

# АСПЕКТИ НА ПРИЦЕЛНА ТЕРАПИЯ С НАНОЧАСТИЦИ

Синем Ремзи<sup>1</sup>, Момчил Ламбев<sup>2</sup>, Мария Дангова<sup>2</sup>, Пламен Бекяров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студент, УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,  
Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна

## ASPECTS OF NANOPARTICLE-TARGETED THERAPY

Sinem Remzi<sup>1</sup>, Momchil Lambev<sup>2</sup>, Mariya Dangova<sup>2</sup>, Plamen Bekyarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

<sup>2</sup>TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Конвенционалните лекарствени форми често имат недостатъци - висока доза, ниска ефективност, токсичност и нежелани странични ефекти. Лекарстводоставящите системи (DDSs) се характеризират с модифицирано освобождаване и могат да преодолеят тези недостатъци.

Контролираното доставяне и освобождаване на лекарства в прицелните тъкани и органи е предизвикателство при редица заболявания. Използването на наноразмерни лекарстводоставящи системи осигурява многократно по-голяма повърхностна площ, повлиява скоростта на разтваряне, увеличава бионаличността в мястото на действие, води до понижаване на прилаганата доза от лекарствения продукт и до намаляване на нежеланите лекарствени реакции.

Терминът наночастици (NPs) се отнася за материали, чиито размер е в границите между 1 и 1000 nm. Свойството на наночастиците да проникват по-лесно в клетките в сравнение с останалите макромолекули ги прави подходящи носители при използването на лекарстводоставящи системи.

Пептидите привличат голям интерес в областта на биомедицината като нов материал, който може да прояви функционалности характерни за белтъците и висока степен на модулност в молекулния дизайн.

Според много изследователи комбинирането на пептиди с небιологични материали (например нискомолекулни съединения, метални хелати, полимери и хидрогели) е обещаващ подход за справяне с недостатъците им (ниската им метаболическа стабилност спрямо протеолиза в

### ABSTRACT

Conventional dosage forms often have disadvantages: high dose, low efficiency, toxicity, and unwanted side effects. Drug delivery systems (DDSs) are characterized by modified release and can overcome these drawbacks.

In many diseases, controlling the delivery and release of drugs to target tissues and organs is a challenge. The utilization of nano-sized drug-delivery systems provides a much larger surface area, affects the rate of dissolution, increases bioavailability at the site of action, and leads to a decrease in the administered dose of the medicinal product and a reduction of adverse drug reactions.

The term “nanoparticles” (NPs) refers to materials with a size between 1 and 1000 nm. Nanoparticles' ability to penetrate cells faster than other macromolecules makes them suitable carriers for drug delivery systems.

Peptides are attracting great interest in biomedicine as a new material that can exhibit functionalities characteristic of proteins and a high degree of modularity in molecular design.

According to many researchers, combining peptides with non-biological materials (e.g., low molecular weight compounds, metal chelates, polymers, and hydrogels) is a promising approach to overcome their drawbacks (their low metabolic stability to proteolysis in the gastrointestinal tract, low levels of absorption after oral administration, decreased penetration, and rapid excretion via the liver and kidneys). The potential of NPs to conjugate with them leads to improved functions and the manifestation of synergism. As a result, conjugates of peptides with nanoparticles represent a promising platform for use in biomedicine.

гастроинтестиналния тракт, ниски нива на абсорбция след перорален прием, намалена пентрация, бързо екскретиране през черен дроб и бърбреци). Потенциалът за конюгиране на NPs с тях обуславя подобряване във функциите и проява на синергизъм. В резултат конюгатите на пептиди с наночастици представляват обещаваща платформа за използване в биомедицината.

**Ключови думи:** прицелно доставяне, насочена терапия, наночастици, пептиди

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години се наблюдава значителна промяна в концепцията на конвенционалните лекарствени продукти. Науката се фокусира върху синтеза на молекули, чието действие е насочено към точно определени цели в клетките. Предвид фармакологичния профил и присъщи свойства на пептидите те представляват отлична отправна точка за дизайн на нови терапевтични средства (21).

Конвенционалните лекарствени форми често имат недостатъци - висока доза, ниска ефективност, токсичност и нежелани странични ефекти. Лекарстводоставящите системи (DDSs) се характеризират с модифицирано освобождаване и могат да преодолеят тези недостатъци. Те могат да осигурят повишена ефикасност, намалени токсичност и странични ефекти, прицелно доставяне до желано място в организма, по-удобен прием, ниска цена на лечението и повишен комплайънс (3).

