

Peranan Nanopartikel Dalam Penatalaksanaan Kanker di Era *Targeting Therapy*

I GUSTI AYU ARTINI

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Diterima 3 Juli 2013; Direview 19 Juli 2013; Disetujui 25 Juli 2013

ABSTRACT

To date, cancer has become one of major health problems in many countries worldwide and is the second cause of death in the world. Nanoparticle has been widely used for increasing drug bioavailability and distribution, as well as improving drug targeting and release, therefore would increasing drug's efficacy and minimizing side effects. Nanoparticles are biological and synthetical materials with dimension of less than 1 μm . Nanoparticles have been developed as drug-delivery vehicle (carrier), as well as contrast agent (imaging), diagnostic device, platform for theranostic agents, antioxydant, in vivo tumor targeting with high specificity and affinity, and probe for preclinical research on disease molecular. Many problems might occur due to nanoparticle usage such as surface opsonisation, uptake and retention in RES organs (hepar, lien), difficulty on targeting and penetration and risk of toxicity.

Keywords: nanoparticle, targeting, drug-delivery vehicle

ABSTRAK

Hingga saat ini kanker masih menjadi masalah kesehatan di berbagai negara di dunia dan merupakan penyebab kematian kedua di dunia. Pemanfaatan nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi obat, serta memperbaiki *targeting* dan *release* obat ke sel tumor, sehingga diharapkan dapat meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Nanopartikel merupakan semua bentuk material biologis dan sintetik yang dimensinya < 1 μm . Nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker dikembangkan sebagai *drug-delivery vehicle (carrier)*, *contrast agent (imaging)*, *diagnostic device*, *platform* untuk *theranostic agents*, antioksidan, *in vivo tumor targeting* dengan spesifisitas dan afinitas yang tinggi, serta sebagai *probe* pada riset preklinik untuk studi molekuler penyakit. Berbagai permasalahan yang mungkin timbul dalam penggunaan nanopartikel adalah opsonisasi permukaan nanopartikel, *uptake* dan retensi nanopartikel di organ RES (hepar, lien), kesulitan *targeting* dan penetrasi pada tumor, serta toksisitas nanopartikel.

Kata kunci: nanopartikel, targeting, drug-delivery vehicle

KORESPONDENSI:

Dr. I Gusti Ayu Artini, Sp FK
Bagian Farmakologi
FK Udayana Bali
Email:
lga_artini@yahoo.com

PENDAHULUAN

Hingga saat ini, kanker masih menjadi masalah kesehatan di berbagai negara di dunia dan merupakan penyebab kematian kedua di dunia. Kejadian kanker di dunia pada 2008 dilaporkan mencapai 12,7 juta atau sekitar 188 kasus per 100.000 penduduk. Kematian akibat kanker sepanjang 2008 dilaporkan sebesar 7,6 juta di dunia atau sekitar 14% dari semua kematian di dunia.¹

