

# TEKNOFEST

## HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

### BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI PROJE DETAY RAPORU FİKİR KATEGORİSİ

**PROJE ADI:** Altın Nanopartiküller ile Etkileştirilmiş Metal Organik Kristal Yapılarının Farklı Kanser Türlerinde Kullanımının İncelenmesi

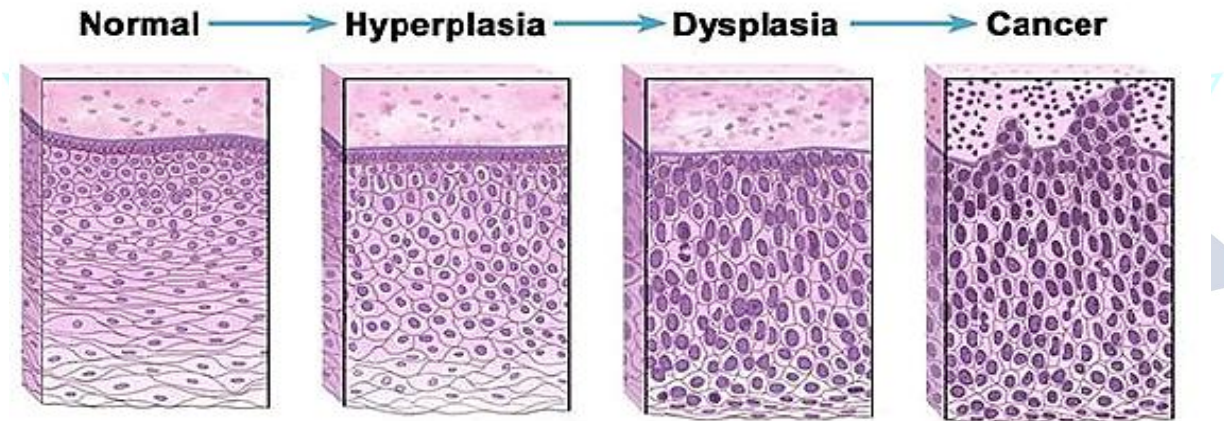
**TAKIM ADI:** GDB Biomaterial

**TAKIM ID:** 20399-156

**DANIŞMAN ADI:** Doc. Dr. Ali AKPEK

## Proje Detay Formu Kapsamı

**1. Proje Özeti (Proje Tanımı):** Çağımızın en büyük sağlık problemlerinden biri kanserdir. Öyle ki günümüzün en büyük sorunu olan Covid-19 pandemisinin bile kanser vakaları ile ilişkisi olduğu yapılan araştırmalar sonucunda belirlenmiştir. Bir insanda bulunan sağlıklı hücreler bölünme yetenekleriyle yenilenirler, ölen hücrelerin yerini bu yenilenen hücreler doldurmakta ve doku hasarlarını onarmaktadırlar. Bu bölünme ve çoğalma olayları hücrenin çekirdeğinde bulunan DNA aracılığıyla kontrol edilmektedir ve belli bir mekanizmaya bağlı olarak bu bölünme süreci kontrol edilmektedir. Fakat bu süreç esnasında DNA'da birtakım hasarlar oluşmaktadır. Apoptoz mekanizması ile hücre döngüsünden kaçan hücreler programlanmış hücre ölümü yok edilir. Ancak bazen bazı hücreler programlı ölüm mekanizmasını da atlatarak kontrolsüz bir şekilde bölünür ve çoğalır. Bu şekilde kontrolsüzce bölünüp çoğalan hücreler bilim dünyasında "Kanser" hücreleri olarak adlandırılmaktadır.