Контролираното доставяне и освобождаване на лекарства в прицелните тъкани и органи е предизвикателство при редица заболявания. Използването на наноразмерни лекарстводоставящи системи осигурява многократно по-голяма повърхностна площ, повлиява скоростта на разтваряне, увеличава бионаличността в мястото на действие, води до понижаване на прилаганата доза от лекарствения продукт и до намаляване на нежеланите лекарствени реакции (21,69).

Приложението на нанотехнологии в медицината (наномедицина) е на преден план в иновациите в съвременното здравеопазване и представлява обещаващ подход за доставяне на лекарствени вещества (11,15,24,34). На тях се възлагат големи надежди за преодоляване на редица проблеми, свързани с конвенционалните лекарствени форми (70), при социалнозначими заболявания (21). Голям брой нанопроductи от първо

**Keywords:** *targeted delivery, targeted therapy, nanoparticles, peptides*

поколение са одобрени за употреба от FDA, а липозомални или полимерни наносистеми с лекарствени конюгати са в различни етапи на клинично и предклинично проучване (7,27,57,68). Въпреки множеството предимства в използването на наночастици в областта на лечението на рак, до момента са проведени малко предклинични тестове на нанолекарства, които са използвани за лечение на други заболявания, например на сърдечносъдовата система (5,13,19,33,34).

Освен това продуктите на наномедицината дават възможност за целево насочване и многофункционалност на лекарствата (21).

## НАНОЧАСТИЦИТЕ КАТО ЛЕКАРСТВОДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ

Терминът наночастици (NPs) се отнася за материали, чийто размер е в границите между 1 и 1000 nm (4). Наночастиците, които се използват за носители на лекарствени молекули, обикновено са с размери около 100 nm, поне в едно измерение. Те могат да бъдат получени от различни материали - полимери (естествени или синтетични), липиди или метали. Свойството на наночастиците да проникват по-лесно в клетките, в сравнение с останалите макромолекули, ги прави подходящи носители при използването на лекарстводоставящи системи (48).

За изготвянето на DDS е необходимо да се съобразят (i) физиологичните характеристики на органа или тъканите, в които ще действа активното вещество, (ii) механизмът на абсорбция и метаболитният път на лекарственото вещество, (iii) физикохимичните характеристики и видът на лекарствената форма и (iv) възможностите за повишаване на бионаличността и терапевтичната активност чрез използването на стабилна и ефективна лекарствена форма. NPs могат (i) да предпазят лекарството от неблагоприятната биологична среда, (ii) да повлияят неговата разтворимост, (iii) да повишат неговия пермеабилитет

тет през биологични мембрани, (iv) да осигурят прицелна доставка на биологичноактивни субстанции, (v) да позволят прилагането на по-ниски дози, (vi) да постигнат оптимална бионаличност, (vii) да понижат страничните и да избегнат токсичните ефекти. Всичко това ще подобри комплайънса (3).

Въз основа на голямата активна повърхност, в сравнение с малкия им размер, наночастиците не само служат като отлични носители на терапевтични молекули. В зависимост от състава те могат да притежават характеристики, които позволяват използването им с цел диагностика или лечение (21).

### **НАЧИНИ ЗА НАСОЧВАНЕ НА НАНОЧАСТИЦИТЕ**

Доставянето на NPs до таргетните клетки може да стане чрез пасивно или активно насочване. Пасивното насочване използва патофизиологичните особености на туморните клетки - пропускливостта на туморните кръвоносни съдове, слабия лимфен дренаж и взаимодействията в туморната микросреда. Ефектът на повишен пермеабилитет и задържане (EPR), патофизиологичен феномен характерен за кръвоносни съдове на солидните тумори (59), позволява наночастиците да се задържат и натрупват около прицелните клетки (17). Недостатък на този подход е ниската му селективност към целевата тъкан поради проявата на EPR ефект от страна на здрави клетки - панкреасни, хепатоцелуларни и др.

Освен това тъканите на солидните тумори са хетерогенни и се състоят от различни видове клетки - ракови, мезенхимни, ендovasкуларни и имунни (12,16,67). Тези характеристики затрудняват пасивното насочване при NPs до туморните клетки.

