sadece nöroşirürji ile geleneksel olarak tedavi edilen hastalıkların yönetimini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda şu anda sınırlı tedavi seçenekleri olan hastalıklar için nöroşirürjikal müdahaleyi mümkün kılar. Spesifik olarak, nanoteknoloji, moleküler görüntülemeyi geliştirmek, nöroonkolojide tanı ve tedaviyi sorunsuz bir şekilde bütünleştirmek, selektif nöromodülasyon için hedefleri tanımlamak ve nörorejenerasyonu artırmak için umut verici bir araç olarak görünmektedir. Biz bu derleme yazımızda, gelişmekte olan nanoteknoloji tekniklerinin nöroşirürji için olan potansiyel önemini değerlendirdik.

Tablo 1: Nanopartiküllerin Tarihsel Gelişimi

1960	Aşılmanın sürekli verilmesi için bir nanopartikül geliştirildi.
1970	Jelatin ve albümin nanopartikülleri üretmek için kontrollü bir yöntem oluşturuldu.
1979	Hızla biyolojik olarak parçalanabilen ilk akrilik nanopartiküller geliştirildi.
1983	Nanopartiküllerin polioksietilen ve polioksipropilen ile kaplanmasıyla sirkülasyon süresini uzatabileceklerini ve intravenöz yoldan verilen nanopartiküllerin RES tanınma oranını azaltabildiğini bulundu.
1994	Polisorbat-80 ile kaplanmış yüzey aktif madde kaplamalı nanoparçacıkların in vitro olarak beyin kapiler endotel hücreleri tarafından alındığını gösterildi.
1995	PEG zincirlerinin kovalent bağlanmasının yararları bildirildi.
1995	FDA Doxil ve Abelcet'i onayladı.
1998	Tıbbi teşhis için lüminesan yarı iletken nanokristaller (kuantum noktaları) kullanıldı.
2002	Normal akciğerlerin ve tümörün vasküler yapılarının peptid kaplı kuantum noktaları ile in vivo hedeflenmesi sağlandı.

■ NANOTEKNOLOJİ ve GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme, cerrahi süreç boyunca hastanın ameliyat öncesi değerlendirilmesi, cerrahi planlaması, intraoperatif görüntü rehberliği ve ameliyat sonrası takibini içeren bir gereksinimdir. 2003 yılında Dunn ve Black, "nano-nöroşirürji" terimini ilk defa kullanmışlar ve moleküler düzeydeki tedavi ve görüntüleme yöntemlerinin nöroşirürji hastalarında gelecekte rutin tetkikler arasında olabileceğini öne sürmüşlerdir (17). Nanoteknoloji, mevcut görüntüleme modalitelerinin çözünürlüğünü ve duyarlılığını artırabilir, bu da beynin hem anatomik hem de fonksiyonel olarak görselleştirilmesini geliştirebilir (44).

Nanopartiküller, uzun yaralanma ömürleri ve hedef dokuya bağlanma kapasitelerinin ayarlanabilir olması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme gibi mevcut teknikler ile elde edilen görüntü kalitesini artırmak için potansiyel kontrast ajanları olarak araştırılmaktadır (72). Bu amaç doğrultusunda geliştirilen süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri (USPIO) uzun yaralanma ömürleri ve çok küçük boyutlu olmaları ile üzerinde yoğun çalışmalar yapılan kontrast ajanlardan biridir (15). USPIO'ların paramanyetik özellikleri sayesinde kontrastlı sekanslarda hedef dokudaki nanopartiküllerin birikimi ve kontrast tutulumundaki artış lezyonların daha iyi detaylandırılmasına olanak sağlar (15).

Görüntüleme alanında kullanılabilecek diğer bir nanopartikül çok yeni bir teknoloji olan kuantum noktalarıdır (QD). Yüksek kaliteli fonksiyonel görüntüleme için gerekli olan özel tek moleküllü görüntülemenin sağlanmasına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (57). QD geleneksel kontrast ajanlarına göre çeşitli avantajlar sağlayabilen yarı iletken, ışık yayan nanokristallerdir. Boyut ve kompozisyona göre ayarlanabilen ışık emisyonu, geliştirilmiş sinyal parlaklığı ve görüntünün detaylandırılmasında büyük öneme sahip renk pigmentlerinin kayıplarını en aza indirir (64). Bu özellik, floresan boya ile veya proteinlerle görüntülerin mümkün olandan daha uzun bir süre boyunca kaydedilmesine izin verdiği için görüntüleme kalitesini artırır. QD'ler potansiyel olarak tanımlanabilir nörofizyolojik değişikliklerdeki değişikliklere dayanarak patolojileri görselleştirmek için gerçek zamanlı MR görüntüleme ile kullanılabilir (62). Örneğin, arteriyovenöz malformasyonlarda, besleyici arter, nidus ve drenaj damarları cerrahi öncesi cerrahi hedefleri ayırmak için kullanılabilir. Farklı QD türleri tasarlayarak yapılacak hedef doku spesifitesi ile AVM'nin her bileşeninin farklı bir renkle etiketlenmesi sağlanabilecektir.

Farklı görüntüleme modaliteleri ve nanopartiküller kullanarak, moleküler görüntüleme, yeni hücre tabanlı terapötik stratejilerin gelişimini teşvik etmektedir. Nanopartiküller kullanılarak yapılan görüntüleme yöntemleri hem in vitro hem de in vivo olarak ümit verici sonuçlar vermiştir. Teknolojinin bu yönde devam eden gelişimi yeni görüntüleme ve tedavi stratejilerinin tasarlanmasını sağlayacak ve terapötik yanıtı en üst düzeye çıkarmak için hücre dozajını, zamanlamasını ve sıklığını optimize edecek stratejilerin geliştirilmesine yol açacaktır.

