



Applications and Development Potential of Nano-Biotechnology in Biomedical and Health Areas

Leila Mehdizadehtapeh^{1,a,*}

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Güneysu, Rize, Türkiye

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 12.09.2024 Accepted : 04.11.2024</p> <p><i>Keywords:</i> Nano-biotechnology Nanostructure Biomedical Health R & D</p>	<p>Nanotechnology is the research field of atomic, molecular or macromolecules with a size in the range of 1-100 nm to develop structures, devices and systems with new functional properties. Nanotechnology is a discipline that offers novel opportunities in physics, chemistry, biology, engineering and health, and is prioritized by modern governments and private organizations in the establishment of priority research infrastructures. This discipline provides numerous opportunities in the development of food, optics, electronics, pharmaceuticals, medical imaging techniques, especially in the biomedical and health fields. Nanobiotechnology is the combination of nanotechnology and biotechnology disciplines. Nanobiotechnology is utilized biomedically and medically in the treatment of cancer and neurodegenerative diseases, smart drug delivery, vaccine and biosensor development, medical imaging, gene therapy. Nano-based approaches are being developed to improve traditional biotechnological methods and limit the side effects caused by conventional treatments. Therefore, of the applicability of nanotechnology in different disciplines and fields, nano-based techniques play important roles for a sustainable future and have an impact on global economies. In this study, it is aimed to review the application opportunities and development potentials of nano-biotechnological approaches, especially in biomedical and health fields. In relation to the subject, nanotechnology and application areas, nanobiotechnology and its development, global nanobiotechnology market, classification of nanobiotechnologies, nanobiotechnological tools and application areas are emphasized.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 12(s2): 2441-2450, 2024

Nano - Biyoteknolojinin Biyomedikal ve Sağlık Alanlarında Uygulamaları ve Gelişim Potansiyeli

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makalesi</i></p> <p>Geliş : 12.09.2024 Kabul : 04.11.2024</p> <p><i>Anahtar Kelimeler:</i> Nano-biyoteknoloji Nanoyapı Biyomedikal Sağlık Ar-ge</p>	<p>Nanoteknoloji, yeni fonksiyonel özelliklere sahip yapılar, cihazlar ve sistemler geliştirmek üzere 1-100 nm aralığında büyüklüğü olan atomik, moleküler veya makromoleküllerin araştırma alanıdır. Nanoteknoloji, fizik, kimya, biyoloji, mühendislik ve sağlık dallarında novel fırsatları sunan, çağdaş devletler ve özel kuruluşlarca öncelikli araştırma alt yapılarının kurulumunda öncelik verilen bir disiplindir. Bu bilimdalı başta biyomedikal ve sağlık alanları olmak üzere, gıda, optik, elektronik, farmasötik, tıbbi görüntüleme teknikleri geliştirmekte sayısız fırsatlar sunmaktadır. Nanobiyoteknoloji ise, nanoteknoloji ve biyoteknoloji disiplinlerinin birleşimidir. Nanobiyoteknolojiden biyomedikal ve tıbbi olarak kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde akıllı ilaç tesliminde, aşı ve biyosensör geliştirmede, tıbbi görüntülemede, gen tedavisinde faydalanılmaktadır. Nano tabanlı yaklaşımlar, geleneksel biyoteknolojik yöntemleri iyileştirmek ve geleneksel tedavilerin neden olduğu yan etkileri sınırlandırmak için geliştirilmektedir. Bu sebeple, nanoteknolojinin farklı disiplinler ve alanlarda uygulanabilir olması sayesinde, nano tabanlı teknikler sürdürülebilir bir gelecek için önemli roller oynamakta ve Global ekonomiler üzerinde etkiler yaratmaktadır. Bu çalışmada, nano-biyoteknolojik yaklaşımların özellikle biyomedikal ve sağlık alanlarında uygulama fırsatları ve gelişim potansiyellerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Konuyla ilgili olarak, nanoteknoloji ve uygulama alanları, nanobiyoteknoloji ve gelişimi, Global nanobiyoteknoloji pazarı, nanobiyoteknolojilerin sınıflandırılması ile nanobiyoteknolojik araçlar ve uygulama alanları üzerinde durulmuştur.</p>

leila.mehdizadehtapeh@erdogan.edu.tr | <https://orcid.org/0000-0001-8759-5016>



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

Nanoteknoloji terimi, ilk defa Richard Feynman'ın 1959 yılında aşağıdan yukarıya (top to bottom) nesnelere inşa etme vizyonu olan "There's plenty of room at the bottom" yaklaşımından doğmuştur. Nanobiyoteknoloji terimi ise, nanoteknolojik gelişmelerin biyolojik sistemler ve yaşam bilimlerinde ele alınması sonucunda ortaya çıkmıştır (Dutt ve ark., 2023). Bir diğer ifadeyle, nanobiyoteknoloji, milyarlarca yıllık evrim sürecinden geçen canlı hücrelerdeki nano yapılar olan DNA, RNA, proteinler, adipoz dokular ve polisakaritlerin etkileşim mekanizmalarından yola çıkarak nano düzeydeki yapılarını ve etkileşimlerini taklit edebilmeyi amaçlamaktadır (Bayda ve ark., 2019; Lugani ve ark., 2021). Bu sebeple, nanobiyoteknoloji, bu gibi doğal yapı taşlarının (nano seviyedeki biyolojik aktivite ve özgülüklerini gözlemleyerek yüksek katma değerli tasarımlara dönüştürmek için fırsatlar sunmaktadır. Örneğin, terapötik potansiyeli olan mRNA moleküllerinin stabilizasyonu ve daha iyi iletiminde (Xian ve ark., 2023), kronik yara tedavisinde multişlevsel akıllı sistemlerin tasarımında (Jiang ve ark., 2022), glioma gibi en sızdırgan ve ölümcül kanser türlerinde immün yanıtın düzenlenmesinde (Qiu ve ark., 2023), novel terapötiklerin hassas ve öngörülü şekilde sunulmasında (Dutt ve ark., 2023), iskemik inme gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde (Tang ve ark., 2023), kardiyovasküler rahatsızlıklarda (Han ve ark., 2024) ile hastalıkların tanısı, tedavi süreci ve izlenmesinde kullanılan görüntüleme sistemlerinin desteklenmesi (Wang ve ark., 2022) gibi çok sayıda örnekler verilebilir.

Bilim adamlarına göre nanoteknolojinin belirli bir hedef hücre veya organa ilaç sağlamak için biyoaktif nano yapılarla ilerleme kaydedeceği tahmin edilmektedir. Bu gibi karmaşık sistemlerin nanorobotlar ve nanomalzemelerde yapay organların büyümesini kontrol edebilecek olan moleküler nanosistemler ile süreceği belirtilmektedir (Shahcheraghi ve ark., 2022). Örneğin, günümüz dünyasında insan vücudundaki sorunları iyileştirmek için gerekli tedavilerin çoğu konvansiyonel cerrahi yöntemler ile gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, nanobiyoteknolojik uygulamaların, örneğin nanorobotların kullanımı gibi, tüm bu sorunların ameliyatsız şekilde tedavisine yardımcı olacaktır (Patel ve Patel, 2023).

Günümüzde bu alanda Ar-Ge merkezleri kurularak, gıda, optik, elektronik, farmasötik, görüntüleme teknikleri, biyomalzemeler, biyosensörler ve *in vitro* tanı kitleri geliştirmek için nanobiyoteknolojiden faydalanılmaktadır. Ülkemizde üniversiteler bünyesinde nanobilim ve nanoteknolojik 19 adet Ar-Ge merkezi faaliyetlerine devam etmektedir (De Moraes ve ark., 2014; Paksoy ve Gür, 2021).

Bu çalışmada, nano-biyoteknolojik yaklaşımların özellikle biyomedikal ve sağlık alanlarında uygulama fırsatları ve gelişim potansiyellerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Konuyla ilgili olarak, nanoteknoloji ve uygulama alanları, nanobiyoteknoloji ve gelişimi, Global nanobiyoteknoloji pazarı, nanobiyoteknolojilerin sınıflandırılması ile nanobiyoteknolojik araçlar ve uygulama alanları üzerinde durulmuştur.

Nanoteknoloji ve Uygulama Alanları

Nanoteknoloji, atom ve moleküler ölçekte nano boyutta tasarlanan yapılardır. Nanoteknoloji, kapsamlı bilimsel ve teknolojik araştırmalar, malzeme ve imalat,

nanoelektronik, tıp, sağlık, çevre ve enerji, biyoteknoloji, bilgi teknolojisi ve ulusal güvenlik gibi alanlarda yeni atılımlarının yolunu açmış olup, çağımızın "endüstriyel devrimi" olarak adlandırılmaktadır (Alshora ve ark., 2016).