Способността на NPs да навлизат в раковите клетки независимо от EPR се подобрява при прилагането на подхода на активно насочване, чийто механизъм се осъществява посредством насочващи лиганди, които разпознават по специфичен начин туморните клетки (6). Освен това се повлиява и способността на NPs да преминават през физиологичните бариери - стомашно-чревна мукоза (47), кръвно-мозъчна бариера (10) и др.

Изборът на подходящ насочващ лиганд е от критично значение за постигане на ефективен резултат. Като такива могат да се използват антитела, пептиди, нуклеинови киселини, захари и др. (36). В миналото антителата са били широко използвани за насочване на нанолекарства поради тяхната специфичност и достъпност (2). Въпреки това редица проблеми ограничават при-

ложението им в клиничната практика. Големият им размер възпрепятства повърхностното им свързване с таргетните клетки, имуногенните им свойства водят до високи клирънсови нива, а чувствителността им към факторите на околната среда - рН, температура и др., са причина за лесното им разграждане (20,42,56).

За разлика от антителата пептидите преодоляват всички тези предизвикателства, което ги прави надеждни за неопластичната таргетна терапия. Освен това техният синтез е по-лесен и по-евтин в сравнение с процеса на производство на антитела (61).

### **ПРИЛОЖЕНИЕ НА НАНОЧАСТИЦИТЕ ПРИ НАСОЧЕНА ТЕРАПИЯ**

Натрупаните научни данни, свързани с патоанатомията, патофизиологичните характеристики, биологичния и химичен състав на туморите, засиленият интерес към приложението на различни материали, включително полимери, липидни и неорганични носители, полимерни хидрогели и др., са причина за все по-широкото навлизане в практиката на системи, които доставят химиотерапевтици до туморите (25,26,28,38,51-53,58,66).

Високите нива на селективно натрупване в туморите и активното навлизане в клетката повишават ефикасността на лечението и избягват токсичността върху нормалните клетки (44,64). Конюгирането на наноносители, с молекули на химиотерапевтици, и такива, които се свързват със свръх експресирани антигени, представлява подход за улесняване на процеса на активно насочване. В антинеопластичната прицелна терапия значително място заемат лекарстводоставящи системи (мицели, липозоми и полимерни наночастици). Те могат да спомогнат за ускоряване на доставянето до мястото на действие, по-продължителния престой в организма и редуциране на лекарствоиндуцираните странични ефекти. Освен това лекарството се предпазва от бързото разтваряне или клирънс. По този начин се повишава концентрацията му в прицелните тъкани и се намалява неговата доза за прием. Лекарствените вещества могат да бъдат прикрепени по повърхността на наночастиците или да бъдат скрити във вътрешността ѝ.

Използването на носители подпомага транспорта на пептиди и белтъци, като ги защитава от околната среда, запазва тяхната стабилност и намалява имунния отговор. Този подход често подобрява ензимната активност и биосъвместимост и осигурява активен транспорт до желаното място. Примери за такива носители са липозо-

ми, мицели, полимерни наночастици и наночастици от неорганични материали. Според последни проучвания най-ефективните носители са конюгатите, в които могат да се включат няколко молекули например лекарства и сигнални молекули. В такива конюгати обикновено протеинът няма терапевтично действие, а се използва свойството му да разпознава мишената (48).

#### **ПРИЦЕЛНО ДОСТАВЯНЕ НА НАНОЧАСТИЦИ С ПОМОЩТА НА ПЕПТИДИ**

Пептидите привличат голям интерес в областта на биомедицината като материал, който може да прояви функционалности характерни за белтъците и висока степен на модулност в молекулярния дизайн (31,49,54,55).

Според много изследователи комбинирането на пептиди с небиологични материали (например нискомолекулни съединения, метални хелати, полимери и хидрогели) е обещаващ подход за справяне с недостатъците им (ниската им метаболитна стабилност спрямо протеолиза в гастроинтестиналния тракт, ниски нива на абсорбция след перорален прием, намалена пенетрация, бързо екскретиране през черен дроб и бъбреци) (9,50,62). Потенциалът за конюгиране на NPs с тях обуславя подобряване във функциите и проява на синергизъм. В резултат конюгатите на пептиди с наночастици (peptide-nanoparticles conjugates - PNCs) представляват обещаваща платформа за използване в биомедицината.

Пептидите могат да осигурят селективност на лекарстводоставящите системи и по този начин да гарантират подобрени свойства при лечение на рак и заболявания на мозъка (35).