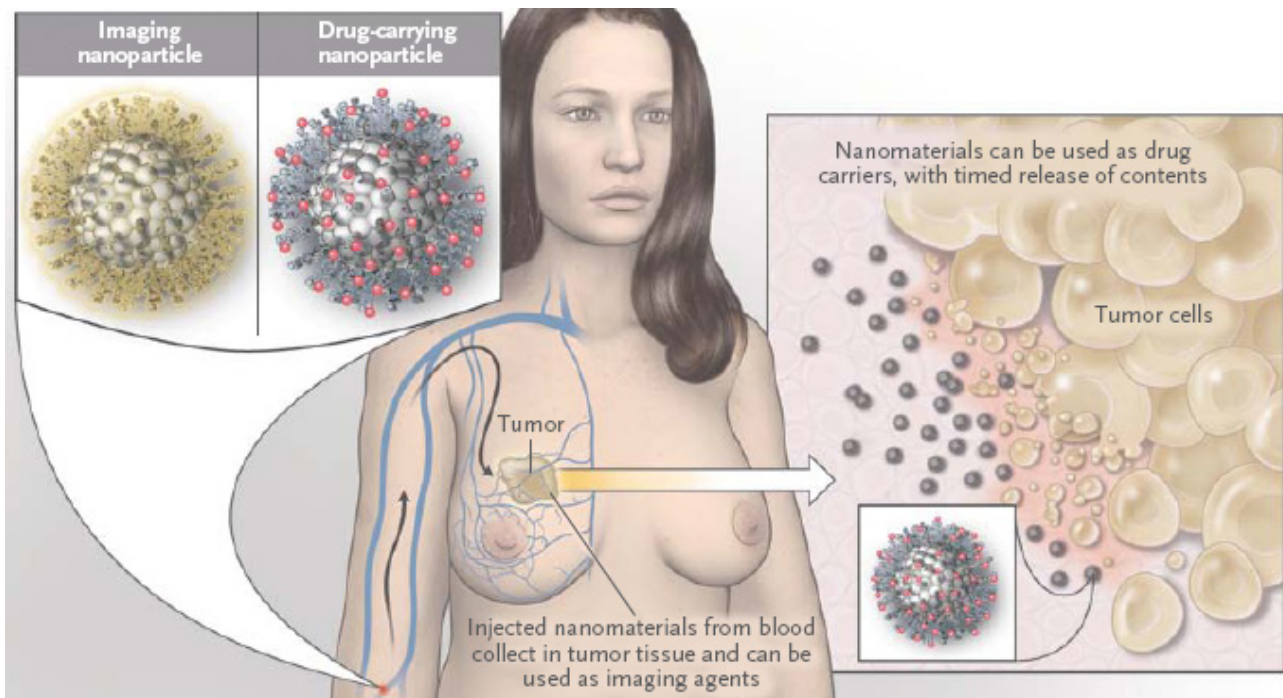
Hingga saat ini pun telah banyak modalitas terapi dikembangkan untuk pengobatan kanker, antara lain dengan obat-obat kemoterapi yang bersifat konvensional (seperti *cyclophosphamide*, *methotrexate*, *doxorubicin*, *fluorouracil*). Beberapa permasalahan muncul dalam penggunaan kemoterapi konvensional, antara lain distribusi yang tidak sesuai, adanya efek pada jaringan normal, dan metabolisme obat yang relatif cepat sebelum mencapai lokasi tumor.² Salah satu metode yang dikembangkan dalam upaya mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan pendekatan *nanomedicine* untuk menargetkan obat ke tumor secara spesifik.^{2,3}

Pemanfaatan nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi obat, memperbaiki *targeting* dan *release* obat ke sel tumor, sehingga diharapkan dapat meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Pemanfaatan nanopartikel juga memungkinkan deteksi dan terapi kanker lebih dini dengan cara non-invasif.^{2,4,5,6} Melalui tulisan ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai pemanfaatan nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker, khususnya dalam upaya mengatasi permasalahan yang timbul pada penggunaan kemoterapi konvensional.

Nanopartikel

National Cancer Institute mendefinisikan nanopartikel sebagai semua bentuk material biologis dan sintetik dengan dimensi < 1 µm. Nanopartikel sering disebut pula *nanocarrier*, *nanomaterial*, atau *nanosomes*.⁷ Nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker dikembangkan sebagai *drug-delivery vehicle (carrier)*, *contrast agent (imaging)*, *diagnostic device*, *platform* untuk *theranostic agents* (agent yang berfungsi sebagai alat diagnosis dan terapi), antioksidan (mampu bereaksi dengan radikal bebas di jaringan), *in vivo tumor targeting* dengan spesifisitas dan afinitas yang tinggi, serta *probe* pada riset preklinik untuk studi molekuler penyakit (Gambar 1).^{2,4,8,9} Berbagai permasalahan yang mungkin timbul dalam penggunaan nanopartikel adalah opsonisasi permukaan nanopartikel, *uptake* dan retensi nanopartikel di organ Retikulo Endotelial System (RES) (hepar, lien), kesulitan *targeting* dan penetrasi pada tumor, serta toksisitas nanopartikel, khususnya yang bersifat *nonbiodegradable*.^{4,6,9,10}