■ NANOTEKNOLOJİ ve TÜMÖR

Çok yönlü tedavi stratejilerinin kullanılmasına rağmen malign beyin tümörleri ciddi ölçüde kötü prognostik etkilerini devam

ettirmektedir. Beyin tümörlerinin, beyaz cevher boyunca yayılımı tümörün total çıkarılmasını imkansız kılmaktadır. Bunun yanında intraaksiyel tümörler kan beyin bariyeri (KBB) tarafından da korunmaktadır. Birçok primer beyin tümörü için standart yaklaşım cerrahi ve sonrasında kemoterapi ve radyoterapiyi kapsamaktadır. Fakat mevcut kemoterapötik tedaviler sıklıkla istenmeyen ve hatta yaşamı tehdit eden yan etkilere sebep olmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Nanoteknoloji, beyin tümörlerinin tedavi planlamasında, özellikle de glioblastoma gibi malign neoplazmlar ile ilgili mevcut yaklaşımı önemli ölçüde değiştirebilir. Mevcut tedavi protokolünde kemoterapötik ajanlar oral veya intravenöz olarak uygulanmaktadır. Fakat verilen kemoterapötik ajanların tümör dokusunun yanında tümör dışı dokularla olan etkileşimleri, istenmeyen sistemik yan etkilere neden olmaktadır (36). Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler kemoterapötik ajanların patolojik dokuya hızlı ve etkili bir şekilde iletilmesine yönelik taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi yönündedir. Sistemik yan etkilerin azaltılması için nanopartiküllerin küçük boyutları ve hedef dokuya olan yüksek afinitesinden faydalanılmaktadır.

Beyin tümörlerinin yüksek insidansı ve santral sinir sistemi (SSS)'nin tedavisinin doğasında olan belirli zorluklar nedeniyle etkili kemoterapötik ajanların belirlenmesi üzerinde çok miktarda laboratuvar araştırması yapılmıştır (71). Kemoterapötik ajanlar, hücre siklusu, hücre DNA, hücre iskeleti, büyüme reseptörleri ve hücre sinyal yolları gibi mekanizmalar üzerinden etkinlik göstermektedir ancak kan beyin bariyerinin varlığı beyin tümörlerin tedavisinde büyük engel teşkil etmektedir. Kan beyin bariyerinin seçici geçirgen özelliği nedeniyle çoğu kemoterapötik ajan beyin tümörleri tedavisinde etkisiz kalmaktadır. Nanopartikül mühendisliği kan beyin bariyerinin bu özelliğinden kaynaklanan tedavi problemlerini çözme potansiyeline sahiptir.

Nanopartikül matrikslerin ortak bileşenleri arasında organik ve inorganik polimerler, fosfolipitler, çeşitli metaller, seramikler ve çeşitli şekillerde karbon yapıları bulunmaktadır. Bu yapılar ile hedeflenen tedavi stratejisine göre nanopartikülü oluşturacak yapıtaşları belirlenir (22). Son zamanlarda beyin tümörlerinin tedavisinde kemoterapötik ajanların hedef dokuya kolay ulaşabilmesi amaçlanarak üzerinde yoğun çalışmalar yapılan nanopartiküller; polimerik, lipidik ve inorganik nanopartiküller şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Polimerik Nanopartiküller

Polimerik nanopartiküller, istenen biyolojik uyumluluk ve biyo-bozunabilirlik özelliklerine sahip olan ve içinde terapötik ilaçların yer alabileceği doğal veya yapay polimerlerden yapılmış (genellikle 10 ila 1000 nm çapında) matrislerden oluşan koloidal parçacıklardır. Nanopartiküller (NP'ler) ayrıca, yüksek ilaç yüklem kapasiteleri ve kimyasal ve enzimatik bozulmaya karşı korumaları nedeniyle geniş çapta incelenmiştir (51).

1999 yılında, %1 polisorbata-80 ile kaplanmış PBCA nanoparçacıklarına bağlı doksorubisin bir in vivo sıçan modelinde test edilmiştir. Yapılan bu formülasyon ile KBB geçirgenliğinde artış sağlanarak, doksorubisinin standart uygulama yöntemlerine oranla beyin konsantrasyonunun 60 kat daha fazla olduğu göz-

terilmiştir (30). Polimer nanopartiküllerinde, yüzey aktif madde kaplaması olarak polisorbato-80'i kullanılır. Polisorbato-80 ile kaplanmamış partiküller KBB endotel hücreleri tarafından 20 kat daha fazla endositozik hasara uğrarlar (67).

Polimerik Miseller

Polimerik miseller 10 ila 100 nm boyutlarında, amfifilik kopolimerlerin birleşmesinden oluşan çekirdek-kabuk mimarisine sahip yapılardır. Çekirdek, polikaprolakton, polipropilen glikol (PPG) veya poli D, L-laktit (PAL) gibi hidrofobik polimerlerden ve kabuk ise hidrofilik özellikteki polietilen glikol (PEG)'den oluşturulmuştur (7). Polimerik misellerin KBB'yi kolayca geçebildiği fark edildikten sonra beyin tümörleri tedavisi için iyi bir aday olabileceği düşünülmüştür. Bir in vivo sıçan çalışmasında, hidrofobik hücre çekirdeğine kapsüllenmiş yerleştirilen kemoterapötik antibiyotik siprofloksasinin KBB'yi etkin bir şekilde geçtiği gösterilmiştir (48). Glioblastoma hücrelerindeki büyümenin inhibisyonu üzerine yapılan başka bir çalışmada polimerik miselle bağlanarak uygulanan kemoterapötik ajanın 34 ila 444 kat daha etkili inhibisyon yaptığı bildirilmiştir (42). LN18 insan kaynaklı glioblastoma hücre dizilerinde paklitaksel taşıyan miseller ile ilaç etkinliğinin arttığı gözlenmiştir (44,49). Ayrıca, Apo2L / tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici liganın (TRAIL) PEG-konjuge PLA ile kapsüllenmiş bir TRAIL plazmiti intravenöz olarak uygulandığında, median sağ kalım süresinin uzamasına neden olduğu gösterilmiştir (31,53).