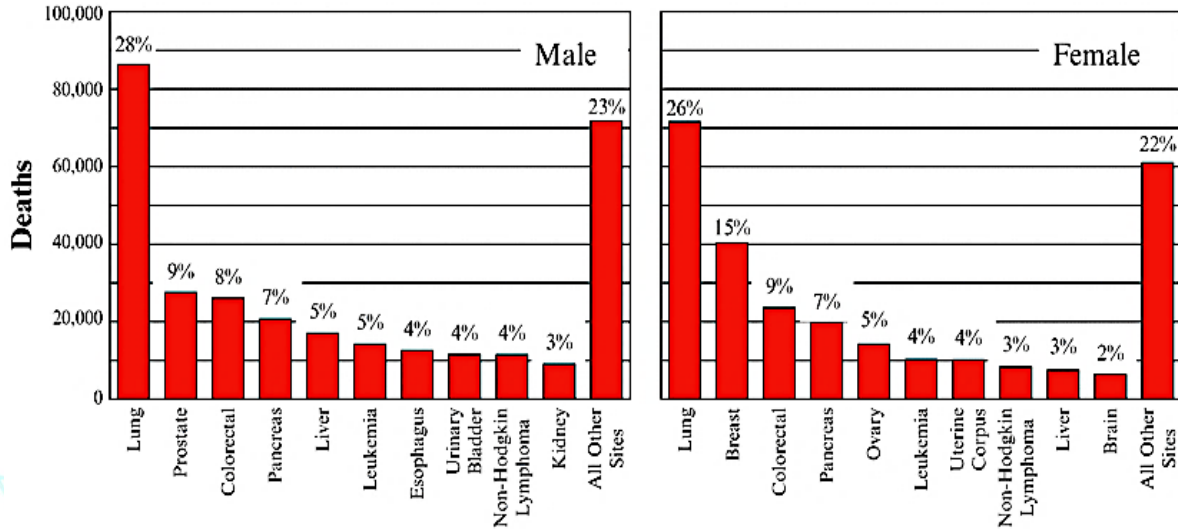


**Şekil 1.** Sağlıklı hücreden kanser hücresine ilerleme aşamalarının görsel gösterimi

Bu kontrolsüzce bölünen ve çoğalan hücreler bir araya gelerek buldukları bölgelerde "Tümör"leri oluşturmaktadırlar. Vücudumuzun çeşitli doku ve organlarında meydana gelebilen tümörler "iyi huylu (benign)" ve "kötü huylu (malign)" olarak ikiye ayrılmaktadır. Kötü huylu tümörler büyüdükçe normal dokulara zarar verirler ve çoğaldıkları bölgeye göre adlandırılırlar. Örneğin; akciğerde kötü huylu tümör oluşumu gözlemlenirse, akciğer kanseri olarak adlandırılır. Kimi zaman kanser hücreleri oluştukları dokudan kan ve lenf dolaşımı yoluyla başka dokulara ulaşır hastalığın vücudun başka bölümlerine de taşınmasına neden olur. Bu duruma ise "Metastaz" adı verilir.

Dünya genelinde yaşayan bireyler açısından ölüm nedenleri sıralandığında, kanser; kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından ikinci sırada bulunmaktadır. Ayrıca, kanser çok sıklıkla karşılaşılan ve yıllara göre artış gösteren bir sağlık problemidir. Her yıl dünyada yaklaşık 14 milyon kişinin kansere yakalandığı ve yaklaşık 8,2 milyon kişinin bu hastalıklar yüzünden hayatını kaybettiği bilinmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın istatistiklerine göre her yıl 103 bini erkek, 71 bini kadın olmak üzere 174 bin kişi kansere yakalanmaktadır. Ayrıca, her yıl 250-350 kişiden biri için kanser tanısı konulmaktadır. 60 yaş üzerindeki bireylerde ise kanser

sıklığı çok artmakta 300 kişi arasından 4-5 kişiye kanser teşhisi konulmaktadır. En yaygın görülen kanser türleri erkeklerde akciğer, prostat, kalın barsak, rektum, mide ve pankreasır. Kadınlarda ise meme, akciğer, kalın barsak, rektum, serviks, yumurtalık, mide ve pankreas kanserleri en sık gözlemlenen kanser türleri olarak belirlenmiştir. Deri kanseri ise hem kadın hem de erkek bireylerde sıkça gözlemlenen bir kanser türüdür.



**Şekil 2.** Kadın ve erkek bireyler için teşhis edilen kanser türlerinin yüzdesi ve kanser türlerine göre ölüm miktarlarının grafiksel gösterimi

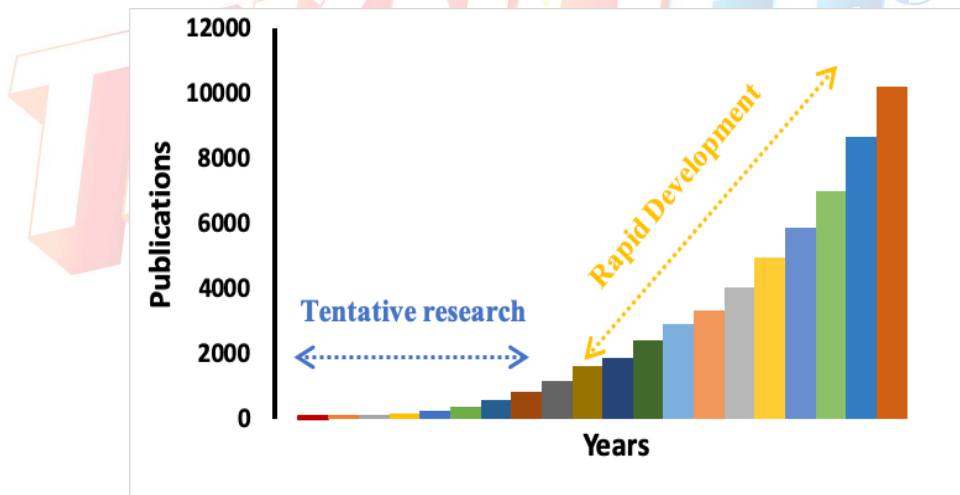
Ayrıca, yukarıdaki grafikte gösterilen değerler 2019 yılındaki kanser tanıları verilerine göre hazırlanmıştır. Her sene kanser vakalarının görülme sıklığı ve ölüm oranları her iki eşeye ait verilerde yıllara göre artış göstermektedir. Bu rakamlar hiçte göz ardı edilebilecek rakamlar değildir. O yüzden tüm kanser türleri için kullanılabilir ve sadece tümörlü bölgede tedavi sağlayabilecek biyoyumlu bir nanomalzemenin üretimi ve uygulaması insan sağlığı açısından çok önemlidir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin oluşturduğu problemlerin bu sistemde olmaması da ayrıca bir önem teşkil etmektedir.