Nanopartikel berbeda dari material makroskopik dan atom karena memiliki rasio area permukaan per volume yang tinggi; dapat diatur properti biologis, optik, elektronik, dan magnetiknya; serta dapat didesain ukuran, bentuk, komposisi kimia, karakteristik kimia permukaan dan kepadatan



Gambar 1: Aplikasi nanopartikel sebagai *drug-delivery vehicle* dan *imaging agent* ⁴

strukturnya.⁴ Nanopartikel dapat tersusun dari atom logam, nonlogam (organik), atau campuran. Struktur nanopartikel sangat bervariasi, antara lain dapat berupa *nanorod*, *nanotube*, *nanoshell*, *quantum dot*, *liposome*, *polymer*, *dendrimer*, dan *micelle*.^{4,10-13}

Umumnya nanopartikel bersifat hidrofobik dan permukaan nanopartikel sering dilapisi oleh suatu polimer atau molekul *biorecognition* untuk meningkatkan biokompatibilitas dan untuk mengarahkan molekul biologis secara selektif.^{4,10} Konjugasi dengan *ligand*, baik yang berbentuk molekul kecil, peptida ataupun antibodi monoklonal, akan mengarahkan nanopartikel ke lokasi tertentu dengan spesifisitas dan afinitas tinggi. Pegilasi nanopartikel menggunakan *Polyethylene Glycol* (PEG) dapat memperbaiki stabilitas *in vivo*, mencegah melekatnya protein opsonin pada permukaan nanopartikel, meningkatkan waktu paruh, memperlambat metabolisme dan mengurangi klirens RES, serta meningkatkan akumulasi di lokasi tumor sehingga aktivitas antitumor pun meningkat. Nanopartikel yang bersifat netral atau negatif terbukti efektif membawa oligonukleotida, siRNA, dan obat kemoterapi.^{4,7,9}

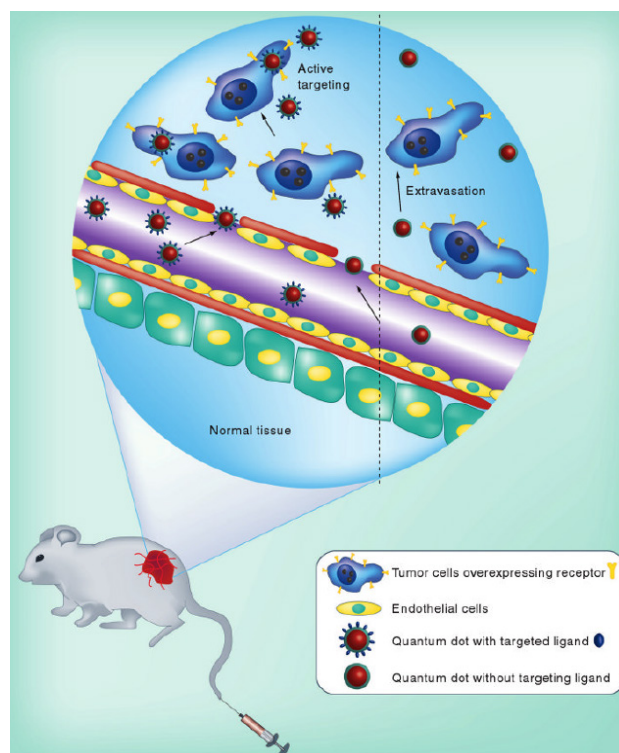
Sifat hidrofobik nanopartikel menyebabkan nanopartikel tidak membentuk suspensi yang stabil dalam media akueus. Oleh karena itu, upaya menstabilkannya adalah dengan menggunakan surfaktan, gugus fungsional, atau dilapisi polimer. Nanopartikel emas (AuNP) sering dikonjugasikan dengan gugus sitrat untuk mencapai stabilitas. *Multiwalled carbon nanotube* (MWNT) distabilisasi melalui proses pemecahan ikatan rangkap secara selektif melalui oksidasi.¹⁰