Способността на наночастиците да защитават терапевтичните агенти от околната среда повишава техния плазмен полуживот. По тази причина изследователите конюгираат различни насочващи пептиди с NPs, с цел да получат по-ефикасни и адаптивни лекарстводоставящи системи.

PNC базираният подход показва редица успешни примери, които постигат ефикасно насочване до увредените клетки и преминаване през физиологични бариери. Въпреки това съществуват много предизвикателства, които трябва да бъдат преодоленни за широкото разпространение на този подход. Такива са имуногенността и дългосрочната токсичност. Въпреки тях PNC подходът представлява обещаващ метод за лекарствено доставяне.

Едно от специфичните приложения на пептидното насочване е достигането до ядрата на клетките. Процесът е затруднен поради множеството бариери, които трябва да бъдат преодоленни въ-

тре в клетката, както и достигането до правилната клетка (65).

Друго интересно приложение на PNCs включва трансдермално доставяне за лечение на меланом. Главната бариера, която го възпрепятства, е най-външният слой на кожата - stratum corneum. Ни и сътр. създават система базирана на наночастици със злато, в която са включени и ТАТ пептиди с включена в тях плазмидна ДНК (41). Техните резултати потвърждават, че ТАТ пептидите подобряват навлизането в кожата на NPs за ефективно топологично доставяне (43).

NPs с пептиди спомагат за преодоляването на кръвно-мозъчната бариера (КМБ), която е основно препятствие за ефективното доставяне на фармацевтични агенти до мозъка (46). Например Georgieva и сътр. използват G23 пептид-конюгирани полимерзоми за доставяне на лекарствени вещества през КМБ както *in vitro*, така и *in vivo* (14,22).

При туморните клетки се наблюдава свръхекспресия на някои интегрини. Този вид рецептори имат важна роля за растежа, метастазирането (18), туморната ангиогенеза (29) и дори устойчивостта на клетките на конвенционалната ракова терапия (37,61,63).

Arg-Gly-Asp (RGD) пептидът е типичен пример за свързващ мотив, който участва във взаимодействията между белтъците от екстрацелуларния матрикс (ECM) и интегрините (40). След откриването му през 1984 г. (45) той придобива популярност при изследвания на интегрин насочени пептиди, които се използват за диагностика и лечение при ракови заболявания (8). Наночастиците, модифицирани с интегрин насочени пептиди, проявяват не само висок афинитет към туморните клетки, но също и потенциална ефикасност за потискане развитието на рака (1,60,61).

Чрез модифициране с интегрин насочени лиганди по тяхната повърхност NPs могат да се насочат специфично към ракови клетки. Както бе описано по-горе, RGD мотивът е първият открит и най-широко използван интегрин насочен лиганд (45) и може да бъде разпознат от интегрини, които имат важна роля за развитието и метастазирането на рака, в това число  $\alpha\beta3$ ,  $\alpha\beta5$ ,  $\alpha\beta6$ ,  $\alpha\beta8$  и  $\alpha5\beta1$  (40,61).

Maltsev et al. трансформират RGD в ензимно стабилен циклически пептид, притежаващ субнаномоларен свързващ афинитет към  $\alpha\beta6$  интегринов рецептор (30), в резултат на което новополучената молекула може да бъде използвана за интраоперативно цитологично изследване при лечение на пациенти с рак на главата и врата