Kanserler, türlerine bağlı olarak farklı mikroskobik yapılara ve yayılma hızına sahiptirler. Bu yüzden her bir kanser türünde farklı tedavi yollarının izlenmesi gerekmektedir. Genel olarak kanser tedavileri; çeşitli ilaçlarla uygulanan kemoterapiler, radyoaktif ışınlardan yararlanılarak yapılan radyoterapiler, cerrahi müdahaleler ve hastaların yaşam kalitesini arttırmak için kullanılan tamamlayıcı (alternatif) tıp yöntemlerini kapsamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinde teknolojinin ve bilimsel çalışmaların etkisiyle her geçen gün gelişmeler gözlemlenmekte ve ilerlemeler kaydedilmektedir. Bütün bu tedavi yöntemlerine ek olarak kanser hastalarının iyileşmesinde moral, motivasyon ve psikoloji en önemli faktörlerdendir. Bu yüzden zaman zaman hastaların psikolojik destek alması kanser tedavisinde olumlu bir sonuç göstermektedir. Günümüzde ise kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve immünolojik terapi gibi sistemik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, bu tedavi yöntemleri hastayı hem immun sistemi açısından hem de psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir. Bu sebepten dolayı, fikir projesi olarak TEKNOFEST 2020 Biyoteknoloji inovasyon yarışması için tüm kanser tedavisinde kullanım amacıyla tasarlanan bir biyolojik nanomalzeme ile tüm kanser türlerinde etkili ve

sadece kanserli bölgeyi hedefleyen, bu bölgede tedaviyi ve tümörün yok olmasını amaçlayan bir çalışma sunulmuştur. Kullanılan yöntemlerin veya ilaçların kanser tedavisinde etkisiz olması dahası kullanılan tedavi yöntemlerinin ruhsal veya hastanın bağışıklık sistemini olumsuz etkilemesi ciddi bir problem teşkil etmekteydi. Ayrıca, hali hazırda var olan tedavi yöntemlerine karşılık alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulması nedeniyle bu biyolojik nanomalzeme tasarlanması ve girişimcilik ile uygulama olanağı bulması durumunda kanser tedavisinde bir devrim oluşturacağını düşünmekteyim.

Bu biyonomalzemelerin kanser tedavisinde kullanılmak üzere seçilmesinde çok sayıda parametre üzerinde durulmuş ve tüm parametreler etraflıca değerlendirilmiştir. Ayrıca, yüksek lisans sürecimde Tubitak 1001 projesinde altın nanopartiküllerle fotothermal terapi çalıştığım için oluşturulacak altın nanopartikülün boyutu ne olmalı, üretimde kullanılan surfaktanın yüzeyden uzaklaştırılması için ne yapılması gerektiği, biyoyumlu hale getirilmesi için yüzeyini hangi biyopolimer ile kaplanması gerektiği ve uygun antikor seçiminin nasıl yapılması gerektiği gibi birçok parametreler göz önünde bulundurulmuş ve deneysel çalışması yapılmıştır. Ayrıca, yarışma için sunulan projede metal organik kristal yapıları altın partiküller ile etkileştirilip tek bir biyonomalzeme oluşturulacaktır. Bu yüzden metal organik kristal yapılarının boyut, yüzey alanı, solvent gibi konuları da göz önünde bulundurulmuş ve literatür taraması desteği ile bir methot oluşturulmuştur. Tedavide kullanılacak altın nanopatiküllerinin ve metal organik kristal yapılarının üretim prosesinde nelere dikkat edilmeli, üretimin nasıl gerçekleştirilmesi gerektiği ve bu iki biyonomalzemelerin nasıl bir araya getirilerek tek bir biyomalzemeye dönüştürülüp kanser tedavisinde çok aşamalı ve sadece kanserli bölgede tedavi sağlayacak bir biyonomalzemeye dönüştürüleceği tüm boyutlarıyla değerlendirilmiştir.

Metal organik kristal yapıları, metal iyonları ile polifonksiyonel organik moleküllerin birbirine tek, iki veya üç boyutlu olarak bağlanmasıyla oluşan yapılardır.