Nanoteknoloji, günlük yaşamın hemen her alanına giriş yapmıştır. Nanoteknoloji, aynı zamanda Avrupa Birliği (AB)'nin sürdürülebilirlik, yüksek rekabet gücü ve büyümeye katkıda bulunacağına inandığı öncelikli teknolojik alanlardan birisidir (Ali ve ark., 2014). Doğa, bilim için her zaman ilham kaynağı olmuştur. Yeryüzünde mevcut biyolojik sistemlerin çoğu nano ölçekte dir. Nanoteknoloji alanında en çok öne çıkan çalışma alanları arasında, nanotıp, nanobiyoteknoloji, nanobiyofarmasötik ve nanobiyomekanik bulunmaktadır. Bu alanlarda yürütülen çalışmalar tıp, yeni ilaç geliştirme ve mevcut terapötiklerin modifikasyonu konularında başarı oranı yüksek stratejilerin gelişimine destek sağlamaktadır (Alshora ve ark., 2016).

Nanobiyoteknolojinin Gelişimi

Nano-biyoteknoloji, nanoteknoloji ve biyoteknolojinin bir tür ara yüzü olup, nanoteknolojinin yaşam bilimlerinde uygulanma fırsatlarını araştırmaktadır. Biyoteknoloji, yeni ürün ve hizmetler geliştirmek amacıyla, hücresel, moleküler ve genetik süreçlerin yönlendirilmesinde kullanılmaktadır (Ram ve ark., 2014). Nanobiyoteknoloji alanında çalışılan başlıca konular şunlardır: (1) erken tanı ve tedavi için nano görüntüleme teknikleri, (2) intrasellüler analiz için nicel araçlar, (3) hastalık moleküler mekanizmalarını belirlemek ve etkili terapötik hedef tanımlama için biyolojik sistem modelleme, (4) konvansiyonel *ex-vivo/in vitro* laboratuvar tekniklerin performanslarını yükseltme ve (5) ilaç taşıma sistemleri.

Nanobiyoteknoloji endüstrisi, nano ölçekte modifiye edilen materyallerin daha etkili olacağı fikriyle biyoteknoloji, kimya, fizik ve sistem mühendisliği gibi disiplinleri bir araya getirmektedir (Rai ve Ingle, 2012).

Nanomalzeme ve nanoparçacıklar, farklı kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikleri sebebiyle, tarım, gıda, tıp, eczacılık, elektronik, malzeme bilimi, çevre ve enerji sektörlerinde kullanılan konvansiyonel teknolojilerin yerini almaktadır (Parisi ve ark., 2015). Bunun temel nedeni ise, nanoteknoloji ve biyoteknoloji disiplinlerinin birlikte araştırmacılara başarı olasılığı daha yüksek alternatif çözümler sunmasıdır (Maine ve ark., 2014). Bu sayede, konvansiyonel ürünlerin özellikleri önemli ölçüde iyileştirilebilmekte, farklı işlevsellikler kazandırılmakta ve üretim maliyetleri azaltılabilmektedir (Takeda ve ark., 2009; Sharp ve Lander, 2009; Maine ve ark., 2014).

Nano-biyoteknoloji alanında yapılan buluşların sayısı artmakla birlikte, yeni ürünlerin ticarileştirilmesi veya firmaların sektöre girişi ile ilgili strateji ve eylem planları hakkında henüz doyurucu bilgi paylaşılmamaktadır.

Örneğin, hangi firmaların biyoteknoloji ve nanoteknoloji alt yapı olanaklarına sahip oldukları, bunları ne zaman, nerede ve nasıl geliştirdikleri, hedefledikleri ve yatırım rakamları hakkında yeterli verilere ulaşılamamaktadır (Wang ve Shapira, 2009; Alvarado ve ark., 2019).

Global Nanobiyoteknoloji Pazarı

Yeni pazarlar geliştirmek ve stratejik olarak bu alanda ilkler arasında yer alabilmek önemli avantajlar sağlamaktadır. Nanobiyoteknolojinin kullanım ve yararlanma alanları geniş ve kapsamlıdır. Biyomedikal alanda, yeni ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesine yönelik uygulamaları dikkat çekmektedir. Teknolojik ürünün türüne bağlı olarak, küresel nanobiyoteknoloji pazarı, nanoparçacıklar, nanokristaller, kuantum noktaları, lipozomlar, polimer yapılı dendrimerler, nano gözenekli malzemeler ve supramoleküler nanoyapılar kategorilerinde tanımlanmaktadır. Global nanoteknoloji sektörü'nün 2023 yılı itibarıyla pazar büyüklüğü 21,8 milyar dolardır. Bu rakamın 2024 yılı sonunda 26,2 milyar dolara ve 2032 yılında ise 93,9 milyar dolara ulaşacağı. Nano-biyoteknoloji pazarı: ilaç salımı, biyolojik görüntüleme, mikrobisidal ve araştırma araçları olmak üzere alt kategorilere ayrılmaktadır (Market Research Future, 2024).

Coğrafi olarak, nanobiyoteknoloji pazarı: Kuzey Amerika, Avrupa, Asya Pasifik, Latin Amerika, Orta Doğu ve Afrika bölgelerine ayrılmıştır. Adı geçen tüm bölgelerde Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, İngiltere, Almanya, Çin, Japonya, Brezilya ve Körfez Arap İşbirliği Konseyi ülkeleri yer almaktadır. Nano-biyoteknoloji pazarının bu bölgesel kümelenmelerdeki büyüme hızının 2029 yılı sonuna kadar daha ivmelenerek artacağı tahmin edilmektedir (Kaur ve Thombre, 2021).

Nanobiyoteknolojilerin Sınıflandırılması

Nanobiyoteknoloji, nanomalzemelerin biyoteknolojide uygulamalarını kapsayan mültidisipliner bir alandır. Özellikle, tıp, sağlık, görüntüleme, immünoproteomik, ilaç salımı, doku mühendisliği, kozmetik, tarım, gıda güvenliği ve eczacılık gibi sahalarda önemli uygulamaları bulunmaktadır. Nanobiyoteknoloji, hedefli ilaç taşıma ve gen tedavisi araçları, nanobiyosensörler, nanodiagnostikler, nanobiyoyapılar, nanoakışkan ve biyo-uyumlu nanocihazlar gibi ileri teknolojilerin geliştirilmesinde önemli roller oynamaktadır. Ayrıca, biyolojik, kimyasal ve fiziksel yöntemler kullanılarak çevre dostu, düşük maliyetli nanopartikül, nanomalzeme ve nanokolloid sentezinde değerlendirilmektedir (Jain, 2019).

Nanobiyoteknolojik yenilikler ekseriyetle nano ölçekte çeşitli şekil ve boyutlarda olan yapılar ile ilgilenmektedir. Bu noktadan hareketle, genel olarak ilaç dağıtımı, biyofarmasötikler, tedarikçiler ve enstrümantasyon ile teşhis başlıklı dört ana sınıfta kümelendikleri görülmektedir (Freitas, 2005; Maine ve ark., 2014).

Nanobiyoteknolojik Araçlar ve Uygulama Alanları

Nano-biyoteknoloji, ilaçların bozunmasını ve temizlenmesini yavaşlatarak terapötik ajanların vücutta daha uzun süre kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca, yeni terapötiklerin geliştirilmesi, hastalıkların tanı ve tedavi süreçleri, travmatik yaraları iyileştirme ve ağrı kontrolü gibi değişik konulara da katkıda bulunmaktadır. Nanopartiküllerin vücut içerisindeki dolaşım ve kalım süresi yüzey yükü modifiye edilerek kontrol edilebilmektedir. Pozitif yüklü nano yapıların hücre içine geçişi artarken, negatif yüklü unsurların kan dolaşımında

sirkülasyon süresi uzamaktadır. Nano yapılar, ilaçların biyoyararlanımını ve hidrofobik preparatların suda çözünürlüğünü arttırmakta, . ilacın farmakokinetiğini değiştirerek hedef bölgeye tam olarak yönlendirilmesini sağlamakta ve de aynı anda birden fazla ilacın nanoyapıya yüklenebilmesini mümkün kılmaktadır (Sahoo ve Labhasetwar, 2003; Jurj ve ark., 2017).

Farmakokinetik İlaç Taşıma Sistemleri

Nano-biyoteknoloji yalnızca gen tedavisi ve hedefe yönelik ilaç taşıma aracı olarak değil (Na ve Bae, 2002), biyomedikal uygulamalarda (biyobelirteçler, moleküler görüntüleme ve biyosensörler) (Crommelin ve ark., 2003), ve patolojilerin erken tanısında Per ve ark., 2007; Khan ve ark., 2015) önemli katkılar sunmaktadır. Özellikle, polimer nanopartikül ilaç taşıma sistemleri stabilite, yüksek biyoyararlanım, doğru hedefe ulaşma ve hücre içinde tanı süreçlerinde kontrollü salınım gibi avantajlar sunmaktadır (Brigger ve ark., 2002). Bu avantajların temelinde ise, nanoparçacıkların uygun boyut ve gözeneklilik, hızlı çözünme ve etkili inhalasyonu bulunmaktadır (Freitas, 2005). İmplant edilebilen polimerik ilaç taşıma/salınım sistemleri, etken ajanın önceden belirlenmiş hızda kontrollü salımı için nano sporlardan yararlanmaktadır (Xia ve ark., 2008; Kim ve ark., 2010).