(39). Cilengitide (Merck, Germany), N-метилян cRGDfV [c(RGDfNMeVal)], е много potentен антагонист на редица интегрини (32). В сравнение с други съединения Cilengitide показва по-висок афинитет за свързване към този вид рецептори (23,61).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конвенционалната терапия има редица недостатъци, които могат да бъдат преодолени с помощта на наночастиците. Освен това иновативните подходи, използвани за създаване на лекарствени форми, включват и конюгирането на насочващи молекули по повърхността на наночастиците, което от своя страна представлява подход за насочване на терапевтичните молекули към прицелното място.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ali MRK, Wu Y, Tang Y, Xiao H, Chen K, et al. 2017. Targeting cancer cell integrins using gold nanorods in photothermal therapy inhibits migration through affecting cytoskeletal proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(28):E5655–63
2. Allen TM. 2002. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2(10):750–63
3. Andonova V. 2017. Synthetic Polymer-Based Nanoparticles: Intelligent Drug Delivery Systems. In *Acrylic Polymers in Healthcare*, ed BSR Reddy. InTech
4. Barry JN, Vertegel AA. 2013. NANOMATERIALS FOR PROTEIN-MEDIATED THERAPY AND DELIVERY. *Nano LIFE*. 03(04):1343001
5. Behera SS, Pramanik K, Nayak MK. 2015. Recent Advancement in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Conventional Therapy to Nanotechnology. *Curr Pharm Des*. 21(30):4479–97
6. Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. 2014. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev*. 66:2–25
7. Blanco E, Shen H, Ferrari M. 2015. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol*. 33(9):941–51
8. Boohaker RJ, Lee MW, Vishnubhotla P, Perez JM, Khaled AR. 2012. The use of therapeutic peptides to target and to kill cancer cells. *Curr Med Chem*. 19(22):3794–3804
9. Bruno BJ, Miller GD, Lim CS. 2013. Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. *Therapeutic Delivery*. 4(11):1443–67
10. Cheng Y, Morshed RA, Auffinger B, Tobias AL, Lesniak MS. 2014. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 66:42–57
11. Davis ME, Zuckerman JE, Choi CHJ, Seligson D, Tolcher A, et al. 2010. Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles. *Nature*. 464(7291):1067–70
12. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. 2010. Tumors as Organs: Complex Tissues that Interface with the Entire Organism. *Developmental Cell*. 18(6):884–901
13. Evans CW, Iyer KS, Hool LC. 2016. The potential for nanotechnology to improve delivery of therapy to the acute ischemic heart. *Nanomedicine (Lond)*. 11(7):817–32
14. Georgieva JV, Brinkhuis RP, Stojanov K, Weijers CAGM, Zuillhof H, et al. 2012. Peptide-mediated blood-brain barrier transport of polymersomes. *Angew Chem Int Ed Engl*. 51(33):8339–42
15. Giardiello M, Liptrott NJ, McDonald TO, Moss D, Siccardi M, et al. 2016. Accelerated oral nanomedicine discovery from miniaturized screening to clinical production exemplified by paediatric HIV nanotherapies. *Nat Commun*. 7(1):13184
16. Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, Trubetskoy V, Torchilin V, Langer R. 1994. Biodegradable Long-Circulating Polymeric Nanospheres. *Science*. 263(5153):1600–1603
17. Greish K. 2010. Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect for Anticancer Nanomedicine Drug Targeting. In *Cancer Nanotechnology*, ed SR Grobmyer, BM Moudgil. 624:25–37. Totowa, NJ: Humana Press
18. Hamidi H, Ivaska J. 2018. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 18(9):533–48
19. Ho YT, Poinard B, Kah JCY. 2016. Nanoparticle drug delivery systems and their use in cardiac tissue therapy. *Nanomedicine (Lond)*. 11(6):693–714
20. Hwang WYK, Foote J. 2005. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 36(1):3–10
21. Ivanova S, Mihaylova S, Tsvetkova A. 2021. Methods To Enhance The Metabolic Stability Of Peptide Drugs. *vmf*. 10(2):371
22. Jeong W, Bu J, Kubiawicz LJ, Chen SS, Kim Y, Hong S. 2018. Peptide-nanoparticle conjugates: a next generation of diagnostic and therapeutic platforms? *Nano Convergence*. 5(1):38
23. Kapp TG, Rechenmacher F, Neubauer S, Maltsev OV, Cavalcanti-Adam EA, et al. 2017. A Comprehensive Evaluation of the Activity and Selectivity Profile of Ligands for RGD-binding Integrins. *Sci Rep*. 7:39805

24. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. 2010. Nanomedicine. *N Engl J Med.* 363(25):2434–43
25. Kim SK, Huang L. 2012. Nanoparticle delivery of a peptide targeting EGFR signaling. *J Control Release.* 157(2):279–86
26. Kraft JC, Freeling JP, Wang Z, Ho RJY. 2014. Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems. *J Pharm Sci.* 103(1):29–52
27. Kuai R, Ochyl LJ, Bahjat KS, Schwendeman A, Moon JJ. 2017. Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy. *Nat Mater.* 16(4):489–96
28. Leite EA, Souza CM, Carvalho-Júnior AD, Coelho LGV, Lana AMQ, et al. 2012. Encapsulation of cisplatin in long-circulating and pH-sensitive liposomes improves its antitumor effect and reduces acute toxicity. *Int J Nanomedicine.* 7:5259–69
29. Mahabeleshwar GH, Feng W, Reddy K, Plow EF, Byzova TV. 2007. Mechanisms of integrin-vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis. *Circ Res.* 101(6):570–80
30. Maltsev OV, Marelli UK, Kapp TG, Di Leva FS, Di Maro S, et al. 2016. Stable Peptides Instead of Stapled Peptides: Highly Potent  $\alpha\beta 6$ -Selective Integrin Ligands. *Angew Chem Int Ed Engl.* 55(4):1535–39
31. Marasco D, Perretta G, Sabatella M, Ruvo M. 2008. Past and future perspectives of synthetic peptide libraries. *Curr Protein Pept Sci.* 9(5):447–67
32. Mas-Moruno C, Rechenmacher F, Kessler H. 2010. Cilengitide: The First Anti-Angiogenic Small Molecule Drug Candidate. Design, Synthesis and Clinical Evaluation. *ACAMC.* 10(10):753–68
33. Mendis S, Davis S, Norrving B. 2015. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke.* 46(5):e121-122
34. Miragoli M, Ceriotti P, Iafisco M, Vacchiano M, Salvarani N, et al. 2018. Inhalation of peptide-loaded nanoparticles improves heart failure. *Sci Transl. Med.* 10(424):eaan6205
35. Modi DA, Sunoqot S, Bugno J, Lantvit DD, Hong S, Burdette JE. 2014. Targeting of follicle stimulating hormone peptide-conjugated dendrimers to ovarian cancer cells. *Nanoscale.* 6(5):2812–20
36. Muhamad N, Plengsuriyakarn T, Na-Bangchang K. 2018. Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: a systematic review. *Int J Nanomedicine.* 13:3921–35
37. Nam J-M, Onodera Y, Bissell MJ, Park CC. 2010. Breast cancer cells in three-dimensional culture display an enhanced radioresponse after coordinate targeting of integrin  $\alpha 5\beta 1$  and fibronectin. *Cancer Res.* 70(13):5238–48
38. Nevozhay D, Kańska U, Budzyńska R, Boratyński J. 2007. Current status of research on conjugates and related drug delivery systems in the treatment of cancer and other diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 61:350–60
39. Nieberler M, Reuning U, Kessler H, Reichart F, Weirich G, Wolff K-D. 2018. Fluorescence imaging of invasive head and neck carcinoma cells with integrin  $\alpha\beta 6$ -targeting RGD-peptides: an approach to a fluorescence-assisted intraoperative cytological assessment of bony resection margins. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 56(10):972–78
40. Nieberler M, Reuning U, Reichart F, Notni J, Wester H-J, et al. 2017. Exploring the Role of RGD-Recognizing Integrins in Cancer. *Cancers.* 9(12):116
41. Niu J, Chu Y, Huang Y-F, Chong Y-S, Jiang Z-H, et al. 2017. Transdermal Gene Delivery by Functional Peptide-Conjugated Cationic Gold Nanoparticle Reverses the Progression and Metastasis of Cutaneous Melanoma. *ACS Appl Mater Interfaces.* 9(11):9388–9401
42. Nowak C, K Cheung J, M Dellatore S, Katiyar A, Bhat R, et al. 2017. Forced degradation of recombinant monoclonal antibodies: A practical guide. *MAbs.* 9(8):1217–30
43. Patlolla RR, Desai PR, Belay K, Singh MS. 2010. Translocation of cell penetrating peptide engrafted nanoparticles across skin layers. *Biomaterials.* 31(21):5598–5607
44. Piaggio F, Kondylis V, Pastorino F, Di Paolo D, Perri P, et al. 2016. A novel liposomal Clodronate depletes tumor-associated macrophages in primary and metastatic melanoma: Anti-angiogenic and anti-tumor effects. *Journal of Controlled Release.* 223:165–77
45. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. 1984. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature.* 309(5963):30–33
46. Poellmann MJ, Bu J, Hong S. 2018. Would antioxidant-loaded nanoparticles present an effective treatment for ischemic stroke? *Nanomedicine (Lond).* 13(18):2327–40
47. Pridgen EM, Alexis F, Kuo TT, Levy-Nissenbaum E, Karnik R, et al. 2013. Transepithelial transport of Fc-targeted nanoparticles by the neonatal fc receptor for oral delivery. *Sci Transl Med.* 5(213):213ra167
48. Pudlarz A, Szemraj J. 2018. Nanoparticles as carriers of proteins, peptides and other therapeutic molecules. *Open Life Sciences.* 13(1):285–98