**Şekil 3:** Web of Science'tan elde edilen verilere göre "Metal-Organik Kristal Yapıları" ile ilgili 2000-2019 yıllarında gerçekleştirilen yayınların dağılımı

MOF'lar birçok özelliğe sahip olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda oldukça fazla bir şekilde tercih edilmektedir. Öyle ki son 20 yılda 20.000'den fazla MOF ile ilgili çalışma gerçekleştirilmiştir. Bir gram MOF (7 000 m<sup>2</sup>/g), bir FIFA futbol sahası ile karşılaştırılabilir bir yüzey alanına sahiptir. MOF'un yapı taşları (metaller ve organik bağlayıcılar) yeni malzemeler

oluşturmak için neredeyse sonsuz yollarla birleştirilebilme imkanı sunmaktadır. Bu nedenle, temel malzemeler belirtilen uygulamalarına göre ayarlanarak benzersiz yapısal özellikler elde edilebilir. Genel bir kural olarak, MOF'lar diğer malzemelerden 10 kat daha iyi performans gösterir. Metal organik kristal yapıları büyük yüzey alanlarına, değiştirilebilen gözenek çaplarına, değişken geometrik yapılara ve kolay işlenebilirlik gibi özelliklere sahiptirler. Bu fikir projesinde ZIF-8; topolojik olarak zeolitlerle izomorf olan metal organik çerçevelerin bir sınıfıdır. Bu kristal yapılar, imidazolat bağlayıcılarla bağlı tetrahedral olarak koordine edilmiş geçiş metali iyonları (Fe, Co, Cu, Zn) içeren metal organik kristal yapısının bir alt grubudur. Ayrıca, bu kristal yapıları asidik ortamlarda yapısal deformasyona uğramaktadır. Kanser olan bölge asidik bir ortam oluşturmaktadır. Bu malzemenin bu çalışma için tercih edilmesinde bu özellikleri değerlendirilmiştir. Hem ilaç salınımında etkin bir görev almakta ve aynı zamanda Fe, Co, Cu, Zn salınımı gerçekleştirebilmektedir.

**Tablo1.** Farklı metal organik framework kristal yapılarının oluşturulması için gerekli parametreler ve elde edilen verilerin tablo olarak gösterimi

ZIF	Metal precursor	Organik linker	Linker/ Metal Oranı	Template	Kullanılan Solvent	Ortalama Boyut [nm]	Yüzey Alanı [m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> ]
ZIF-8	Zinc sulfate	2-Melm	8:1	none	Methanol	312	n/a
ZIF-8	Zinc chloride	2-Melm	8:1	none	Methanol	388	n/a
ZIF-8	Zinc acetate	2-Melm	8:1	none	Methanol	192	1477
ZIF-8	Zinc bromide	2-Melm	8:1	none	Methanol	1160	1713
ZIF-8	Zinc acetate	2-Melm	4:1	none	Methanol	2000	1960
ZIF-8	Zinc nitrate	2-Melm	4:1	none	Methanol	300	1570
ZIF-8	Zinc nitrate	2-Melm	40:1	none	Water	3400	1520
ZIF-8	Zinc nitrate	2-Melm	100:1	none	Water	320	1600
ZIF-90	Zinc nitrate	ICA	4:1	none	DMF(80° C)	1430	1270
ZIF-90	Zinc nitrate	ICA	4:1	(2 wt%)PVP	H <sub>2</sub> O	2130	785
ZIF-90	Zinc nitrate	ICA	4:1	(2 wt%)PVP	H <sub>2</sub> O/tert-butanol	275	766
ZIF-67	Cobalt nitrate	2-Melm	8:1	none	Water	300	1512
ZIF-67	Cobalt chloride	2-Melm	8:1	(0.6 g)PVP	Methanol	2000	n/a

2-Melm=2-methylimidazole; ICA=imidazole-2-carboxaldehyde; DMF=N,N-dimethylformamide; PVP= polyvinylpyrrolidone.

Altın nanoparçacıklar ise son zamanlarda fototermal terapi için literatürde en çok tercih edilen biyolojik malzeme olarak bilinmektedir. Biz de projemizde bu iki yapının özelliklerini birleştirerek ilaç salınımı yoluyla ilaç ile tedavi, fototermal terapi ve fotoakustik olarak tüm kanser türlerinde tedavi amaçlanılmaktadır.

**2. Problem/Sorun:** Çağımızın en büyük sorunlarından biri olan kanser, önemi giderek artan bir sağlık sorunudur ve görülme sıklığı günden güne artmaktadır. Her yıl 250-350 kişiden biri kansere yakalanmakta ve birçok insan kanserden dolayı hayatını kaybetmektedir yukarıdaki 2019 yılına ait verilere ait şekilden de ölüm miktarlarının ne kadar fazla olduğunu gözlemleyebilirsiniz. Bu sorundan dolayı, kanser tedavisinde kullanılacak, kullanılan diğer tedavi yöntemlerinden farklı olarak canlı sisteme zarar (İmmunolojik ve psikolojik açıdan) vermeyecek ve yalnızca kanserli bölgede tedaviyi hedef alan bir biyomalzeme tasarlanmıştır.