Nanoparçacıklar, metalik, organik veya her ikisi birlikte hibrid yapılar olmak üzere üç temel grupta ele alınmaktadır. Biyoyararlanımı geliştirmek için nanoyapıların dış yüzeyleri doğal, benzeşik (pseudo) veya biyolojik tanımayı sağlayan biyosensörler ile donatılabilmektedir. Formülasyon sırasında dikkate alınacak özellikler, yüzey alanının hacmine, şekline ve boyutuna olan oranlarıdır (Yamada ve Harashima, 2014; Jain, 2019).

Lipozomlar

Lipozomlar, fosfolipitler ve benzer amfipatik lipitler tarafından oluşturulan stabil mikroskobik veziküllerdir. Lipozomların özellikleri, lipit bileşimine, boyutuna, yüzey yüküne ve hazırlama yöntemine göre değişmektedir. Lipozomların lipit çift katmanları, yapı olarak hücre zarında bulunan türdeşleri ile benzerlikler göstermektedir. Lipofilik maddeler, bu katmanlardan ilaçların hücre zarları ile taşınmasını mümkün kılmaktadır. Günümüzde, lipozomal nanopartiküllerden oluşan ilaç taşıma sistemleri kanser tedavisinde kullanılan geleneksel lipozomlar ve kemoterapötik ajanlara göre biyoyoumluluk, anti-tümör ilaçların kontrollü ve sürekli salımı ve daha düşük toksite gibi avantajlar sunmaktadır (Alavi ve Hamidi, 2019; Zielińska ve ark., 2020).

Polimerik Nanopartiküller

Nanopolimer yapıların başlıca görevi; hedeflemeyi ve kontrollü salımı sağlamaktadır. Hedef bölgesine enjeksiyon sonrası etkin madde salımını günler ve/veya haftalar sürecek şekilde mümkün kılmaktadır. İlaç taşıma sistemlerindeki doğal ve/veya sentetik polimer partiküllere ek olarak; nükleik asitler, proteinler ve peptid unsurlar da kullanılabilmektedir (Zielińska ve ark., 2020; ; Gagliardi ve ark., 2021). Son yıllarda, albümin gibi, doğal ve poliakrilamid, poliakrilat ve polikaprolakton sentetik polimerlerden oluşan nanopartiküller tıp, biyoteknoloji, nanoteknoloji ve diğer yaşam alanlarında yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu bağlamda, doğal polimerlerin,

özellikle selüloz, kitosan ve aljinik asitin, diğer biyopolimerlere veya sentetik polimerlere göre daha yüksek biyoyoumlulukları, biyobozunurlukları ve erişilebilirlikleri gibi üstün nitelikleri tıbbi kullanımlarını da arttırmaktadır (Saeed ve ark., 2020; Gagliardi ve ark., 2021).

Kitosan Nanopartiküller

Kitosan yengeç, istakoz, karides ve böcekler gibi canlıların kabuklarında bulunan kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilmektedir. Selüloz, kitosan ve aljinat polimerleri de dâhil olmak üzere, yara tedavisinde güvenli ve düşük maliyetli malzemeler olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca, bu partiküllerin, intranazal enjeksiyonunu takiben, tetanoz toksoidine lokal ve sistemik immün yanıtların yanı sıra insülinin nazal absorpsiyonun düzeltilmesinde etkili oldukları bilinmektedir. Kitosan-siRNA nanopartiküllerin formülasyonu, intranazal uygulama yoluyla doğrudan beyne ulaşmaktadır (Malhotra ve ark., 2014; Nishiyama ve ark., 2016; Alavi ve Nokhodchi, 2020).

Polimerik Miseller

Polimerik miseller, hidrofobik ve hidrofilik gruplara sahip olmaları, kolay erişilebilmeleri ve radyoaktif işaretleme avantajları olan yaklaşık 10 nm boyutunda tek tabakalı yapılardır. Blok kopolimerlerin kendi kendine bir araya gelmesiyle oluşan çekirdek-kabuk tipi nanopartiküllerdir. Boyut, stabilite, salınım hızı ve ilaçları birleştirme verimliliği gibi kritik avantajları nedeniyle gen ve ilaç taşıma mekanizmaları olarak tercih edilmekte ve kanser araştırmalarında umut vermektedirler (Shrestha ve Bhattacharya, 2020).

Nanosüngerler

Gözenekli ve karbon içerikli nanosüngerler 1-2 nm boyutlarında olan alternatif taşıyıcı sistemlerdir. Gözenekli yapılarının sağladığı avantajları sayesinde taşıyacakları etkin maddeyi (ajan) içlerinde hapsederek hidrofilik ve hidrofobik ilaçları taşıyabilmektedirler. Ayrıca, ilaçların kontrollü salınımı sağlamak ve degradasyonu önleyerek yapısal stabiliteyi korumaktadırlar. İlaçların çözünürlüğünü arttıran nanosüngerler, oral, topikal ve parenteral dozaj formlarında formüle edilebilmektedirler (Pugliese ve Gelain, 2017; Pandey ve ark., 2018).

Peptit Mikroenkapsülasyon

Peptidik biyomateriyaller rejeneratif tıpta ilgi uyandırmaktadırlar. Peptidik yapı iskeleleri, biyomimetik yaklaşımlarda hedefe yönelik tedavi stratejilerine özel tasarlanmaktadır. Biyoaktif peptitler, hücre-hücre tanıma (epitoplar), metabolizma (enzimler) ve hücresel yapı (aktin) olarak tüm canlı sistemlerde mevcuttur. Nanoteknoloji yaklaşımlarında kullanılan peptitler, biyoyoumluluk toleranslarının yüksek olmasına rağmen, immünojenik değildirler (Gharsallaoui ve ark., 2007). Kimya, kozmetik, farmasötik ve besin endüstrisinde geniş şekilde kullanılmaktadırlar. Mikroenkapsülasyon, homojen veya heterojen bir matrisle gömülü maddenin etrafında koruyucu bir bariyer oluşturarak, istenmeyen bileşenlerin maskelenmesini, dış ortamdan korunmasını ve bileşiklerin kontrollü salınımını sağlamaktadır. Bunu ise küçük parçacıkların veya damlacıkların bir çeşit kaplama materyali ile çevrenmesi sayesinde gerçekleştirmektedirler (Chan, 2019; Advanced Material Industry, 2021).

İmmünizasyon ve Aşı

Nanotıp, hastalıkların erken evrelerinde tanı koyabilmek için yeni yöntemlerin tasarlanması ile uğraşan alandır. Son yıllarda, klinik araştırmacıların nanoteknoloji tabanlı araçlara ve nanomalzemelere yönelik talepleri hızla artmaktadır (Giret ve ark., 2015). Bu tür malzemelerin pazar büyüklüğü 2023 yılı sonunda 219 milyar dolar olarak gerçekleşmiştir. Bu rakamın 2032 yılı sonunda ise 563 milyar dolara ulaşacağı öngörülmektedir (Towards Healthcare, 2024).

Tıp alanında nano yapılar, çeşitli kimyasalları (ilaçlar, kemoterapötik ajanlar veya görüntüleme substratları) ve biyolojik materyalleri (antijenler, antikolar, RNA veya DNA), endositoz ve/veya ısı ve ışık desteği eşliğinde, canlı sistemlere iletmek için kullanılabilirler (de Moraes ve ark., 2014; El-Sayed ve Kamel, 2020). Nano malzemelerin yeni endüstriyel araçlar ile entegrasyonu, ilaca dirençli patojenler karşı aşı geliştirme ve farklı kanser türlerinde geleneksel yaklaşımlar ile aşılamayan sorunların çözümünde umut verici sonuçlar vermektedir (Duncan ve Gaspar, 2011).

Terapötik nanoparçacıkların, sentetik ilaçlara göre, sağladıkları başlıca avantajları şunlardır: (Swain ve ark., 2015): (1) ilaç atılım süresini uzatarak renal atılımı ve/veya hepatik yıkımı azaltma, (2) sağlıklı dokularda düşük birikim, (3) ilacın hasta dokular toplanma yeteneğini artırma ve (4) ilaç salınımı/taşımayı engelleyen kimyasal, anatomik, fizyolojik ve klinik bariyerlerin kolaylıkla geçebilme.