Mekanisme Targeting Nanopartikel

Aplikasi obat antikanker bersama dengan nanopartikel sebagai *carrier* menghasilkan peningkatan *payload* (distribusi) obat ke tumor karena area permukaan yang relatif luas. Pada nanopartikel organik, dengan inti yang kosong atau berpori memungkinkan enkapsulasi ratusan molekul obat dalam satu partikel *carrier*. Bila partikel *carrier* mengalami degradasi, molekul obat akan dilepaskan dan kecepatannya dapat dikontrol sesuai komposisi polimer.⁴

Nanopartikel dapat ditargetkan ke lokasi tumor melalui mekanisme *targeting* aktif dan pasif (Gambar 2). Pada tipe pasif, nanopartikel yang masuk ke sirkulasi akan terakumulasi di lokasi tumor akibat peningkatan permeabilitas (yang memungkinkan

ekstravasasi nanopartikel dari darah ke jaringan tumor) dan efek retensi.^{4,9} Sedangkan pada tipe aktif umumnya digunakan molekul *ligand* seperti antibodi dan peptida untuk mengenali antigen tumor yang spesifik. Nanopartikel ukuran 10-100 nm tidak difiltrasi ginjal sehingga akumulasi di tumor akan terjadi dalam waktu lama.⁹

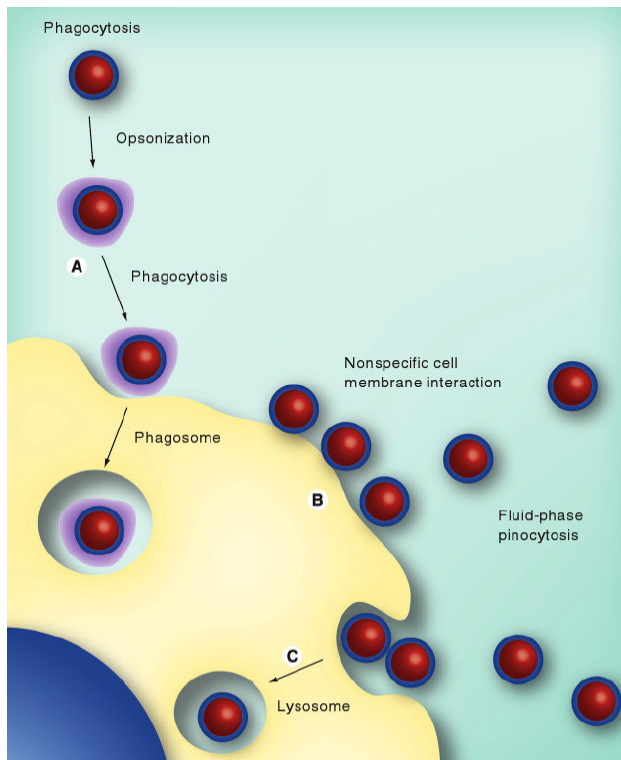


Gambar 2: Targeting aktif dan pasif nanoparticle-encapsulated drug ke lokasi tumor⁹

Nanopartikel Dan Sistem Imun

Seperti halnya bahan asing lain, nanopartikel yang masuk ke dalam tubuh akan merangsang respons imun yang dapat menimbulkan permasalahan dalam penggunaannya, antara lain opsonisasi permukaan nanopartikel dan *uptake* serta retensi nanopartikel di organ RES (hepar, lien). Opsonisasi merupakan suatu proses di mana organisme atau partikel asing dilapisi oleh suatu protein nonspesifik sehingga lebih mudah dikenali oleh sel fagosit (monosit, makrofag, neutrofil, dan dendritik). Bila hal ini terjadi pada nanopartikel maka akan terjadi endositosis dan eliminasi nanopartikel dari sirkulasi (Gambar 3). Properti permukaan, muatan, dan hidrofobisitas menentukan opsonisasi nanopartikel. Fagositosis dapat terjadi bila sel fagosit menempel pada nanopartikel melalui *surface-bound protein*.