Kullanılan yöntemlerin veya ilaçların kanser tedavisinde etkisiz olması ve hali hazırda var olanlara karşılık alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

**3. Çözüm:** Bu projede, Metal organik kristal yapılarının sentezinde gözenek boyutları ayarlanabilmektedir. Bu yapıların sentezi sırasında altın nanoparçacıkların bu gözenek yapısına girebileceği şekilde metal kristal yapılarının sentezi gerçekleştirilecektir. Metal organik kristal yapılarının sentezinin ardından, bu kristal yapıya kanser tedavisinde en çok tercih edilen ilaç olan Doxorubicin kimyasal yollar vasıtasıyla konjuge edilecektir. Ayrıca, altın nanoparçacıklar öncelikle PEG ile etkileştirilerek biyoyumlu forma getirilecektir ardından altın nanorod yapısı antikör ile etkileştirilecektir. Altın nanoparçacıklar uygun forma getirildikten sonra, ZIF-8 gözenekli bir yapıya sahip olduğu için bu gözenekli yapı altın parçacıkların difüze olduğu bir kafes yapısı oluşturulacaktır. Biyomalzemenin sentezinin ardından, *invivo* ve *invitro* çalışmalar ile kanserli bölgedeki tedavi gözlemlenecektir. ZIF-8 kristal yapısı asidik bölgelerde deformasyona uğramakta biyobozunur bir özellik göstermektedir. Kanserli olan bölgelerde asidik bir ortam oluşturmaktadır. Enjekte edilen biyomalzeme asidik ortamda kristal yapısı deformasyona uğrayacaktır. Etkileştirilen Doxorubicin biyomalzemenin kristal yapısı bozulduğunda kanserli bölgede salınımı gerçekleşecektir. Aynı zamanda kristal kafes yapısının içinde bulunan altın nanoparçacıklarında salınımı gerçekleşecektir. Altın nanoparçacıkların salınımı ile fototermal terapi ve fotoakustik terapi kanser bölgesinde denenecektir. Kanserli bölgedeki iyileşme *invivo* ve *invitro* çalışmalarla desteklenecektir. Bu biyomalzemenin, kanserli bölgede iyileşme göstermesi durumunda kemoterapi, cerrahi ve kanser tedavisinde kullanılan diğer yöntemlere ihtiyaç duyulacaktır.

#### 4. Yöntem:

##### 4.1. Metal Organik Framework Kristallerinin hazırlanması

Hidro/solvotermal büyüme, MOF zarlarını sentezlemek için önerilen bir yöntemdir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem, substratların hem metal kaynakları hem de bağlayıcılarla öncü çözeltilere daldırılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Sentez sürecini hızlandırmak için mikrodalga işlemiyle hidro/solvotermal büyüme gerçekleştirilmektedir. Hem substratlar üzerinde heterojen kristalleşme hem de dökme çözeltilerde homojen kristalleşme, termal işlem altında meydana gelmektedir. Heterojen kristalleşme, sürekli MOF membranlarının oluşmasına neden olabilirken, homojen kristalleşme kırık membran oluşumu riskini artırabilir. Bu nedenle, heterojen çekirdeklenmeyi arttırmak için substratların modifikasyonu, hatasız zarların oluşumunu desteklemek için kullanılır. Substratların nano/mikrometre boyutunda MOF kristalleri ile seed oluşturularak heterojen kristalleşmeyi artırabilir. Seed oluşturmak için daldırma ve ovalama gibi çeşitli teknikler kullanılır. MOF katmanları ve substratlar arasındaki yapışma, MOF membranlarının stabilitesi ve uzun süreli uygulaması ile ilgilidir. Bağlayıcıları veya metal iyonlarını birleştirebilen substratlar üzerinde moleküllerin  $-NH_2$  ve  $-COOH$  gruplarıyla aşılmasıyla kimyasal modifikasyonun aynı anda uyumluluğunun güçlendirilmesi ve çekirdeklenme yerlerinin düzgün bir şekilde sağlanması hedeflenmektedir. Substratlar ve MOF katmanları arasındaki bağlantı kimyasal bağlanma olduğundan, membranlar genellikle MOF katmanlarının emilimine karşı iyi mekanik stabilite gösterir. MOF'lerin hibrit özelliği ve koordinasyon süreci göz önüne alındığında, MOF membranlarının sentezlenmesi için konjenerik metalli substratlar da geliştirilmiştir. Bu

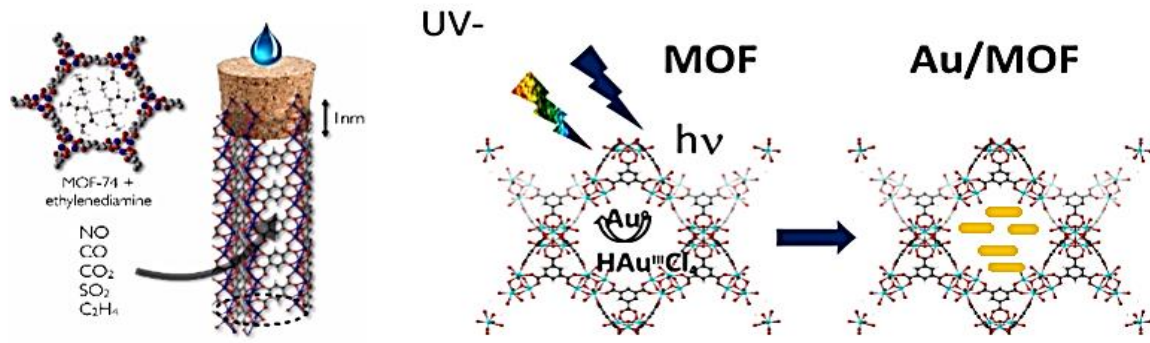
çalışmada kullanılmak üzere Tablo 1 'den yararlanılmış ve ZIF-8 (Zinc nitrate) kristal yapısının hem yüzey alanı hemde boyut özelliği bakımından çalışmamızda kullanılmasının değerlendirmeler sonucunda uygun olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca ZIF-8 yapısı ile DOX (doxorubicin) iki şekilde etkileştirilebilir; (1) ZIF-8 yapısı oluşturulduktan sonra yüzey difüzyon ile ilaç etkileşimi sağlanabilir. (2) Zinc bileşiği oluştururken daha linker eklenmeden DOX (doxorubicin) encapsulation ile kristal yapısıyla etkileştirilebilir. Encapsulation ile etkileştirilen yöntemde bileşiğin yapısı daha çok korunabildiği ve kontrollü bir şekilde üretim gerçekleştirilebildiği için daha fazla tercih edilmektedir. Ayrıca, ZIF-8 yapısı boyutunun diğer seçeneklere göre daha fazla altın nanopartikül içerebilmesi uygulanan bölgede Mof deforme olduktan sonra altın nanopartiküllerle oluşturulacak tedavi için bir avantaj yaratmaktadır.