Nanoboyutluluk, nanoyapılara reaktivite, çözünürlük ve verimlilik artışı kazandırmaktadır. Örneğin, geleneksel tıpta eser miktarda uygulanan soya fasulyesi yağı nano damlacıklara dönüştürülürse, canlıların membranını ile birleşerek çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmaları inaktifleştirebilmektedir (Mainini ve ark., 2021; Hernández ve ark., 2021).

Nanotaşıyıcılar, immünojenik patojenlerin özelliklerinin takliti ve anti-tümör immün yanıtlarını yeniden oluşturmak amacıyla tümörle ilişkili antijenler (TAA) sağlamaktadırlar. Ayrıca, tümör infiltre edici lenfositlerin aktivitesinin kontrolü için immünomodülatör ilaçların verilmesi ve anti-tümör bağışıklığın desteklenmesini mümkün kılmaktadırlar. Nanotaşıyıcılar, tümör hücrelerini spesifik olarak öldürmek için, tümör mikro çevresi'ne (TME) kemoterapötikleri yüklemek amaçlı kullanılmaktadırlar. Bu sayede, TAA salınımları anti-tümör bağışıklığına katkıda bulunmaktadırlar (Hajipour ve ark., 2012; Huang ve ark., 2019).

Nanotaşıyıcılar, bileşimlerine göre, lipid veya polimer bazlı iki alt kategoriye ayrılmaktadır. Nanotaşıyıcılar, tek bir formülasyona, sinerjistik etkiye sahip birden fazla ilacın dahil edilebilmesi gibi avantajlara sahiptirler. Bu sayede, anti-tümör immün tepkisini arttırmak mümkün olmakta, immünomodülasyon ve immün stimülasyonun bir veya daha fazla yönünden yararlanılmaktadır (Schudel ve ark., 2019; Hernández ve ark., 2021).

Nanotaşıyıcılar, hedef hücreye antijen ve adjuvanı eş zamanlı ulaştırma ve lenf düğümlerine direkt biçimde ulaşma sayesinde lenfatik sisteme ekstrasözasyon olmakta ve antikanser aşılarda geliştirilmesinde önemli roller oynamaktadırlar. Antijenlerin, bir protein veya peptidin kovalent bağlanmasını sağlayarak nano yapının bileşenlerine dahil edilmesi mümkün görünmektedir.

Nükleik asitler elektrostatik etkileşimler yoluyla nano taşıyıcının yüzeyine (siRNA'lara benzer şekilde) eklenebilmekte ve antijen sunan hücreler (APC) tarafından antijenik peptidler olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca, DNA ve mRNA bazlı kanser aşılı, çoklu antijenli olarak tasarlandığında, immünojenisiteyi güçlendirmektedir. Bu nanosistemler, çoklu antijenik epitoplara ve patojen türevli immün adjuvanları tek bir nanoyapıya dâhil ederek canlı enfeksiyonları daha yakından taklit etme mümkün olabilmektedir (Duncan ve Gaspar, 2011; Youssef ve ark., 2019).

Gen Tedavisi ve Aktarımı

Kalıtımsal kusurlar eksik ve/veya yanlış protein sentezi ile sonuçlanabilmektedir. Gen tedavisi, bu gibi kalıtımsal hatalara bağlı hastalıkların tedavisini amaçlayan biyoteknolojik ve terapötik bir stratejidir. Ayrıca, hatalı genlere tekrar işlevsellik kazandırmak ve/veya sağlıklı genler ile değişimlerini hedeflemektedir. Gen aktarımı ve gen tedavisi hücrede değişik yöntemler ile gerçekleştirilmektedir. Memeli hücreleri tipik olarak birkaç mikronluk çapa sahip olup, organelleri ise nm boyutlarındadır. Bu durum, nanocihazların konvansiyonel muadillerine göre hücrelere daha kolay erişebilmelerini sağlamaktadır (Anis, 2019; Mirón-Barroso ve ark., 2021).

Nanomalzemeler, genetik materyalin hücre/doku/organa aktarımı için geliştirilmektedirler. Verimli gen aktarımı aracı kadar küçük bir cihaz geliştirmek için çeşitli gerekliler bulunmaktadır. Klinik araştırmalar, viral vektörlerin gen aktarımında verimliliklerinin çok düşük olduğunu göstermektedir. Bu gibi engellerin üstesinden gelebilmek için, plazmit DNA, mRNA ve siRNA gibi nanoboyutlu taşıyıcılara ihtiyaç duyulmaktadır. Toksite ve düşük transfeksiyon verimliliği gibi engeller gen aktarımı sistemlerinin karşısında çözüm bekleyen önemli başlıklardan bazılarıdır (Chen ve ark., 2016; Jampilek ve Placha, 2021).

Nanopartiküller, gen aktarımı uygulamalarında gelecek vaat etmektedirler. Başlıca avantajları şunlardır (Fathi-Achachelouei ve ark., 2019): (1) nükleik asitleri ve nükleazları çevresel etkenlere karşı koruma, (2) nükleik asidi hedefine yönlendirme ve yan etkileri azaltma, (3) nükleik asitlerin hücre içine girişini kolaylaştırma ve (4) gen iletimi stabilitesini uzun süreli koruma.

Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp

Doku ve organ naklinde en önemli problem donör sayısının düşük olmasıdır. Ayrıca, immünoşüpresyon gereksinimi ve nakil reddi gibi diğer dezavantajları bulunmaktadır. Bu sebeple, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp adıyla yeni bir multidisipliner alan ortaya çıkmıştır. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp, implant edilebilir doğal doku/organa benzer yapıları yapay ortamda geliştirmek için biyoloji, malzeme ve mühendislik bilim dallarından faydalanan bir alandır (Danie Kingsley ve ark., 2013).

In vivo koşullarda hedef dokunun hücresele aktivitesini izleyebilmek ve biyoaktif bileşikleri uygulayabilmek için nano ölçekli yaklaşım gerekmektedir. Nanopartiküllerin olumlu etkileri ise, hücresele yapıların üzerinde yüksek seviyede kontrol sağlanmaktadır (Sudhakar ve ark., 2015; Hasan ve ark., 2018). Altın nanoparçacıkların yüzey konjügasyonu ve iletken özellikleri, gümüş ve diğer

metalik nanoparçacıkların ve metal oksitlerin antimikrobiyal niteliği, kuantum noktalarının floresan sunuşu ve karbon nanotüplerin elektromekanik özellikleri doku mühendisliğinin başarılı uygulamalarına örnek gösterilebilir. Ayrıca, manyetik nanoparçacıklardan (karbon nanotüpler, dendrimerler ve lipozomlar), hücre mekanotransdüksiyonu, gen aktarımı, hücre modelleme ve üç boyutlu (3D) doku geliştirmek için de faydalanılmaktadır. Tıbbi nanorobotlar, hücrelerin izlenmesinde, mikro ortam algılamada ve transfeksiyon ajanlarının verilmesinde tercih edilmektedirler (Akhshabi ve ark., 2018).

Gıda Güvenliği

Güvenilir olmayan su ve gıda tüketimi bulaşıcı salgınlara/hastalıklara başlıca nedenleri arasında gelmektedir. Su ve gıdalarda patojen veya toksinlerin düzeyinin saptanmasında kullanılan konvansiyonel (mikrobiyolojik) yöntemler zaman alıcı olup, modern moleküler tabanlı (PCR, Q-PCR) yöntemler ise maliyetçe yüksektirler. Ayrıca, seçicilik ve hassasiyetleri bazen dezavantaj dahi olabilmektedir (Bokhari, 2018). Nanoteknoloji, biyoanalitlerin nanopartikül tabanlı testler ile tespitini mümkün kılmaktadır. Koloidal metal nanopartiküller (altın, gümüş, titanyum ve platin) bu sebeple ilgi çekmektedirler. Yüzey plazma rezonans esaslı (SPR) metal nanoparçacıkların renkleri, parçacık boyutu ve morfolojileri ile doğrudan ilişkilidir. Metal nanoparçacıklardan yükselen ışık saçılım sinyallerine dayanan biyokimyasal tahlil, DNA, proteinler ve ilaçlar arasındaki afinite etkileşiminin belirlenmesinde kullanılmakta ve "kullanıcı dostu" optik algılama cihazlarının geliştirilmesini desteklemektedir (Viktor ve ark., 2016).