Tanpa adanya *surface-bound* atau *adsorbed opsonin protein*, sel fagosit tidak akan dapat berikatan atau mengenali nanopartikel. Umumnya partikel bermuatan netral memiliki kecepatan opsonisasi lebih rendah. Salah satu upaya yang dilakukan untuk mengurangi opsonisasi adalah penggunaan *surface adsorbed* atau *grafted shielding group* seperti polisakarida (dextran) dan *polyethylene glycol* (PEG) untuk memblokir ikatan hidrofobik serta elektrostatis.⁹



Gambar 3: Gambar interaksi nanopartikel dengan sel imun di darah⁹

Permasalahan lain pada penggunaan nanopartikel adalah *uptake* dan retensi nanopartikel di *reticuloendothelial system* (RES). Nanopartikel di-*uptake* oleh hepar, lien atau RES lain tergantung pada ukuran dan karakteristik permukaan. Partikel dengan permukaan yang lebih hidrofobik akan lebih mudah di-*uptake* (umumnya oleh hepar, kemudian diikuti oleh lien dan paru). Modifikasi permukaan dengan PEG, selain menurunkan opsonisasi, juga mengurangi *uptake* dan klirens oleh RES sehingga memperpanjang waktu edar di sirkulasi dan memperbaiki profil farmakokinetiknya. *Uptake* RES juga dapat dikurangi dengan mengurangi ukuran partikel.^{9,14}

Peranan Nanopartikel Dalam Terapi Kanker

Berbagai studi telah dilakukan untuk menguji potensi nanopartikel dalam terapi kanker, baik pada tahap preklinik maupun klinik. Karakteristik pelepasan obat, *targeting*, sitotoksitas, serta performa *nanoparticle-encapsulated drug* sangat dipengaruhi ukuran, bentuk, dan properti fisikokimia nanopartikel yang digunakan.⁶

Hingga saat ini telah ada beberapa uji klinik yang dilakukan untuk menguji potensi nanopartikel untuk terapi kanker. Hanya saja, tidak semua jenis nanopartikel dapat dilakukan uji klinik karena kesulitan produksi dalam jumlah besar, adanya risiko inflamasi, stabilitas yang rendah, waktu paruh yang singkat, adanya interaksi dengan protein serum dan agregasi, *uptake* oleh tumor yang rendah, serta klirens oleh makrofag dan RES yang cepat.⁷

Hingga saat ini, pemanfaatan nanopartikel dalam terapi kanker umumnya dikembangkan untuk menargetkan obat kemoterapi (tunggal maupun kombinasi), gen bunuh diri, atau *tumor suppressor gene* secara spesifik ke lokasi tumor dengan memanfaatkan reseptor yang diekspresikan secara spesifik atau diekspresikan sangat tinggi pada tumor (misalnya reseptor asam folat). Nanopartikel emas (AuNP) dengan ukuran 27 nm yang dilapisi dengan *recombinant human TNFα* dan PEG telah diuji pada uji klinik fase 2 terhadap kanker stadium lanjut yang tidak responsif terhadap terapi konvensional. Penggunaan nanopartikel menyebabkan *TNFα* terlokalisasi di dalam dan sekitar sel tumor, mengurangi efek toksik serta akumulasi nonspesifik *TNFα* sehingga walaupun diberikan dalam dosis 20 kali dosis biasa tidak menimbulkan respons inflamasi yang merugikan. AuNP bermuatan positif menyebabkan kerusakan sel melalui apoptosis dan nekrosis.^{4,15,16,17,18}