PLA ve PEG ile konjuge edilen Paklitaksel klinik olarak kanıtlanmış ve şu anda meme, küçük hücreli dışı akciğer ve over kanserleri için kullanılmaktadır (41,45). Bu taşıyıcı sistemin malign tümörlerde olan başarısı, glioma tedavisindeki etkinliğini araştırmak için birçok araştırmacıya fikir vermiştir. Hem glioma hem de endotelial hücreleri hedeflemek için nöropiline yüksek afiniteye sahip tLyp-1 peptidi PEG-PLA nano taşıyıcı sistemine konjuge edildi. tLyp-1-konjuge PEG-PLA intrakranial C6 glioma rat modelinde, C6 glioma sferoidlerinde daha fazla penetrasyon ve ilacın hedef dokuya ulaşımını artırdığı tespit edilmiştir ve sağ kalım süresini 20 gün kontrolleri ile karşılaştırıldığında 37 gün uzatmış olduğu görülmüştür (34).

Dendrimer

Dendrimerler, 12 nm'den daha küçük, dışa doğru polimerizasyon ile büyüyen simetrik olarak düzenlenmiş üç boyutlu (3D) nano ölçekli dallar içeren polimer molekülleridir. Çok düşük bir polidispersite indeksi ve yüksek işlevsellik özelliği sayesinde yüzeyde yüksek ilaç taşıma kapasitesine olanak tanır (18). 2007 yılında yapılan in vivo bir çalışmada polyamidoamin (PAMAM) dendrimerlerin kullanılması ile KBB'nin hızlı ve etkin bir şekilde aşıldığı ve beyin dokusuna etkin şekilde ulaşıldığı gösterilmiştir (35). Avasküler glioma sferoidlerine, dendrimerle konjugasyon yapılmış metotreksat ve D-glukozamin uygulanması sonucu hedef dokuda metotreksat potansiyelinin artışı gözlenmiştir. Bununla birlikte dendrimerlerin nöral hücrelerin üzerinde patolojik etkilerinin olmadığı görülmüştür (43).

Lipozom

Lipozomlar, bir veya birkaç katmanlı konsentrik fosfolipit tarafından oluşturulmuş küresel, kendiliğinden kapanan nano

ölçekli kesecikleridir. Lipozomlar bu yapı sayesinde, terapötik ilaçların KBB'den geçişini kolaylaştırarak hedef dokudaki konsantrasyonunun artmasını sağlamaktadır (1). Lipozomlar biyo-uyumluluklarının iyi olması, immünojenik olmaması, kolay hazırlanabilmesi ve geniş bir ilaç yelpazesini kapsülleme yeteneğine sahip olması nedeniyle en popüler nano taşıyıcıdır ancak makrofajlar tarafından hızlı klirensi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu durum lipozomal doksorubisin, daunorubisin, ve bleomisin tedavi çalışmalarında malign gliomalar üzerinde istenilen seviyeye ulaşılmasına engel olmuştur (20,23). Bu nedenle lipozomların dolaşımında kalma sürelerini artırmak için lipozom yüzeyine PEG kaplama ve hedefleme ligandları eklenerek çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır (78). Daha sonraki yıllarda KBB'de geçici lokal geçirgenlik artışı yaratan, ultrason ile indüklenen mikro kabarcıkların, lipozomal doksorubisin kombinasyonuna eklenmesi ile daha belirgin anti-tümör etkinliğine ulaşıldığı bildirilmiştir (2,3). Lipozomların sadece kemoterapötik ajanlar ile konjuge edilerek beyin tümörleri tedavisindeki etkinliği araştırılmamıştır, genetik ajanlarla da konjuge edilerek araştırmalar yapılmıştır. Lipozomlar in vivo bir çalışmada rat glioma modellerinde IFN- β geni ile konjuge edilerek uygulanmasından sonra immün reaksiyonu engelleyerek tümör büyümesini yavaşlatmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda yapılan pilot bir çalışmada 5 malign gliomalı hastaya IFN- β ile konjuge edilen lipozom uygulaması sonrası dört hastada >%50 tümör redüksiyonu görülmüştür (81).

Katı Lipid Nanopartiküller

Katı lipid nanopartiküller (KLN), lipit mikroemülsiyonlarının yüksek basınçlı homojenleştirilmesiyle hazırlanan ve kontrol- lü ilaç salımı sağlayan sürfaktanlar ile sabitleştirilmiş toksik olmayan katı lipit matrislerdir. KLN tasarımı, büyük olasılıkla dolaşımdaki plazma proteinlerinin yüzeyine adsorpsiyonu sağlayarak, KBB boyunca nanopartiküllerin artmış endositozunu sağlar (58). KLN ile konjuge edilen doksorubisin, serbest ilaç çözeltisine kıyasla, glioblastoma hücrelerinde 50 kat artmış ilaç konsantrasyonları sağlamaktadır (74).

İnorganik Nanopartiküller

Metal partiküller, tümör dokularının radyosensivitesini artırarak malign tümörlerin tedavisinde umut vaat etmektedir. Altın nanopartiküller kullanılarak yapılan bir hayvan deneyinde, radyoterapi sonrası tümör hücre DNA'sında belirgin hasar artışı kaydedilmiştir (10,39). Gümüş nanopartiküllerin kullanımı ise DNA duplikasyonu ve hücre apoptozunu durdurarak radyoterapinin etkinliğini artırmaktadır (78).

Fototermal Ablasyon

Manyetik parçacık hipertermisi, tümör nekrozunu indüklemek için kullanılan bir yöntemdir. Genellikle yapısını silika iç çekirdek ve altın kaplı dış tabakaya sahip nanoshell oluşturur. Tümörün lokalize olduğu alanda orta dereceli ısıtma ile tümör nekrozunu indüklemek için kullanılan bir yöntemdir. Bir nanoshell doğru olarak hedeflendiğinde ve uygun dalga boyunda bir ışık aldığında açığa çıkaracağı ısı enerjisi ile tümörün termal ablasyonu için kullanılabilir (16). İnterlökin-13 reseptör $\alpha 2$ antikoru (IL13Ra2) ile konjuge edilen altın kaplı nanoshell ile yapılan bir çalışmada glioma hücrelerine verilen kızılötesi ışın sonrası oluşan fototermal etki ile tümör ablasyonu sağlanmıştır

(8). Sadece IL13R α 2 yüzey reseptörüne sahip yüksek gradeli glioma hücrelerine etkin olması ve kızıl ötesi ışığa maruz kalan alanlarda hücre ölümünü indükledikleri için gelecek için umut verici olmuştur (8).