Biyofarmasötikler

Aktif farmasötik bileşenlerden nano taşıyıcı sistemlerde faydalandığında, verimlilik ve performansları yükselmektedir. Nanofarmasötikler, "nanoteranostik" olarak da bilinen yeni bir kavramı bilim dünyasına kazandırmıştır. Nanofarmasötikler, kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) alanında çağdaş fırsatlar sunmakta ve kişi (hasta) odaklı ilaç formülasyonlarının önünü açmaktadırlar (Kozma ve ark., 2020). Polietilen glikollerin (PEG) proteinlere veya ilaç salım/taşıma nano sistemlerine konjügasyonu, karmaşık nano-biyofarmasötiklerin tedavi etkinliğini artıran bir stratejidir. Genellikle immünojenik tasarlanan bu yeni nesil ilaçlar, ilaca karşı aşırı duyarlılık indikatörleri olan anti-PEG IgG ve IgM gibi antikörlerin artış düzeylerini dikkate almaktadır. (Siontorou, 2013).

Nanokor Türevi Nano-Biyoteknolojik Kitle

Nanokor, rekombinant protein ve antikör parçasıdır. Tipik antikörler, uzun zincirli monomerik yapılar oldukları için selektif özellikli antijenlere bağlanırlar. Ökaryotik ve prokaryotik organizmaların vücut sıvılarında bulunur veya sentezlenirler. Nanoboyutun sulu çözeltide stabilize ve çözünürlük, yeniden katlama, immün yanıtı tetiklememe, özellikli antijene karşı hassas etkinlik, kolay izleme, görüntülenme, hedefe yönelik yüksek afinite vb üstün özellikleri yangı, tümör ve nörodejeneratif hastalıkların tanısı için yeni test kitlerinin geliştirilmesini sağlamaktadır (Muyldermans, 2013; Helma ve ark., 2015). Radyonüklid

veya flüoresan boya etiketli, flüoresan protein veya kromojenik enzim füzyonlu ve bivalent (çift değerli) bir yapı olan homo veya heteromultimerli nanokorlar, hedefe yönelik ilaç salımı/taşınması, hastalık tanı ve tedavisi, biyogörüntüleme, tarım ve bitki koruma sistemlerinde yüksek performanslı nanobiyoteknolojik test kitleri geliştirilmesinde değerlendirilmektedir (Wang ve ark., 2016).

Biyoteknolojik Ar-Ge Araçları

Nanokorlar multi-fonksiyonel özellikleri sayesinde, afinite, saflaştırma, immüno-presipitasyon, şaperon destekli kristalizasyon, protein degradasyonu, gen aktivasyonu ve /veya inaktivasyonu, protein-protein etkileşimi gibi değişik araçların geliştirilmesinde kullanılmaktadırlar. İntrinsik stabiliteleri ve monomerik doğa ve katı substratlara kolay immobilizasyon nitelikleri nanokorları biyomolekül saflaştırma yöntemlerinde ideal ligand adayları kılmaktadır. Tipik antikorlarla karşılaştırıldıklarında ise, nanokorlar yüksek sütun rejenerasyon kapasiteleri ile destek materyallerin birim miktarı (g) başına artan oranda paratop üretebilmekte ve daha seyrek elüsyon koşullarında etkili olabilmektedirler (Duc ve ark., 2012).

Nanokorlar, özgül afinite güçleri sayesinde transkripsiyon faktörü bağlama bölgeleri ile modifiye edici proteinlerin saptanmasını kolaylaştırmaktadırlar (De Meyer ve ark., 2014; de Beer ve Giepmans, 2020). Nanokor DNA'sı diğer cDNA'lar ile entegre edilebilmektedir. Bu sayede, nanokor problemler geliştirilebilmiştir. Nanokor problemler, multi-domain proteinlerin tasarımında ve , hücre endojen proteini tespitinde yardımcı olmaktadır (Rasmussen ve ark., 2011). Nanokorların, aktif enzimatik bölgeler veya ligand/reseptör bağlama boşlukları hedefleme kabiliyetlerinin yüksekliği ve şaperon şeklinde davranışları sayesinde X-ışını kristalografisi tekniğinde karmaşık yapı proteinlerin yapısal analizini kolaylaştırmaktadırlar. Bu sebeple, kristalizasyon süreci ve membran proteinlerin yapısal detaylarını aydınlatmakta tercih edilmektedirler (Baranova ve ark., 2012; Prole ve Taylor, 2019).

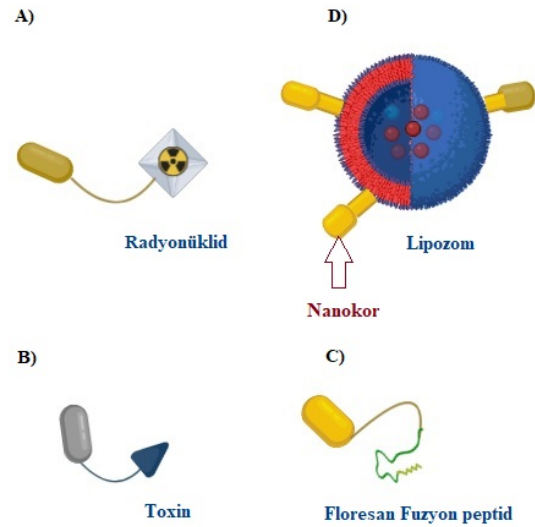
Nanokorlar: Güçlü Biyogörüntüleme Reaktifleri

Hücre içi proteinlerin konumları ve işlevselliklerini yeniden düzenlemek ve/veya değiştirmek ile hücre fizyolojisinin moleküler mekanizmalarını aydınlatmak önemlidir. Antikorlar, sabit ve geçirgen hücrelerde protein konumlarını tanımlamak için kullanılabilirler. Örneğin, Devegil familyası antikorlarından türetilen nanokorlar küçük protein tabanlı bağlayıcılar olarak umut vermektedirler. Yaklaşık 12-15 kDa boyutundaki nanokorlar, plazmitler tarafından kodlanabilir, hücrelerde eksprese edilebilir ve çoğu biyolojik bariyerden kolaylıkla geçebilirler. Bu özellikleri sebebiyle, hücre içi fonksiyonel sinyal molekülleri ve kanser biyobelirteçlerine karşı, genomik ve postgenomik amaçlı kullanılmaktadırlar (Clift ve ark., 2017; Rodriguez ve ark., 2017).

Nanokor üretmek zaman alıcı ve maliyetli olmakla birlikte, her zaman başarılı sonuçlanmayabilmektedir. Bu engeli aşmak için floresan etiketli protein yapılar tercih edilmektedir. Floresan protein füzyon veya anti- Green Fluorescent Protein (GFP) nanokorlar kullanılarak, nano tabanlı biyogörüntüleme izleyicileri geliştirilmiştir. Floresan işaretli proteinin nanokor ile genetik füzyonu, hedefin konformasyonel varyantlarını tespit etmek, farklı

organellerde translokasyon ve lokalizasyon değişimlerini izlemek ve de görüntülemek mümkün olmaktadır (Stewart-Ornstein ve Lahav, 2016; Yu ve ark., 2021).

Nanokorlar, *in vivo* tespit problemleri olarak, kanser, bulaşıcı hastalıklar, aterosklerotik lezyonlar, inflamatuvar yanıt ve pre-klinik/klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Düşük moleküler ağırlıkları ve boyutları renal klerans (açıklık) sınırından küçük olduğu için kan dolaşımından hızla uzaklaştırılabilmektedir (Ge ve ark., 2021). Bu nedenle, nanokorların ekstrasvazasyonlarını, tümör penetrasyonunu ve renal klerans hızlandırmaktadır. Sonuç olarak, nanokorlar, vücuda enjeksiyon sonrası birkaç saat içinde hedefine varmakta, bu sayede doku/organ /hücre içi organelleri hassas ve doğru biçimde *in vivo* görüntülenebilmektedir (Görsel 1) (Bao ve ark., 2021).



Görsel 1. Hastalık tanı ve tedavisinde uygulanan bazı *in vivo* nanokor problemler (Bao ve ark., 2021)

Figure 1. Some *in vivo* nanobody probes applied in disease diagnosis and treatment

Radyonüklid etiketli nanokorlar, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (CT) uygulamalarında, *in vivo* tümörlerin görüntülenmesinde tercih edilmektedirler. Anti-Macrophage Mannose Receptor (MMR) nanokorları, makrofaj polarizasyonunu görüntüleme, ateroskleroz ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Broisat ve ark., 2012; Gonzalez ve ark., 2017).

Nanokorlar, tıpkı bir madalyonun iki yüzüne benzemektedirler. Eliza testinde, adsorptif substratlar ile kaplanırlarsa, antijen-prob interaksiyonlarını etkileyebilmektedirler. Nanokorlar, IgG yapı ile karşılaştırıldığında, adsorplayıcı substratlar üzerine kaplanırlarsa, paratopları adsorbe edici yüzeyin çevresine çok yakınlaşırlar ve antijen-prob etkileşimini engellerler (Jeevanandam ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2021).