Uji klinik fase 4 telah dilakukan pula pada Genexol PM yang terdiri dari 20-50 nm *micelles*, terbentuk melalui *self-assembly PEG* dan *poly-D, L-lactide polymer*, dengan inti yang mengandung *paclitaxel* (kemoterapi golongan inhibitor mitotik). Nanopartikel tersebut diujikan pada pasien dengan tumor solid stadium lanjut yang refrakter terhadap kemoterapi konvensional. Perubahan farmakokinetika dengan struktur nanopartikel tersebut menyebabkan pasien lebih toleran terhadap dosis tinggi dan efektif dalam mengurangi massa tumor.⁴

Studi menunjukkan kompleks platinum intravena dengan nanopartikel (*Pt(IV)-AuNP complex*) memiliki efek sitotoksik yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan platinum bebas ataupun cisplatin

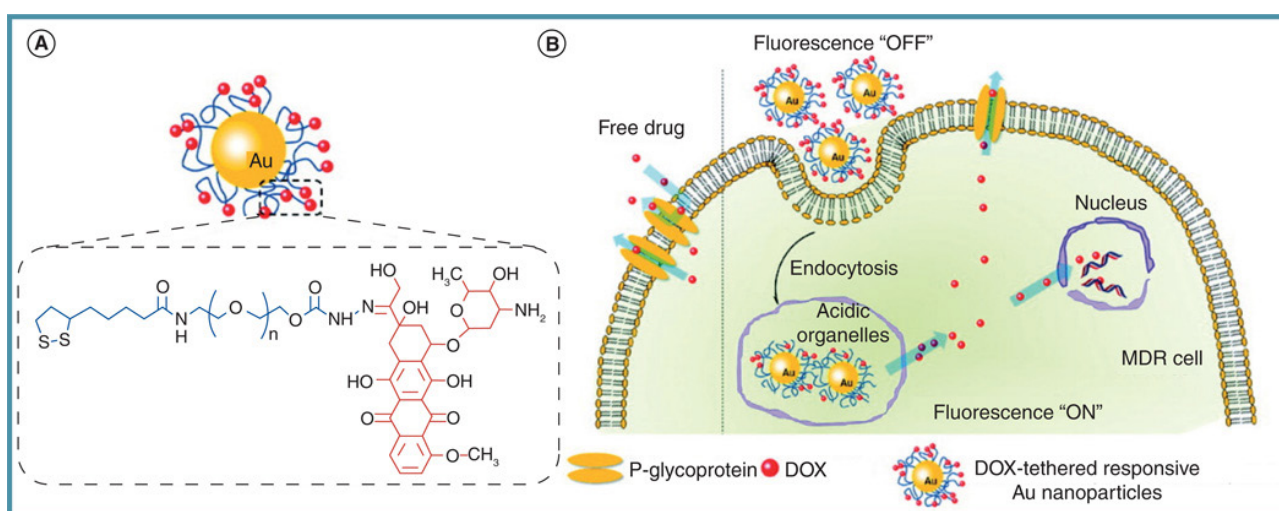
bebas. Penelitian serupa juga dilakukan terhadap efek sitotoksik *oxaliplatin-conjugated AuNP*. Potensi sitotoksik *oxaliplatin-conjugated AuNP* melalui *thiolated PEG* dinyatakan meningkat 5 kali lipat secara *in vitro* dan endositosis pun mengalami peningkatan.¹⁹

Uji *in vitro* lain menguji AuNP yang dikonjugasikan dengan *thiol-PEGylated tamoxifen* untuk ditargetkan secara selektif pada sel kanker payudara yang mengekspresikan *estrogen receptor (ER)* sangat tinggi. PEG memungkinkan peningkatan stabilitas partikel dalam media kultur sel dan mengurangi ikatan nonspesifik protein serum pada permukaan partikel yang terkonjugasi.¹⁹ *Tamoxifen* yang dikonjugasikan dengan nanopartikel juga terbukti memiliki bioavailabilitas oral lebih tinggi dan risiko hepatotoksik lebih rendah dibandingkan *tamoxifen citrate* dan *tamoxifen base*.⁶