Kızıl ötesi ışık ve karbon nanotüplerin birleşimi ile sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, hem ilaca duyarlı hem de dirençli glioma hücrelerinde rekürrensiz tümör boyutunda küçülmelere sebep olmuştur. Glioma hücrelerinde karbon nanotüplerine olan geniş spektrumlu emilim nedeniyle kanser kök hücrelerin ortadan kaldırılabilmesi gündeme gelmiştir. Normal hücreler ise karbon nanotüplere olan düşük geçirgenliği sebebiyle bu protokolden etkilenmemiştir (70). Bu olumlu gelişmelere rağmen glioma tedavisinde fototermal ablasyon halen tartışmalıdır. Tümör kütlesi içerisindeki tüm hücre popülasyonlarına lethal dozda fototermal ablasyon yapılabilmesi teknik olarak neredeyse imkansızdır. Uygulanan fototermal tedavi sonrası hayatta kalan tümör hücrelerinin doğal biyolojik yapılarında değişiklikler oluşabilir. İnsan kaynaklı glioma kök hücrelerinin yapılan in vitro bir çalışmada fototermal tedavi sonrası proliferasyonun arttığı ve agresif özellikler gösterdiği görülmüştür. Bu durum glioma subpopülasyonlarının termal tedavisinde eksiklikler olabileceğini düşündürmüştür (82).

IR700 fototoksik fitalosiyanın boyası ile konjuge edilen CD 133 antikörünün kullanıldığı kızıl ötesi fotoimmünoterapi, kısa sürede tümör hücrelerinin kontrollü bir şekilde eliminasyonunu sağlamıştır. CD133 antikörünün intravenöz uygulanmasından sonra intakt kranyumdan uygulanan kızılötesi ışınlama ile hızlı hücre ölümü görülmüştür (38).

■ NANOTEKNOLOJİ ve OMURGA

Yapısal omurgayı, vertebraları ve intervertebral disk mesafesini etkileyen hastalıkların tedavisi için nanoteknolojinin birçok uygulaması araştırılmıştır. Hidroksiapatit enjeksiyonu ve kemik greft uygulamaları, fraktür iyileşmesi ve kemik doku gelişimi için klinik olarak zaten kullanılmaktadır. Nanoteknolojinin omurga hastalıkları alanındaki potansiyel uygulamalarının çoğu, sadece in vitro veya hayvan çalışmalarında test edilmiştir. Nanoteknolojik gelişmeler omurga hastalıklarının tedavisinde yeni yapısal destek ve enfeksiyon oranlarının azaltılmasını amaçlayarak gelişmeye devam etmektedir. 2018'de Ma ve ark. hibrid iskelelenin, annulus fibrozus için doku mühendisliğinde uygun bir iskele yaptığını, böylece hücre infiltrasyonu ve hücre-iskele etkileşimi için daha iyi bir platform sağladığını göstermişlerdir (54). Yine 2018'de Qu ve ark. ise MiR-155'i posterior lomber füzyonda kullanmışlar ve daha az komplikasyon ve daha iyi terapötik sonuçlar elde etmişlerdir (66).

■ NANO-NÖROREJENERASYON

Nöroşirürjide nöron hasarına bağlı nörolojik defisitini iyileştirilmesi ve nörorejenerasyon önemli bir yer tutmaktadır. Nöron hasarının tersine çevrilmesi genellikle zordur. Bu durum özellikle kafa travmaları ve nörodejeneratif hastalıkların tedavi stratejilerinde yeni yöntemlerin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Nörorejenerasyon yöntemleri içinde nanoteknolojik gelişmelere muazzam düzeyde ağırlık verilmiştir (69).

Nanomalzemelerin özellikleri, geri dönüşü zor olan santral sinir sistemi hasarının onarımını mümkün kılabilir. Santral

sinir sistemi içindeki ortamın periferik sinir sisteminin aksine rejenerasyona elverişli olmaması, geleneksel hücre implantasyonu tekniklerini sınırlı hale getirir (4,13,79,80,83). Bu, glial ve ekstrasellüler faktörlerin bir kombinasyonuna bağlanabilir. Bu faktörler miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) gibi miyelin ilişkili inhibitör ve latent matriks proteoglikanlarının artışı içerir (28,76). Bu tür inhibe edici elementler, sinir hasarını takiben gecikmiş Wallerian dejenerasyonundan ve fonksiyonel doku yerine bir gliaskar oluşumundan sorumludurlar. Bu da proksimal akson büyümesi ve rejenerasyonu önler (21).

Nanomateriyaller biyoyumlulukları, mekanik mukavemetleri ve elektriksel iletkenliği gibi özelliklerle organik dokuların özelliklerine benzemektedirler (6). Başka bir açıdan bakıldığında nörorejenerasyon, santral sinir sistemindeki normal ortamın modüle edilmesidir (19).

Nöral doku mühendisliği açısından nanomalzemeler, şu özellikleri barındırarak görev yaparlar; a) inflamasyon oluşturmaktan nöral büyümeyi desteklemek için biyoyumluluk; b) nöral dokuya fiziksel destek oluşturup şekillenmesi için mekanik mukavemet; c) nörorejenerasyon sürecini yönlendirebilecek elektriksel uyarlama.

Doğal ve sentetik materyallerdeki bazı problemler klinik uygulanabilirliği sınırlamaktadır. İlk olarak, otogrefti hastalardan yeterli miktarlarda toplamak zordur ve işlem yapılan sinir dokusuna fonksiyonel uyum riski vardır (77). İkincisi, allogreftler lokal inflamasyon, doku rejeksiyonu veya donörden bulaşan hastalıklara yol açabilir, hepsi de yüksek bir sinir implantı başarısızlığı oranına sebep olurlar (5,11). Üçüncüsü, nöroprostatik cihazlardaki silikon problemleri ve sinir kanallarındaki polimerler gibi geleneksel sentetik biyomateryaller, implante edilmiş malzemede glial skarlaşmaya neden olurlar (65,68).