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada, nano-biyoteknolojik yaklaşımların özellikle biyomedikal ve sağlık alanlarında uygulama fırsatları ve gelişim potansiyelleri derlenmiştir. Bu bağlamda, nanoteknoloji ve uygulama alanlarından

başlayarak, nanobiyoteknolojinin gelişimi, Global nanobiyoteknoloji pazarı, nanobiyoteknolojilerin sınıflandırılması ile nanobiyoteknolojik araçlar ve uygulama alanları üzerinde durulmuştur.

Nanoteknoloji, çağımızda üniversiteleri, endüstrileri ve yasal otoriteleri etkileyen küresel bir mültidisipliner teknik alandır. Henüz başlangıç safhasında olmakla birlikte, gelişimini baş döndürücü hızla sürdürmektedir. Nanoteknoloji ve biyoteknoloji disiplinlerinin birleşimi olan nanobiyoteknoloji ise özellikle biyomedikal ve tıp sahalarında novel malzemelerin ve yöntemlerin geliştirilmesi için araştırmacılara sayısız fırsatlar sunmaktadır. Daha hızlı, güvenilir ve hassas test ana tanı sistemlerinin geliştirilmesinde, biyonomalzemelerin intrasellüler yapılar, süreçler ve çevre ile etkileşimlerini kavramamızı sağlayacak bulguların elde edilmesinde, pikomolar afinite ve farklı hedeflere yüksek seçici bağlayıcıların araştırılmasında, yüzey işlevselleştirme, boyut, fiziksel özellikler ve endositoz nanopartikül makinelerin dizaynında, afinite saflaştırma, immünopresipitasyon, şaperon destekli kristalizasyon, protein degradasyonu, gen aktivasyonu veya inaktivasyonu, protein-protein etkileşimi, sellüler biyogörüntüleme, *in vivo* ve *in vitro* hastalık teşhisi, hedefe dönük terapötikler, zirai ve bitki koruma ile gıda analizi başlıkları altında gelecek vaat ettiği görülmektedir. Ayrıca, akıllı ilaç dağıtımı, kanser ve gen tedavisi ile biyo-uyumlu nanocihazların geliştirilmesinde etkili olduğu görülmektedir. Bu derleme çalışması, yakın gelecekte küresel boyutta sürdürülebilir bir dünya açısından Nanobiyoteknolojinin önemini ortaya koymuştur. Bu sebeple, araştırmaların ülkemiz bazında küresel politikalar ve araştırma öncelikleri ile eş zamanlı sürdürülmesinin gerekliliği anlaşılmaktadır. Bu ise her alanda doğal kaynakların etkin ve verimli değerlendirilmesinin önünü açacaktır.

Sonuç olarak, biyoteknolojinin gelecekte artan şekilde gelişme göstermesi kuvvetle muhtemel olup, nanoteknoloji ile birleşmesi ise insanlığı sürdürülebilir bir geleceğe daha yaklaştırmaktadır. Aynı zamanda, nano tabanlı teknolojiler konvansiyonel tekniklere oranla daha düşük maliyetlidirler. Bu sebeple, nano-biyoteknolojinin teşvik edilmesi ve bu sayede küresel ekonominin doğal kaynakların da etkin kullanıyla sağlıklı ve refaha dönük devamı gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar, bu makalenin yayınlanması ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Akhshabi, S., Biazar, E., Singh, V., Heidari Keshel, S., & Geetha, N. (2018). The effect of the carbodiimide cross-linker on the structural and biocompatibility properties of collagen-chondroitin sulfate electrospun mat. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 4405–4416. <https://doi.org/10.2147/IJN.S165739>
- Alavi, M., & Hamidi, M. (2019). Passive and active targeting in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles. *Drug metabolism and personalized therapy*, 34(1), 10.1515/dmpt-2018-0032. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0032>
- Alavi, M., & Nokhodchi, A. (2020). An overview on antimicrobial and wound healing properties of ZnO nanobiofilms, hydrogels, and bionanocomposites based on cellulose, chitosan, and alginate polymers. *Carbohydrate Polymers*, 227, 115349. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115349>
- Ali, M. A., Rehman, I., Iqbal, A., Din, S., Rao, A. Q., Latif, A., Samiullah, T. R., Azam, S., & Husnain, T. (2014). Nanotechnology: a New Frontier in Agriculture. *Advancements in Life Sciences*, 1, 129-138.
- Alshora, D. H., Ibrahim, M. A., & Alanazi, F. K. (2016). Nanotechnology from particle size reduction to enhancing aqueous solubility. *Surface Chemistry of Nanobiomaterials*, 3, 163–191. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42861-3.00006-6>
- Alvarado, K., Bolaños, M., Camacho, C., Quesada, E., & Vega-Baudrit, J. (2019). Nanobiotechnology in Agricultural Sector: Overview and Novel Applications. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 10(02), 120–141. <https://doi.org/10.4236/jbnb.2019.102007>
- Anis, H. A. (2019). Gene therapy in the era of nanotechnology/a review of current data. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*, 10(1), 1-2. <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2019.10.00380>
- Bao, G., Tang, M., Zhao, J., & Zhu, X. (2021). Nanobody: a promising toolkit for molecular imaging and disease therapy. *EJNMMI Research*, 11(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00750-5>
- Baranova, E., Fronzes, R., Garcia-Pino, A., Van Gerven, N., Papapostolou, D., Péhau-Arnaudet, G., Pardon, E., Steyaert, J., Howorka, S., & Remaut, H. (2012). SbsB structure and lattice reconstruction unveil Ca²⁺ triggered S-layer assembly. *Nature*, 487(7405), 119–122. <https://doi.org/10.1038/nature11155>
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(1), 112. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>
- Bokhari, H. (2018). Exploitation of microbial forensics and nanotechnology for the monitoring of emerging pathogens. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(4), 504–521. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2018.1444013>
- Brigger, I., Dubernet, C., & Couvreur, P. (2012). Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 24–36. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00044-3](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00044-3)
- Broisat, A., Hernot, S., Toczek, J., De Vos, J., Riou, L. M., Martin, S., Ahmadi, M., Thielens, N., Wernery, U., Caveliers, V., Muyldermans, S., Lahoutte, T., Fagret, D., Ghezzi, C., & Devoogdt, N. (2012). Nanobodies Targeting Mouse/Human VCAM1 for the Nuclear Imaging of Atherosclerotic Lesions. *Circulation Research*, 110(7), 927–937. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.265140>
- Chan, K. H., & Tay, J. J. J. (2019). Advancement of Peptide Nanobiotechnology via Emerging Microfluidic Technology. *Micromachines*, 10(10), 627. <https://doi.org/10.3390/mi10100627>
- Chen, J., Guo, Z., Tian, H., & Chen, X. (2016). Production and clinical development of nanoparticles for gene delivery. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 3, 16023. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.23>
- Clift, D., McEwan, W. A., Labzin, L. I., Konieczny, V., Mogessie, B., James, L. C., & Schuh, M. (2017). A Method for the Acute and Rapid Degradation of Endogenous Proteins. *Cell*, 171(7), 1692-1706.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.033>