#### **4.2. Altın nanopartiküllerin hazırlanması:**

Bu çalışmada altın nanopartiküllerin üretimi için, seed aracılı büyüme yöntemi kullanılarak modifikasyonlarını kabul edilebilecek iki strateji üzerinde çalışılmıştır. İlk yaklaşımda, altın nanorodları 1.5 ila 5 en boy oranlarıyla sentezlemek için farklı modifikasyonlar uygulanmıştır: (1) seed oluşum aşamasında gümüş sitratın CTAB (Cetyltrimethylammonium Bromide) molekülleri ile değiştirilmesi; (2) kontrollü en ve boy oranlarıyla nanorodları büyütmek için büyüme çözeltilisinin gümüş içeriğinin ayarlanması. Gümüş sitrat kullanımı ve içeriği bilindiği üzere canlı organizmalar için toksik bir etki yaratmaktadır. Bu yüzden ortamdan gümüş sitratın uzaklaştırılması gerekmektedir. Ayrıca bu şekilde altın nanopartikül üretimi ile birçok dezavantaj tolere edilebilmektedir. Büyüme süresini arttırarak veya büyüme çözeltilisine nanorod çözeltisi aşamalı olarak eklenmesiyle uzun nanorodların üretimi sağlanabilmektedir. Bu yöntem ile parametreler değiştirilerek arzu edilen boyutta altın nanopartikül üretimi mümkündür. Altın nanorodların üretimi gerçekleştirildikten sonra santrifüj işlemi yapılması gerekmektedir ve santrifüj süresi üretilen nanorodun boyutuna göre karar verilmelidir. Böylelikle bir surfaktan olan CTAB'ın ortamdan uzaklaştırılması gerçekleştirilecektir. Daha sonrasında altın nanopartiküllerin biyoyumlu hale getirilmesi gerekmektedir. Bu aşamada PEG (polietilen glikol) polimeri altın nanorod üzerine etkileştirilebilir. Çünkü; PEG hem biyoyumlu hemde hücre zarının yapısında bulunan bir polimerdir. PEG ile etkileştirildikten sonra altın nanopartiküller EDC/NHS kimyası kullanılarak antikor ile etkileştirilmesi sağlanacaktır. Antikor kullanımı sayesinde istenilen bölgede fototermal terapinin gerçekleşmesinde katkı sağlayabilecektir. Ayrıca antikorlar spesifik bağlanma gerçekleştirdiği için altın nanopartiküller sadece spesifik reseptör bulunan yerde birikebilecektir

#### **4.3. Altın nanopartiküller ile ZIF-8 yapısının etkileştirilmesi**

ZIF-8 yapısı encapsulation methoduyla ilaç ile etkileştirildikten sonra oluşturulan kristal yapılar ve üretilen altın nanorodların etkileşimi gerçekleştirilecektir. Bu fikir projesindeki hedefimiz elde edilen mof yapılarının iç kısmına, gerekli etkileşimlerin (PEG ve Antikor) gerçekleştirildiği altın nanoçubukların kapsülasyonunu sağlamaktır. Burada UV ile uyarılarak altın nanorod yapılarının difüzyon ile ZIF-8 yapısına kapsülasyonu gerçekleştirilebilmektedir.