49. Ryvkin A, Ashkenazy H, Weiss-Ottolenghi Y, Piller C, Pupko T, Gershoni JM. 2018. Phage display peptide libraries: deviations from randomness and correctives. *Nucleic Acids Research*. 46(9):e52–e52
50. Shu JY, Panganiban B, Xu T. 2013. Peptide-polymer conjugates: from fundamental science to application. *Annu Rev Phys Chem*. 64:631–57
51. Suntres ZE. 2011. Liposomal Antioxidants for Protection against Oxidant-Induced Damage. *J Toxicol*. 2011:152474
52. Suri SS, Fenniri H, Singh B. 2007. Nanotechnology-based drug delivery systems. *J Occup Med Toxicol*. 2(1):16
53. Vaishya R, Khurana V, Patel S, Mitra AK. 2015. Long-term delivery of protein therapeutics. *Expert Opin Drug Deliv*. 12(3):415–40
54. Vanhee P, van der Sloot AM, Verschuere E, Serrano L, Rousseau F, Schymkowitz J. 2011. Computational design of peptide ligands. *Trends Biotechnol*. 29(5):231–39
55. Wang S-H, Yu J. 2018. Structure-based design for binding peptides in anti-cancer therapy. *Biomaterials*. 156:1–15
56. Wang Y, Dossey AM, Froude JW, Lubitz S, Tzur D, et al. 2008. PSA fluoroimmunoassays using anti-PSA ScFv and quantum-dot conjugates. *Nanomedicine (Lond)*. 3(4):475–83
57. Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. 2014. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *Int J Nanomedicine*. 9:4357–73
58. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. 2012. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep*. 64(5):1020–37
59. Wu J. 2021. The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect: The Significance of the Concept and Methods to Enhance Its Application. *JPM*. 11(8):771
60. Wu P-H, Onodera Y, Ichikawa Y, Rankin E, Giaccia A, et al. 2017. Targeting integrins with RGD-conjugated gold nanoparticles in radiotherapy decreases the invasive activity of breast cancer cells. *IJN*. Volume 12:5069–85
61. Wu P-H, Opadele AE, Onodera Y, Nam J-M. 2019. Targeting Integrins in Cancer Nanomedicine: Applications in Cancer Diagnosis and Therapy. *Cancers*. 11(11):1783
62. Xiao Y, Reis LA, Feric N, Knee EJ, Gu J, et al. 2016. Diabetic wound regeneration using peptide-modified hydrogels to target re-epithelialization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113(40):E5792–5801
63. Xu Z, Zou L, Ma G, Wu X, Huang F, et al. 2017. Integrin  $\beta 1$  is a critical effector in promoting metastasis and chemo-resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res*. 7(3):531–42
64. Yamada Y, Akita H, Kamiya H, Kogure K, Yamamoto T, et al. 2008. MITO-Porter: A liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria via membrane fusion. *Biochim Biophys Acta*. 1778(2):423–32
65. Yang NJ, Hinner MJ. 2015. Getting Across the Cell Membrane: An Overview for Small Molecules, Peptides, and Proteins. In *Site-Specific Protein Labeling*, ed A Gautier, MJ Hinner. 1266:29–53. New York, NY: Springer New York
66. Yu M, Wu J, Shi J, Farokhzad OC. 2016. Nanotechnology for protein delivery: Overview and perspectives. *Journal of Controlled Release*. 240:24–37
67. Zhang Y-N, Poon W, Tavares AJ, McGilvray ID, Chan WCW. 2016. Nanoparticle–liver interactions: Cellular uptake and hepatobiliary elimination. *Journal of Controlled Release*. 240:332–48
68. Zhao Y, Fay F, Hak S, Manuel Perez-Aguilar J, Sanchez-Gaytan BL, et al. 2016. Augmenting drug-carrier compatibility improves tumour nanotherapy efficacy. *Nat Commun*. 7:11221
69. Андонова В. 2018. Получаване на полимерни наноразмерни лекарстводоставящи системи. Медицински университет - Варна. 131 pp.
70. Попова Т, Войчева Х, Цанков Б, Ламбов Н. 2020. Приложение на мезопорестите силикатни материали във фармацията и медицината - възможности и перспективи.

**Адрес за кореспонденция:**

Момчил Ламбев

Медицински колеж

бул. „Цар Освободител“ 84

Варна, 9000

e-mail: momchil.lambev@mu-varna.bg