- Crommelin, D. J., Storm, G., Jiskoot, W., Stenekes, R., Mastrobattista, E., & Hennink, W. E. (2003). Nanotechnological approaches for the delivery of macromolecules. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 87(1-3), 81–88. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(03\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(03)00014-2)
- Danie Kingsley, J., Ranjan, S., Dasgupta, N., & Saha, P. (2013). Nanotechnology for tissue engineering: Need, techniques and applications. *Journal of Pharmacy Research*, 7(2), 200–204.
- de Beer, M. A., & Giepmans, B. N. G. (2020). Nanobody-Based Probes for Subcellular Protein Identification and Visualization. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 573278. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.02.021>
- De Meyer, T., Muyldermans, S., & Depicker, A. (2014). Nanobody-based products as research and diagnostic tools. *Trends in Biotechnology*, 32(5), 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.03.001>
- de Morais, M. G., Martins, V. G., Steffens, D., Pranke, P., & da Costa, J. A. (2014). Biological applications of nanobiotechnology. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 14(1), 1007–1017. <http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2014.8748>
- Duc, T. N., Hassanzadeh-Ghassabeh, G., Saerens, D., Peeters, E., Charlier, D., & Muyldermans, S. (2012). Nanobody-Based Chromatin Immunoprecipitation. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 911, 491–505. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-968-6_31
- Duncan, R., & Gaspar, R. (2011). Nanomedicine(s) under the Microscope. *Molecular Pharmaceutics*, 8(6), 2101–2141. <https://doi.org/10.1021/mp200394t>
- Dutt, Y., Pandey, R. P., Dutt, M., Gupta, A., Vibhuti, A., Vidic, J., Raj, V. S., Chang, C. M., & Priyadarshini, A. (2023). Therapeutic applications of nanobiotechnology. *Journal of nanobiotechnology*, 21(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01909-z>
- El-Sayed, A., & Kamel, M. (2020). Advances in nanomedical applications: diagnostic, therapeutic, immunization, and vaccine production. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(16), 19200–19213. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06459-2>
- Fathi-Achachelouei, M., Knopf-Marques, H., Ribeiro da Silva, C. E., Barthès, J., Bat, E., Tezcaner, A., & Vrana, N. E. (2019). Use of Nanoparticles in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 113. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00113>
- Freitas, R. A. (2005). Current status of nanomedicine and medical nanorobotics. *Current Status of Nanomedicine and Medical Nanorobotic*, 2, 1–25. <https://doi.org/10.1166/jctn.2005.01>
- Gagliardi, A., Giuliano, E., Venkateswararao, E., Fresta, M., Bulotta, S., Awasthi, V., & Cosco, D. (2021). Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to Solid Tumors. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 601626. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.601626>
- Ge, S., Li, J., Yu, Y., Chen, Z., Yang, Y., Zhu, L., Sang, S., & Deng, S. (2021). Review: Radionuclide Molecular Imaging Targeting HER2 in Breast Cancer with a Focus on Molecular Probes into Clinical Trials and Small Peptides. *Molecules*, 26(21), 6482. <https://doi.org/10.3390/molecules26216482>
- Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A., & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International*, 40(9), 1107–1121. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.07.004>
- Giret, S., Wong Chi Man, M., & Carcel, C. (2015). Mesoporous-Silica-Functionalized Nanoparticles for Drug Delivery. *Chemistry – a European Journal*, 21(40), 13850–13865. <https://doi.org/10.1002/chem.201500578>
- Gonzalez-Sapienza, G., Rossotti, M. A., & Tabares-da Rosa, S. (2017). Single-Domain Antibodies As Versatile Affinity Reagents for Analytical and Diagnostic Applications. *Frontiers in Immunology*, 8, 977. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00977>
- Hajipour, M. J., Fromm, K. M., Akbar Ashkarran, A., Jimenez de Aberasturi, D., Larramendi, I. R. D., Rojo, T., Serpooshan, V., Parak, W. J., & Mahmoudi, M. (2012). Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 30(10), 499–511. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.06.004>
- Han, S., Zou, J., Xiao, F., Xian, J., Liu, Z., Li, M., Luo, W., Feng, C., & Kong, N. (2024). Nanobiotechnology boosts ferroptosis: opportunities and challenges. *Journal of nanobiotechnology*, 22(1), 606. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02842-5>
- Han, S., Zou, J., Xiao, F., Xian, J., Liu, Z., Li, M., Luo, W., Feng, C., & Kong, N. (2024). Nanobiotechnology boosts ferroptosis: opportunities and challenges. *Journal of nanobiotechnology*, 22(1), 606. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02842-5>
- Hasan, A., Morshed, M., Memic, A., Hassan, S., Webster, T., & Marei, H. (2018). Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 5637–5655. <https://doi.org/10.2147/IJN.S153758>
- Helma, J., Cardoso, M. C., Muyldermans, S., & Leonhardt, H. (2015). Nanobodies and recombinant binders in cell biology. *Journal of Cell Biology*, 209(5), 633–644. <https://doi.org/10.1083/jcb.201409074>
- Hernández, N. P., Juanes-Velasco, P., Landeira-Viñuela, A., Bareke, H., Montalvillo, E., Góngora, R., & Fuentes, M. (2021). Restoring the Immunity in the Tumor Microenvironment: Insights into Immunogenic Cell Death in Onco-Therapies. *Cancers*, 13(11), 2821. <https://doi.org/10.3390/cancers13112821>
- Huang, H., Jiang, C. T., Shen, S., Liu, A., Gan, Y. J., Tong, Q. S., Chen, S. B., Gao, Z. X., Du, J. Z., Cao, J., & Wang, J. (2019). Nanoenabled Reversal of IDO1-Mediated Immunosuppression Synergizes with Immunogenic Chemotherapy for Improved Cancer Therapy. *Nano Letters*, 19(8), 5356–5365. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b01807>
- Jain K. K. (2020). Role of Nanobiotechnology in Drug Delivery. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2059, 55–73. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_2
- Jampilek, J., & Placha, D. (2021). Advances in Use of Nanomaterials for Musculoskeletal Regeneration. *Pharmaceutics*, 13(12), 1994. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13121994>
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A., & Danquah, M. K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9, 1050–1074. <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98>
- Jiang, T., Li, Q., Qiu, J., Chen, J., Du, S., Xu, X., Wu, Z., Yang, X., Chen, Z., & Chen, T. (2022). Nanobiotechnology: Applications in Chronic Wound Healing. *International journal of nanomedicine*, 17, 3125–3145. <https://doi.org/10.2147/IJN.S372211>
- Jiang, T., Li, Q., Qiu, J., Chen, J., Du, S., Xu, X., Wu, Z., Yang, X., Chen, Z., & Chen, T. (2022). Nanobiotechnology: Applications in Chronic Wound Healing. *International journal of nanomedicine*, 17, 3125–3145. <https://doi.org/10.2147/IJN.S372211>
- Jurj, A., Braicu, C., Pop, L. A., Tomuleasa, C., Gherman, C. D., & Berindan-Neagoe, I. (2017). The new era of nanotechnology, an alternative to change cancer treatment. *Drug design, development and therapy*, 11, 2871–2890. <https://doi.org/10.2147/ddt.s142337>