**Şekil 4.** Metal organik framework kristal yapıları ile Altın nanorod yapısının kapsülasyonun şematik gösterimi

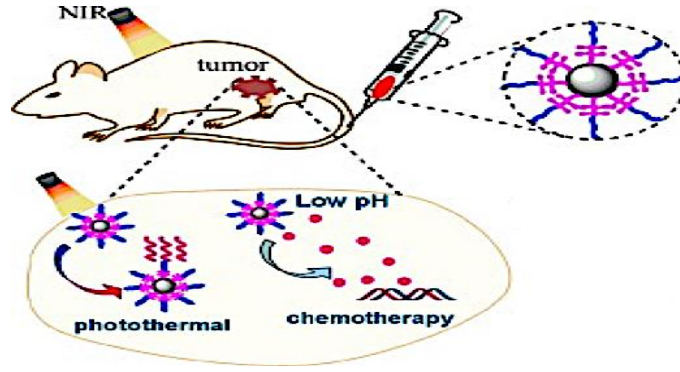
#### 4.4. Altın Nanopartiküllerin ve ZIF-8 yapısının karakterizasyonu

Altın nanorod yapılarının karakterizasyonu için LSPR (Localized Surface Plasmon Rezonans) kullanılabilir. LSPR, gelen ışığın elektromanyetiği ile uyarılan metalnanoparçacıklarda iletim bandı elektronlarının kolektif bir salınımıdır. Altın nanoçubuğun oluşturulduğu solüsyonu lamel üzerine koyarak LSPR da verdiği tepe noktasına bağlı olarak değerlendirilebilmektedir. Altın nanopartikül ile antikor etkileşiminin gerçekleşmesini anlayabilmek için Raman mikroskobu kullanılabilir. Raman da -NH<sub>2</sub> bağının gözlemlenmesi antikor bağlanmasını göstermektedir. Ayrıca başka bir belirleme yöntemi olarak antikor ile etkileştirilmiş altın nanoçubuk spesifik reseptörü içeren hücre ile etkileştirilebilir eğer yüzeyde hücre tutunması gerçekleşmiş ise altın nanorod ile antikor etkileşiminin başarılı olduğunu anlayabiliriz. Metal organik kristal yapılarının karakterizasyonu için ise XRD (X ışını kristalografisi) ile karakterizasyon analizi gerçekleştirilebilir. Ayrıca gözlemlenmeyi ve etkileşimin gerçekleştiğini anlayabilmek adına TEM (Transmission electron microscopy) ve SEM (Scanning electron microscopy) kullanılabilir.

#### 4.5. İnvitro ve İnvivo Çalışmalar

İnvitro çalışma olarak üretilen malzemenin toksisite deneylerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Hücre ve canlı sistem için üretilen bu biyonomalzemenin toksik olmaması gerekmektedir. Farklı organlardaki sağlıklı ve kanser hücreleri kullanılarak ve toksisite tayini için MTT assay yapılarak toksisite belirlenebilir. MTT assay, redoks potansiyelinin bir fonksiyonu olarak hücre canlılığını değerlendirmek için kullanılan kolorimetrik bir yöntemdir. MTT assay de hücre ile etkileştirilen malzemeye mtt boyası eklenir belirli süre (3-4 saat) metabolik olarak aktif olan hücrelerde dehidrogenaz enzimi aktivitesiyle indirgenerek mor renkli formazan kristallerini oluşturur. Bu analiz genellikle 500-600 nm absorbans değeri aralığıyla spektrofotometre ile tayin edilebilir. İnvitro çalışmaların ve karakterizasyonun tamamlanması ile animal testing aşamasının gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Animal testing çok önemli bir kısımdır çünkü malzeme animal testing ile bir başarı elde ederse hasta insanlarda için uygulama yolunda ciddi bir adım elde edilecektir.





**Şekil 5.** Altın nanoçubuklar ile etkileştirilmiş metal organik kristal yapılarının animal testing ile photermal tedavi uygulanmasının gösterimi

## 5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü:

Bu projenin inovatif yönü, daha önce her iki malzemede ayrı ayrı birçok çalışmada kullanılmak üzere seçilmiştir. Altın nanopartiküller, fototermal terapi çalışmalarında tercih edilen bir nanomalzeme olarak kullanılmıştır. Metal organik kristal yapılar ise ilaç salınımı çalışmalarında tercih edilmiştir. Ancak her iki malzemenin üretiminde belirli bir optimizasyon ve standart bir üretim methodu bulunmamaktadır. Ayrıca, metal organik kristal yapısına altın nanopartiküllerinin kapsülasyonunun gerçekleştirildiği, bütün kanser türlerinde uygulanabilecek bir biyonomalzeme olarak üretildiği ve üretilen biyonomalzemenin 3 aşamalı bir salınım gerçekleştirerek bir tedavi yöntemi olarak kullanıldığı hiçbir proje gözlemedim. Ayrıca, ZIF-8 çinko bazlı bir metal organik kristal yapısı oluşturduğu için biyobozunur olduğunda ortamda çinko iyonu salınımı gerçekleşecektir. Bu çinko salınımı, belki farklı enzimler için kofaktör oluşturabilecektir. Bu özellik kanser tedavisinin yanında çinko iyonunun salınımı vücut için önemli bir özellik teşkil edebilir. Çinko eksikliği olan bireylerin bağışıklık sisteminde zayıflama gözlemlenir bu sebeple de çok sık enfeksiyon hastalıklarına yakalanma, hafıza bozukluğu ve dikkat dağınıklığı gibi problemler ile karşılaşabilmektedirler. Bu malzemenin merkezinde metal iyonu bulunduğu ve deformasyonu ile salınımının gerçekleşebileceği için bu çinko eksikliği ile oluşan problemlerin çözümünde de etkili olabilir. Ayrıca bağışıklık sisteminin güçlü olmasının önemini günümüzün en büyük problemi olan Covid-19 ile gözlemlemekteyiz. Ayrıca, malzemenin kanserli bölgede iyileşme göstermesi durumunda halihazırda var olan geleneksel yöntemlere karşılık alternatif tedavi yöntemi bulunmuş olacaktır. Saydığım tüm bu sebeplerden ötürü bu biyomalzemenin üretimi, invivo ve invitro deneylerinde başarılı sonuçlar alması kanser tedavisinde bir devrim oluşturacağı kanısındayım.