Bu sınırlamalara yanıt olarak, karbon nanotüp (KNT) iskeleleri, günümüzde nörorejenerasyon için umut verici materyaller olarak ortaya çıkmıştır (12,46) ve bunlar tek duvarlı KNT'ler ve çok duvarlı KNT'ler olarak ikiye ayrılırlar. KNT'lerin benzersiz nanoölçek özellikleri, elektronik sektörden biyomedikal sektörüne kadar geniş bir yelpazede endüstri dallarından büyük ilgi görmektedir.

Çok duvarlı KNT'ler, tek duvarlı KNT'lerin eşmerkezli katmanlarıdır ve daha büyük boyutları, ilaç teslimatı için onları daha uygun hale getirir (49). Biyomedikal uygulamalarda KNT'lerin kullanılması, Liu ve ark. tarafından kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır (50).

Nöroşirürji ve nöro bilim araştırmaları ile ilgili olarak, KNT boru yapıları akson ve dendritleri taklit eder. Nanoölçülerinden dolayı sıra dışı doku uyumluluğu sergilerler (74). Nanotüpler içindeki içi boş alan, ilaçların rezervuarı olarak görev yapabilirken, duvar kontrollü salınım sağlamak için tasarlanabilir (29).

Çoklu çalışmalar, nöronların KNT'ler üzerinde büyüebildiğini göstermiştir (33,52). Bu nanotübüler iskelelerin dengeli gliaskar oluşumundan nörorejenerasyona doğru kaydırıldığı görülmektedir (37,58).

Nanoyapılı malzemelerin, büyüme faktörü takviyesi olmadan bile, seçici kök hücre farklılaşmasına katkıda bulunduğu dair artan kanıtlar vardır. Hücre mimarisi ve fonksiyonel restorasyonu destekleyen biyofiziksel özellikleri iyileştirmek

için farklı yapısal permütasyonlar araştırılmaktadır. Örneğin, serbest duran polimer kaplı tek duvarlı nanotüp matrisler, pozitif yüklü polimer kaplı nanotüpler ve hücre zarları içindeki negatif yüklü fosfat grupları arasındaki etkileşimi kullanarak, nöronal farklılaşmayı artırabilir ve akson büyümesini yönlendirebilir (27). Aynı zamanda, dikey olarak hizalanmış nanotüp dizilerin, hücreler ve nanotüpler arasında yakın bir nöral-elektriksel ara yüz sağladıkları gösterilmiştir; bu, gelecekteki travma veya nörodejeneratif hastalıkta nörorejenerasyonu yönlendirmek için implante edilebilir elektriksel uyarıcı cihazların temelini oluşturabilir (60).

Son yıllarda, grafen, nörodejeneratif platformlar için olası bir aday olarak ortaya çıkmıştır (25). Malzeme bilimi endüstrisinde Nobel ödüllü bir keşif olarak kabul edilen grafen, bal peteği benzeri bir kafes yapısında düzenlenen bir düzlemsel karbon atomu tabakasıdır (26). Çalışmalar grafenin nöronlarda nöral kök hücre farklılaşmasını, mezenşimal kök hücrelerde nöronal farklılaşmayı artırdığını sağlarken ve yaralı fare mikrogliyal hücreleri üzerinde antiinflamatuvar etki oluşturduğunu göstermiştir (63,73,76).

Günümüzde daha fazla klinik olarak yakalanabilen nörorejenerasyon yöntemi, beyin içindeki lezyonlu alanların proliferasyonunu, farklılaşmasını ve repopülasyonunu desteklemek için nöral kök hücre nişlerinin manipülasyonunu içerir (55). Endojen nöral kök hücreleri hedefleyerek nöroenez indüksiyonu umut verici olabilir. Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda terapötik seçenek tartışılmalı olsa da, nöroenezin bozulduğu kabul edilmiş bir teoridir (9). Nanopartiküller bu nedenle büyümeyi ve onarımı desteklemek için beyne nöroprotektif veya nörotrofik etki oluşturan ajanlar olarak çalışılmıştır (61). Örneğin, nöroprotektif ajan curcumin'in biyoyararlanımı PLGA nanopartiküller (Cur-PLGA-NP'ler) içinde kapsülleme ile geliştirilmiştir. PLGA kapsüllenmiş curcumin, kaplanmamış curcumin ile karşılaştırıldığında yetişkin sıçanların hipokampus ve subventriküler bölgesinde nöroenez güçlü bir şekilde uyardığı gözlenmiştir. Bunu da hipokampalnöral kök hücreleri içselleştirerek, hücre proliferasyonunda (örn. nestin ve Pax6) ve nöronal farklılaşmada (örn. neurogenin, neuroigin ve Stat3) yer alan genlerin ekspresyonunu artırarak ve nöroenez düzenleyen Wnt / b-katenin yolunu aktive ederek yapmaktadır. Bu nanopartiküller, sıçan modelinde öğrenme ve hafıza defisitinde çalışılmıştır (75). Stromal hücre türevi faktör-1a içeren bir jelatin-hidroksifenilpropionik asit bazlı hidrojel gibi diğer nano platformların da, endojen nöralprogenitör hücreleri topladığı ve kaviter beyin lezyonlarında nöral doku rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir (47). Bu sonuçlar, nanopartiküllerin beyin kendini onarma mekanizmalarını desteklemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Karbon nanoyapılarını kullanan nörodejeneratif patolojilerdeki etkileyici ilerlemelere rağmen, klinik olarak yararlı rejenerasyonun sağlanması için kök hücre uygulamaları moleküler düzeyde sınırlı kalmaktadır. Nörodejenerasyonu yöneten moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, çünkü bu, rejeneratif süreci manipüle etmemize ve santral sinir sistemi hasarının etiolojisine ve kapsamına göre tedavi stratejileri geliştirmemize izin verecektir.