- Kaur, K., & Thombre, R. (2021). Nanobiotechnology: methods, applications, and future prospects. In *Elsevier eBooks* (ss. 1–20). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822878-4.00001-8>
- Khan, I., Khan, M., Umar, M. N., & Oh, D. H. (2015). Nanobiotechnology and its applications in drug delivery system: a review. *IET nanobiotechnology*, 9(6), 396–400. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2014.0062>
- Kim, B. Y., Rutka, J.T., & Chan, W. C. (2010). Nanomedicine. *NEJM*, 363(25): 2434–2443.
- Kompella, U. B., Amrite, A. C., Pacha Ravi, R., & Durazo, S. A. (2013). Nanomedicines for back of the eye drug delivery, gene delivery, and imaging. *Progress in Retinal and Eye Research*, 36, 172–198. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.04.001>
- Kozma, G. T., Shimizu, T., Ishida, T., & Szebeni, J. (2020). Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nanopharmaceuticals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 154–155, 163–175. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.024>
- Lugani, Y., Sooch, B. S., Singh, P., & Kumar, S. (2021). Nanobiotechnology applications in food sector and future innovations. *Microbial Biotechnology in Food and Health*, 197–225. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819813-1.00008-6>
- Maine, E., Thomas, V., & Utterback, J. (2014). Radical innovation from the confluence of technologies: Innovation management strategies for the emerging nanobiotechnology industry. *Journal of Engineering and Technology Management*, 32, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jengtecman.2013.10.007>
- Mainini, F., De Santis, F., Fucà, G., Di Nicola, M., Rivoltini, L., & Eccles, M. (2021). Nanobiotechnology and Immunotherapy: Two Powerful and Cooperative Allies against Cancer. *Cancers*, 13(15), 3765. <https://doi.org/10.3390/cancers13153765>
- Malhotra, M., Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., & Prakash, S. (2014). Intranasal Delivery of Chitosan–siRNA Nanoparticle Formulation to the Brain. *Methods in Molecular Biology*, 1141, 233–247. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0363-4_15
- Market Research Future. (2024, Ekim). *Nanomaterials Market Research Report*. Erişim tarihi: 25.10.2024 [<https://www.marketresearchfuture.com>]
- Mirón-Barroso, S., Domènech, E. B., & Trigueros, S. (2021). Nanotechnology-Based Strategies to Overcome Current Barriers in Gene Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8537. <https://doi.org/10.3390/ijms22168537>
- Muyldermans, S. (2013). Nanobodies: Natural Single-Domain Antibodies. *Annual Review of Biochemistry*, 82(1), 775–797. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-063011-092449>
- Na, K., & Bae, Y. H. (2002). Self-assembled hydrogel nanoparticles responsive to tumor extracellular pH from pullulan derivative/sulfonamide conjugate: characterization, aggregation, and adriamycin release in vitro. *Pharmaceutical research*, 19(5), 681–688. <https://doi.org/10.1023/a:1015370532543>
- Nishiyama, N., Matsumura, Y., & Kataoka, K. (2016). Development of polymeric micelles for targeting intractable cancers. *Cancer Science*, 107(7), 867–874. <https://doi.org/10.1111/cas.12960>
- Pandey, P., Purohit, D., & Dureja, H. (2018). Nanosponges –A Promising Novel Drug Delivery System. *Recent Patents on Nanotechnology*, 12(3), 180–191. <https://doi.org/10.2174/1872210512666180925102842>
- Parisi, C., Vigani, M., & Rodríguez-Cerezo, E. (2015). Agricultural Nanotechnologies: What are the current possibilities? *Nano Today*, 10(2), 124–127. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2014.09.009>
- Patel, S. S., & Patel, P. N. (2023). A brief review on nanorobotics applications in medicine and future prospects. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 19–28. <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2023.00004>
- Patel, S. S., & Patel, P. N. (2023). A brief review on nanorobotics applications in medicine and future prospects. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 19–28. <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2023.00004>
- Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., & Langer, R. (2007). Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*, 2(12), 751–760. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>
- Prole, D. L., & Taylor, C. W. (2019). A genetically encoded toolkit of functionalized nanobodies against fluorescent proteins for visualizing and manipulating intracellular signalling. *BMC Biology*, 17(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0662-4>
- Pugliese, R., & Gelain, F. (2017). Peptidic Biomaterials: From Self-Assembling to Regenerative Medicine. *Trends in Biotechnology*, 35(2), 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.09.004>
- Qiu, Q., Ding, X., Chen, J., Chen, S., & Wang, J. (2023). Nanobiotechnology-based treatment strategies for malignant relapsed glioma. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 358, 681–705. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.05.016>
- Qiu, Q., Ding, X., Chen, J., Chen, S., & Wang, J. (2023). Nanobiotechnology-based treatment strategies for malignant relapsed glioma. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 358, 681–705. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.05.016>
- Rai, M., & Ingle, A. (2012). Role of nanotechnology in agriculture with special reference to management of insect pests. *Applied microbiology and biotechnology*, 94(2), 287–293. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-3969-4>
- Ram, P., Vivek, K., & Kumar, S. P. (2014). Nanotechnology in sustainable agriculture: Present concerns and future aspects. *African Journal of Biotechnology*, 13(6), 705–713. <https://doi.org/10.5897/AJBX2013.13554>
- Rasmussen, S. G. F., Choi, H. J., Fung, J. J., Pardon, E., Casarosa, P., Chae, P. S., DeVree, B. T., Rosenbaum, D. M., Thian, F. S., Kobilka, T. S., Schnapp, A., Konetzki, I., Sunahara, R. K., Gellman, S. H., Pautsch, A., Steyaert, J., Weis, W. I., & Kobilka, B. K. (2011). Structure of a nanobody-stabilized active state of the β_2 adrenoceptor. *Nature*, 469(7329), 175–180. <https://doi.org/10.1038/nature09648>
- Rodriguez, E. A., Campbell, R. E., Lin, J. Y., Lin, M. Z., Miyawaki, A., Palmer, A. E., Shu, X., Zhang, J., & Tsien, R. Y. (2017). The Growing and Glowing Toolbox of Fluorescent and Photoactive Proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 42(2), 111–129. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.010>
- Saeed, R. M., Dmour, I., & Taha, M. O. (2020). Stable Chitosan-Based Nanoparticles Using Polyphosphoric Acid or Hexametaphosphate for Tandem Iontropic/Covalent Crosslinking and Subsequent Investigation as Novel Vehicles for Drug Delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 24, 4–8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00004>
- Sahoo, S. K., & Labhasetwar, V. (2003). Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug discovery today*, 8(24), 1112–1120. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02903-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02903-9)
- Schudel, A., Francis, D. M., & Thomas, S. N. (2019). Material design for lymph node drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 4(6), 415–428. <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0110-7>
- Shahcheraghi, N., Golchin, H., Sadri, Z., Tabari, Y., Borhanifar, F., & Makani, S. (2022). Nano-biotechnology, an applicable approach for sustainable future. *Biotech*, 12(3), 65. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-03108-9>

- Sharp, P. A., & Langer, R. (2011). Promoting Convergence in Biomedical Science. *Science*, 333(6042), 527–527. <https://doi.org/10.1126/science.1205008>
- Shrestha, S., & Bhattacharya, S. (2020). Versatile Use of Nanosponge in the Pharmaceutical Arena: A Mini-Review. *Recent Patents on Nanotechnology*, 14(4), 351–359. <https://doi.org/10.2174/1872210514999200901200558>
- Siontorou, C. G. (2013). Nanobodies as novel agents for disease diagnosis and therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 4215–4227. <https://doi.org/10.2147/IJN.S39428>
- Stewart-Ornstein, J., & Lahav, G. (2016). Dynamics of CDKN1A in Single Cells Defined by an Endogenous Fluorescent Tagging Toolkit. *Cell Reports*, 14(7), 1800–1811. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.045>
- Sudhakar, C., Upadhyay, N., Verma, A., Jain, A., Narayana Charyulu, R., & Jain, S. (2015). Nanomedicine and Tissue Engineering. *Nanotechnology Applications for Tissue Engineering*, 1–19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-32889-0.00001-7>
- Swain, P. S., Rajendran, D., Rao, S. B. N., & Dominic, G. (2015). Preparation and effects of nano mineral particle feeding in livestock: A review. *Veterinary World*, 8(7), 888–891. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.888-891>
- Takeda, Y., Mae, S., Kajikawa, Y., & Matsushima, K. (2009). Nanobiotechnology as an emerging research domain from nanotechnology: A bibliometric approach. *Scientometrics*, 80(1), 23–38. <https://doi.org/10.1007/s11192-007-1897-3>
- Tang, L., Fu, C., Zhang, A., Li, X., Cao, Y., Feng, J., Liu, H., Dong, H., & Wang, W. (2023). Harnessing nanobiotechnology for cerebral ischemic stroke management. *Biomaterials science*, 11(3), 791–812. <https://doi.org/10.1039/d2bm01790c>
- Towards Healthcare. (2024, Ekim). *Nanomedicine Market Size Envisioned at USD 562.93 Billion by 2032*. Erişim tarihi: 25.10.2024 [<https://www.towardshealthcare.com/insights/nanomedicine-market-sizing#:~:text=The%20nanomedicine%20market%20size%20achieved,10.1%25%20from%202024%20to%202032>]
- Xia, Y., Xiong, Y., Lim, B., & Skrabalak, S. E. (2009). Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: simple chemistry meets complex physics?. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 48(1), 60–103. <https://doi.org/10.1002/anie.200802248>
- Viktor, F., Emese, B., Geza, J., & Istvan, A. (2016). Formulation aspects of nanopharmaceuticals and nanotechnology I Introduction, biopharmaceutical aspects. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 86(2), 43–52.
- Wang, J., & Shapira, P. (2009). Partnering with universities: a good choice for nanotechnology start-up firms? *Small Business Economics*, 38(2), 197–215. <https://doi.org/10.1007/s11187-009-9248-9>
- Wang, Y., Fan, Z., Shao, L., Kong, X., Hou, X., Tian, D., Sun, Y., Xiao, Y., & Yu, L. (2016). Nanobody-derived nanobiotechnology tool kits for diverse biomedical and biotechnology applications. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 3287–3303. <https://doi.org/10.2147/ijn.s107194>
- Wang, T., Zhang, X., Xu, Y., Xu, Y., Zhang, Y., & Zhang, K. (2022). Emerging nanobiotechnology-encoded relaxation tuning establishes new MRI modes to localize, monitor and predict diseases. *Journal of materials chemistry. B*, 10(37), 7361–7383. <https://doi.org/10.1039/d2tb00600f>
- Xian, H., Zhang, Y., Yu, C., & Wang, Y. (2023). Nanobiotechnology-Enabled mRNA Stabilization. *Pharmaceutics*, 15(2), 620. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020620>
- Yamada, Y., & Harashima, H. (2014). A method for screening mitochondrial fusogenic envelopes for use in mitochondrial drug delivery. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1141, 57–66. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0363-4_2
- Youssef, F. S., El-Banna, H. A., Elzorba, H. Y., & Galal, A. M. (2019). Application of some nanoparticles in the field of veterinary medicine. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7(1), 78–93. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1691379>
- Yu, S., Xiong, G., Zhao, S., Tang, Y., Tang, H., Wang, K., Liu, H., Lan, K., Bi, X., & Duan, S. (2020). Nanobodies targeting immune checkpoint molecules for tumor immunotherapy and immunoimaging (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 47(2), 444–454. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4817>
- Zhao, L., Liu, C., Xing, Y., He, J., O'Doherty, J., Huang, W., & Zhao, J. (2021). Development of a ^{99m}Tc-Labeled Single-Domain Antibody for SPECT/CT Assessment of HER2 Expression in Breast Cancer. *Molecular pharmaceutics*, 18(9), 3616–3622. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00569>
- Zielińska, A., Carreiró, F., Oliveira, A. M., Neves, A., Pires, B., Venkatesh, D. N., Durazzo, A., Lucarini, M., Eder, P., Silva, A. M., Santini, A., & Souto, E. B. (2020). Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. *Molecules*, 25(16), 3731. <https://doi.org/10.3390/molecules25163731>