## 6. Uygulanabilirlik:

Üretilen biyonomalzeme bir solüsyon şeklinde olacaktır. Bu yüzden intervenöz enjeksiyon ile hastaya verilebilecektir. ZIF-8 kristali asidik bölgeye olan afinitesi ile kanserli bölgeye yönelim gösterecek ve doxorubicinin salınımını gerçekleştirecektir. Öncelikle ZIF-8 in deformasyonu ile kanserli bölgeye ilaç salınımı gerçekleşecek ve öncelikle bölge ilaç ile tedavi edilecektir. Daha sonra kanserli bölgeye yaklaşık 760 nm laser tutularak bölgede fototermal terapi gerçekleşecektir. Bölgede bir ısınma gözlemlenecek ve tümörün yok olması

incelenecektir. Ayrıca animal testing kısmında floresan boya kullanılarak PET (pozitif elektron tomografisi) imaging ile tümürlü bölge gözlemlenebilir. Animal testing aşaması başarılı sonuçlanması durumunda aynı şey insanda da uygulanabilir. Bu sebeplerden dolayı uygulanabilirliği diğer tüm sistemlere ve araçlara göre gayet kolaydır. Ayrıca üretilen biyomalzeme biyoyumlu olduğu için zararlı bir etki gözlemlenmesi de söz konusu değildir. Biliyoruz ki halihazırda kullanılan yöntemler insan sağlığı açısından çok pozitif sonuçlar vermemektedir. Ancak, bizim üreteceğimiz biyomalzemenin hem immünolojik hemde insan sağlığı açısından hiçbir tehlikesi olmaması hedefi malzememizi daha da uygulanabilir kılmaktadır.

## 7. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):

Projemiz hedef kitleleri olarak çağımızın en büyük problemi olarak bilinen kanser hastalarını hedef almaktadır. Burada bir kısıtlama bulunmamaktadır, kanser hastası kanserin herhangi bir evresinde olabilir. Çünkü, üretilen biyomalzeme direkt olarak hedef odaklıdır yani tümörün olduğu bölgeye kan dolaşımı ile taşınacak ve sadece o bölgede tedavi sağlayacaktır. Bu yüzden cinsiyet gözetmeksizin her yaşta ve kanserin hangi evresinde olursa olsun 3 aşamalı bir salınım ile tedavi sağlayabilecek bir nanobiyomalzeme üretilmesi, kanser hastalarında kullanılması ve kanserli bölgenin yok edilmesi hedeflenmektedir.

## 8. Proje Ekibi:

Adı Soyadı	Projedeki Görevi	Okul	Projeyle veya problemle ilgili tecrübesi
Arş. Gör. Gözde YEŞİLTAŞ	Takım Lideri	Gebze Teknik Üniversitesi	Tubitak 1001 projesi meme ve prostat kanseri tedavisi için photothermal therapy <a href="http://www.gtu.edu.tr/tr/personel/356/58394861/display.aspx">http://www.gtu.edu.tr/tr/personel/356/58394861/display.aspx</a> hesabından çalışmaları görüntüleyebilirsiniz.
Doc. Dr. Ali AKPEK	Takım Danışmanı	Gebze Teknik Üniversitesi	<a href="http://www.alialab.com">http://www.alialab.com</a> <a href="http://www.gtu.edu.tr/tr/personel/356/17220369/display.aspx">http://www.gtu.edu.tr/tr/personel/356/17220369/display.aspx</a> hesaplarından çalışmaları görüntüleyebilirsiniz.

## 9. Kaynaklar:

[1] Li,W., Metal–organic framework membranes: Production, modification, and applications. Progress in Materials Science 2019, 100:21–63.

[2] Frank, S., Commentary: The 10ature of cancer research. International Journal of Epidemiology, 2016, 45, 638-645.

[3] Jang, B., Park, J., Tung, C., Kim, I., Choi, Y., Gold Nanorod–Photosensitizer Complex for Near-Infrared Fluorescence Imaging and Photodynamic/Photothermal Therapy In Vivo, ACS Nano 2011, 5, 2, 1086–1094.

**NOT:** Birçok makale üzerinden çalışmalarımı gerçekleştirdim ama sayfa kısıtlaması olduğu için en çok kullandığım 3 makaleyi buraya eklemek durumunda kaldım. Ayrıca, bu iki malzemenin yukarıdaki fikir projesinde anlatıldığı gibi bir çalışma söz konusu değildir.