■ NANOPARTİKÜLLERİN GELECEĞİ ve SONUÇ

Beyin tümörlerinin tedavisinde ve görüntülenmesinde nanopartiküllerin klinik uygulamada güvenli bir şekilde kullanılabilmesi yakın gelecekte hedeflenmektedir. Bunun için en büyük engel olarak; nanopartiküllerin toksisitesinin değerlendirilmesi, hedef doku ve normal doku etkileşimlerinin standardizasyonu gösterilebilir. Ancak etkili, tekrarlanabilir ve hassas formülasyonlar oluşturularak nanopartiküllerin klinik uygulama pratiğine girmesi sağlanabilir. Gelecekteki araştırmalar, beyin tümörleri için daha selektif ilaç terapileri ile birlikte, bu ilaçları hedef dokuya en iyi şekilde ulaştırabilecek ve sistemik reaksiyonları en aza indirebilecek nanopartikül taşıyıcılara odaklanmalıdır.

■ KAYNAKLAR

1. Albrecht KW, de Witt Hamer PC, Leenstra S, Bakker PJ, Beijnen JH, Troost D, Kaaijk P, Bosch AD: High concentration of daunorubicin and daunorubicinol in human malignant astrocytomas after systemic administration of liposomal daunorubicin. *J Neuro-Oncol* 53: 267–271, 2001
2. Aryal M, Park J, Vykhodtseva N, Zhang YZ, McDannold N: Enhancement in blood-tumor barrier permeability and delivery of liposomal doxorubicin using focused ultrasound and microbubbles: Evaluation during tumor progression in a rat glioma model. *Phys Med Biol* 60: 2511–2527, 2015
3. Aryal M, Vykhodtseva N, Zhang YZ, Park J, McDannold N: Multiple treatments with liposomal doxorubicin and ultrasound-induced disruption of blood-tumor and blood-brain barriers improve outcomes in a rat glioma model. *J Control Release* 169:103–111, 2013
4. Back SA, Tuohy TM, Chen H, Wallingford N, Craig A, Struve J, Luo NL, Banine F, Liu Y, Chang A, Trapp BD, Bebo BF Jr, Rao MS, Sherman LS: Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. *Nat Med* 11:966–972, 2005
5. Barker RA, Widner H: Immune problems in central nervous system cell therapy. *NeuroRx* 1:472–481, 2004
6. Baumann MD, Kang CE, Tator CH, Shoichet MS: Intrathecal delivery of a polymeric nanocomposite hydrogel after spinal cord injury. *Biomaterials* 31:7631–7639, 2010
7. Beduneau A, Saulnier P, Benoit JP: Active targeting of brain tumors using nanocarriers. *Biomaterials* 28: 4947–4967, 2007
8. Bernardi RJ, Lowery AR, Thompson PA, Blaney SM, West JL: Immunonanoshells for targeted photothermal ablation in medulloblastoma and glioma: An in vitro evaluation using human cell lines. *J Neuro-Oncol* 86: 165–172, 2008
9. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, Yamasaki TR, Poon WW, Green KN, LaFerla FM: Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 106:13594–13599, 2009
10. Bobyk L, Edouard M, Deman P, Vautrin M, Pernet-Gallay K, Delaroche JAdam JF, Estève F, Ravanat JL, Elleaume H: Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment. *Nanomedicine* 9:1089–1097, 2013

11. Borlongan CV, Stahl CE, Cameron DF, Saporta S, Freeman TB, Cahill DW, Sanberg PR: CNS immunological modulation of neural graft rejection and survival. *Neurol Res* 18:297–304, 1996
12. Cellot G, Toma FM, Varley ZK, Laishram J, Villari A, Quintana M, Cipollone S, Prato M, Ballerini L: Carbon nanotube scaffolds tune synaptic strength in cultured neural circuits: Novel frontiers in nanomaterial–tissue interactions. *J Neurosci* 31:12945–12953, 2011
13. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, Christ F, Schwab ME: Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 403:434–439, 2000
14. Cook KA: *Discover Nano*. 2005
15. Corot C, Robert P, Idée JM, Port M: Recent advance sinironoxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 58:1471–1504, 2006
16. Dickerson EB, Dreaden EC, Huang X, El-Sayed IH, Chu H, Pushpanketh S, McDonald JF, El-Sayed MA: Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice. *Cancer Lett* 269: 57–66, 2008
17. Dunn IF, Black PM: The neurosurgeon as local oncologist: Cellular and molecular neurosurgery in malignant glioma therapy. *Neurosurgery* 52:1411–1422, 2003
18. Esfand R, Tomalia DA: Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: From biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug Discov Today* 6: 427–436, 2001
19. Fabbro A, Prato M, Ballerini L: Carbon nanotubes in neuroregeneration and repair. *Adv Drug Deliv Rev* 65:2034–2044, 2013
20. Fabel K, Dietrich J, Hau P, Wismeth C, Winner B, Przywara S, Steinbrecher A, Ullrich W, Bogdahn U: Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin. *Cancer* 92: 1936–1942, 2001
21. Fawcett JW, Asher RA: The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull* 49:377–391, 1999
22. Ferrari M: Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer* 5: 161–171, 2005
23. Fiorillo A, Maggi G, Greco N, Migliorati R, D’Amico A, De Caro MD, Sabbatino MS, Buffardi F: Second-line chemotherapy with the association of liposomal daunorubicin, carboplatin and etoposide in children with recurrent malignant brain tumors. *J Neurooncol* 66: 179–185, 2004
24. Garbayo E, Estella-Hermoso de Mendoza A, Blanco-Prieto MJ: Diagnostic and therapeutic uses of nanomaterials in the brain. *Curr Med Chem* 21:4100–4131, 2014
25. Gardin C, Piattelli A, Zavan B: Graphene in regenerative medicine: Focus on stem cells and neuronal differentiation. *Trends Biotechnol* 34: 435–437, 2016
26. Geim AK, Novoselov KS: The rise of graphene. *Nat Mater* 6:183–191, 2007
27. Gheith MK, Sinani VA, Wicksted JP, Matts RL, Kotov NA: Single-walled carbon nanotube polyelectrolyte multilayers and freestanding films as a biocompatible platform for neuroprosthetic implants. *Adv Mater* 17:2663–2670, 2005
28. Gilbert RJ, McKeon RJ, Darr A, Calabro A, Hascall VC, Bellamkonda RV: CS-4,6 is differentially upregulated in glial scar and is a potent inhibitor of neurite extension. *Mol Cell Neurosci* 29:545–558, 2005
29. Gilmore JL, Yi X, Quan L, Kabanov AV: Novel nanomaterials for clinical neuroscience. *J Neuroimmune Pharmacol* 3:83–94, 2008
30. Gulyaev AE, Gelperina SE, Skidan IN, Antropov AS, Kivman GY, Kreuter J: Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles. *Pharm Res* 16: 1564–1569, 1999
31. Hawkins CJ: TRAIL and malignant glioma. *Vitam Horm* 67: 427–452, 2004
32. Hu G, Lijowski M, Zhang H, Partlow KC, Caruthers SD, Kiefer G, Gulyas G, Athey P, Scott MJ, Wickline SA, Lanza GM: Imaging of Vx-2 rabbit tumors with alpha(nu)beta3-integrin-targeted 111In nanoparticles. *Int J Cancer* 120:1951–1757, 2007
33. Hu H, Ni Y, Montana V, Haddon RC, Parpura V: Chemically functionalized carbon nanotubes as substrates for neuronal growth. *Nano Lett* 4:507–511, 2004
34. Hu Q, Gao X, Gu G, Kang T, Tu Y, Liu Z, Song Q, Yao L, Pang Z, Jiang X, Chen H, Chen J: Glioma therapy using tumor homing and penetrating peptide-functionalized PEG-PLA nanoparticles loaded with paclitaxel. *Biomaterials* 34:5640–5650, 2013
35. Huang RQ, Qu YH, Ke WL, Zhu JH, Pei YY, Jiang C: Efficient gene delivery targeted to the brain using a transferrin-conjugated polyethyleneglycol-modified polyamidoamine dendrimer. *FASEB J* 21: 1117–1125, 2007
36. Iyer AK, Khaled G, Fang J, Maeda H: Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting. *Drug Discov Today* 11: 812–818, 2006
37. Jan E, Kotov NA: Successful differentiation of mouse neural stem cells on layer-by-layer assembled single-walled carbon nanotube composite. *Nano Lett* 7:1123–1128, 2007
38. Jing H, Weidensteiner C, Reichardt W, Gaedicke S, Zhu X, Grosu AL, Kobayashi H, Niedermann G: Imaging and selective elimination of glioblastoma stem cells with theranostic near-infrared-labeled CD133-specific antibodies. *Theranostics* 6: 862–874, 2016
39. Joo KM, Kim SY, Jin X, Song SY, Kong DS, Lee JI, Jeon JW, Kim MH, Kang BG, Jung Y, Jin J, Hong SC, Park WY, Lee DS, Kim H, Nam DH: Clinical and biological implications of CD133-positive and CD133-negative cells in glioblastomas. *Lab Invest* 88:808–815, 2008
40. Kateb B, Heiss JD: *The Textbook of Nanoneuroscience and Nanoneurosurgery*. CRC/Taylor & Francis, 2017
41. Kim DW, Kim SY, Kim HK, Kim SW, Shin SW, Kim JS, Park K, Lee MY, Heo DS: Multicenter phase II trial of genexol-PM, a novel cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 18: 2009–2014, 2007
42. Kuroda J, Kuratsu J, Yasunaga M, Koga Y, Saito Y, Matsumura Y: Potent antitumor effect of SN-38-incorporating polymeric micelle, NK012, against malignant glioma. *Int J Cancer* 124: 2505–2511, 2009

43. Laquintana V, Trapani A, Denora N, Wang F, Gallo JM, Trapani G: New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors. *Expert Opin Drug Deliv* 6:1017–1032,2009
44. Lee J-H, Huh YM, Jun YW, Seo JW, Jang JT, Song HT, Kim S, Cho EJ, Yoon HG, Suh JS, Cheon J: Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med* 13:95–99,2007
45. Lee KS, Chung HC, Im SA, Park YH, Kim CS, Kim SB, Rha SY, Lee MY, Ro J: Multicenter phase II trial of genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 108: 241–250, 2008
46. Lee W, Parpura V: Carbon nanotubes as substrates/scaffolds for neural cell growth. *Prog Brain Res* 180:110–125, 2009
47. Lim TC, Rokkappanavar S, Toh WS, Wang LS, Kurisawa M, Spector M: Chemotactic recruitment of adult neural progenitor cells into multifunctional hydrogels providing sustained SDF-1 α release and compatible structural support. *Faseb J* 27:1023–1033, 2013
48. Liu L, Venkatraman SS, Yang YY, Guo K, Lu J, He B, Moochhala S, Kan L: Polymeric micelles anchored with TAT for delivery of antibiotics across the blood–brain barrier. *Biopolymers* 90: 617–623, 2008
49. Liu Y, Wu D-C, Zhang W-D, Jiang X, He CB, Chung TS, Goh SH, Leong KW: Polyethylenimine-grafted multiwalled carbon nanotubes for secure noncovalent immobilization and efficient delivery of DNA. *Angew Chem* 117:4860–6863, 2005
50. Liu Z, Tabakman S, Welsher K, Dai H: Carbon nanotubes in biology and medicine: In vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. *Nano Res* 2:85–120, 2009
51. Lockman PR, Mumper RJ, Khan MA, Allen DD: Nanoparticle technology for drug delivery across the blood–brain barrier. *Drug Dev Ind Pharm* 28: 1–13, 2002
52. Lovat V, Pantarotto D, Lagostena L, Cacciari B, Grandolfo M, Righi M, Spalluto G, Prato M, Ballerini L: Carbon nanotube substrates boost neuronal electrical signaling. *Nano Lett* 5:1107–1110, 2005
53. Lu W, Sun Q, Wan J, She Z, Jiang XG: Cationic albumin-conjugated pegylated nanoparticles allow gene delivery into brain tumors via intravenous administration. *Cancer Res* 66: 11878–11887, 2006
54. Ma J, He Y, Liu X, Chen W, Wang A, Lin CY, Mo X, Ye X: A novel electrospun-aligned nanoyarn/three-dimensional porous nano fibrous hybrid scaffold for annulus fibrosus tissue engineering *Int J Nanomedicine* 13: 1553–1567, 2018
55. Martino G, Pluchino S: The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 7:395–406, 2006
56. Michalet X, Pinaud FF, Bentolila LA, Tsay JM, Doose S, Li JJ, Sundaresan G, Wu AM, Gambhir SS, Weiss S: Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. *Science* 307:538–544, 2005
57. Migliorini E, Greci G, Ban J, Pozzato A, Tormen M, Lazzarino M, Torre V, Ruaro ME: Acceleration of neuronal precursors differentiation induced by substrate nanotopography. *Biotechnol Bioeng* 108: 2736–2746, 2011
58. Moon SU, Kim J, Bokara KK, Kim JY, Khang D, Webster TJ, Lee JE: Carbon nanotubes impregnated with subventricular zone neural progenitor cells promotes recovery from stroke. *Int J Nanomedicine* 7:2751–2765, 2012
59. Nagayama S, Ogawara K, Fukuoka Y, Higaki K, Kimura T: Time-dependent changes in opsonin amount associated on nanoparticles alter their hepatic uptake characteristics. *Int J Pharm* 342: 215–221, 2007
60. Nguyen-Vu TDB, Chen H, Cassell AM, Andrews RJ, Meyyappan M, Li J: Vertically aligned carbon nanofiber architecture as a multifunctional 3-D neural electrical interface. *IEEE Trans Biomed Eng* 54:1121–1128, 2007
61. Orive G, Anitua E, Pedraz JL, Emerich DF: Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nat Rev Neurosci* 10:682–692, 2009
62. Parak WJ, Pellegrino T, Plank C: Labelling of cells with quantum dots. *Nanotechnology* 16:9-25, 2005
63. Park SY, Park J, Sim SH, Sung MG, Kim KS, Hong BH, Hong S: Enhanced differentiation of human neural stem cells into neurons on graphene. *Adv Mater* 23:263–267, 2011
64. Pathak S, Cao E, Davidson MC, Jin S, Silva GA: Quantum dot applications to neuroscience: New tools for probing neurons and glia. *J Neurosci* 26:1893–1895, 2006
65. Polikov VS, Block ML, Fellous JM, Hong JS, Reichert WM: In vitro model of glial scarring around neuroelectrodes chronically implanted in the CNS. *Biomaterials* 27:5368–5376, 2006
66. Qu Y, Wang Z, Zhou H, Kang M, Dong R, Zhao J: Oligosaccharide nanomedicine of alginate sodium improves therapeutic results of posterior lumbar interbody fusion with cages for degenerative lumbardisease in osteoporosis patients by down regulating serum miR-155. *Int J Nanomedicine* 12:8459-8469, 2017
67. Reibold M, Paufler P, Levin AA, Kochmann W, Pätzke N, Meyer DC: Carbonnanotubes in an ancient Damascus sabre. *Nature* 286,2006
68. Reier PJ, Houle JD: The glial scar: Its bearing on axonal elongation and transplantation approaches to CNS repair. *Adv Neurol* 47:87–138, 1988
69. Santos T, Fang X, Chen MT, Wang W, Ferreira R, Jhaveri N, Gundersen M, Zhou C, Pagnini P, Hofman FM, Chen TC: Sequential administration of carbon nanotubes and near-infrared radiation for the treatment of gliomas. *Front Oncol* 4:180, 2014
70. Santos T, Ferreira R, Maia J, et al: Polymeric nanoparticles to control the differentiation of neural stem cells in the subventricular zone of the brain. *ACS Nano* 6:10463–10474, 2012
71. Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, Quinn JA, Vredenburgh JJ, Rich JN: Molecularly targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 110: 13–24,2007
72. Silva GA: Nanotechnology approaches for the regeneration and neuroprotection of the central nervous system. *Surg Neurol* 63:301–306, 2005

73. Steiniger SC, Kreuter J, Khalansky AS, Skidan IN, Bobruskin AI, Smirnova ZS, Severin SE, Uhl R, Kock M, Geiger KD, Gelperina SE: Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicin-loaded nanoparticles. *Int J Cancer* 109: 759–767, 2004
74. Sucasane A, Cellot G, Prato M, Giugliano M, Parpura V, Ballerini L: Interactions between cultured neurons and carbon nanotubes: A nanoneuroscience vignette. *J Nanoneurosci* 1:10–16, 2009
75. Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, Yadav A, Nair S, Bhatnagar P, Karmakar M, Kumari M, Chauhan LK, Patel DK, Srivastava V, Singh D, Gupta SK, Tripathi A, Chaturvedi RK, Gupta KC: Curcumin-loaded nanoparticles potently induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model via canonical Wnt/beta-catenin pathway. *ACS Nano* 8:76–103, 2014
76. Wang Y, Lee WC, Manga KK, Ang PK, Lu J, Liu YP, Lim CT, Loh KP: Fluorinated graphene for promoting neuro-induction of stem cells. *Adv Mater Weinheim* 24:4285–4290, 2012
77. Wolford LM, Stevao ELL: Considerations in nerve repair. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 16:152–156, 2003
78. Xu R, Ma J, Sun X, Chen Z, Jiang X, Guo Z, Huang L, Li Y, Wang M, Wang C, Liu J, Fan X, Gu J, Chen X, Zhang Y, Gu N: Ag nanoparticles sensitize IR-induced killing of cancer cells. *Cell Res* 19:1031–1034, 2009
79. Yiu G, He Z: Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci* 7:617–627, 2006
80. Yiu G, He Z: Signaling mechanisms of the myelin inhibitors of axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 13:545–551, 2003
81. Yoshida J, Mizuno M, Fujii M, Kajita Y, Nakahara N, Hatano M, Saito R, Nobayashi M, Wakabayashi T: Human gene therapy for malignant gliomas (glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma) by in vivo transduction with human interferon beta gene using cationic liposomes. *Hum Gene Ther* 15:77–86, 2004
82. Zeng X, Han I, Abd-El-Barr M, Aljuboori Z, Anderson JE, Chi JH, Zafonte RD, Teng YD: The effects of thermal preconditioning on oncogenic and intraspinal cord growth features of human glioma cells. *Cell Transplant* 25: 2099–2109, 2016
83. Zhang L, Webster TJ: Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration. *Nano Today* 4:66–80, 2009