Potensi *doxorubicin hydrochloride (DOX)* juga dilaporkan mengalami peningkatan setelah dikonjugasi dengan AuNP. Komplek ini akan meningkatkan endositosis dibandingkan doxorubisin bebas yang didifusi pasif melalui membran sel (Gambar 4). Dengan demikian, *DOX-coupled AuNP* dapat menurunkan dosis efektif terapi dan menjadi media transport obat melewati *blood-brain barrier*.¹⁹ *Doxorubicin-encapsulated PLGA nanoparticle* menunjukkan efikasi antitumor yang lebih tinggi secara bermakna, menurunkan *drug-induced cardiotoxicity*, dan meningkatkan bioavailabilitas oral, permeabilitas serta retensinya.⁶

Formulasi nanopartikel juga digunakan sebagai *carrier* terapi gen. Pemberian intravena *tumor suppressor gene*, yaitu *retinoblastoma (Rb)* dan *p53* dengan formulasi nanopartikel, dinyatakan sangat efektif mengontrol pertumbuhan metastasis tumor secara *in vitro*, yaitu pada *non small cell lung cancer*.⁷

Nanopartikel juga dikembangkan untuk membawa toksin difteri (*diphtheria toxin suicide gene DT-A*) yang dikendarai oleh *prostate specific promoter* ke sel tumor, namun studi yang dilakukan masih dalam tahap preklinik (*in vivo*).²⁰ *Delivery DNA* ke sel tumor dapat dilakukan dengan memanfaatkan nanopartikel yang terdiri dari polimer dan DNA.^{17,21} *Cationic poly (β-aminoester) biodegradable polymer* digunakan untuk melapisi DNA yang mengkode gen bunuh diri *diphtheria toxin A (DT-A)* yang secara spesifik ditargetkan untuk membunuh sel kanker pankreas. Target molekulernya adalah *mesothelin (MSLN)*. Promoter gen inilah yang digunakan untuk mengarahkan ekspresi DT-A secara spesifik pada sel kanker yang mengekspresikan gen tersebut. Ekspresi *mesothelin* meningkat pada sel kanker pankreas dan tidak diekspresikan pada jaringan normal di dekatnya. Overekspresi ini juga terdeteksi pada stadium dini. *Targeting plasmid pada mesothelin-overexpressing pancreatic cancer cell* dikatakan dapat terjadi juga pada sel kanker yang tersembunyi, sehingga *circulating mesothelin-overexpressing cancer cell* yang mengarah pada metastasis juga dapat dieliminasi sebelum terjadi penyebaran lebih lanjut.^{2,22}



Gambar 4: Internalisasi dan *delivery doxorubicin* yang dikonjugasi dengan AuNP¹⁹

Toksisitas Nanopartikel

Walaupun hanya dimanfaatkan sebagai *drug-delivery vehicle* atau *carrier* obat, risiko toksisitas sangat mungkin terjadi. Nanopartikel yang bersifat organik umumnya akan mengalami degradasi sehingga risiko toksisitasnya relatif lebih rendah. Hingga saat ini belum terdapat data bukti klinis efek toksik bahan-bahan nanopartikel pada manusia. Namun, beberapa uji toksisitas telah dilakukan pada tahap *in vitro* maupun *in vivo*. Toksisitas nanopartikel umumnya dipengaruhi oleh komposisi logam berat, properti fisik, dan kemampuan masuk ke organ vital.^{2,4,23}

Toksisitas, respons inflamasi, dan biodistribusi nanopartikel tergantung pada ukuran, bentuk, stabilitas fisikokimia, defek, ketidakhomogenitas, dan modifikasi permukaan. Ukuran dan bentuk nanopartikel akan memengaruhi properti optik dan elektroniknya. Salah satu contohnya adalah nanopartikel Au yang *uptake* selulernya sangat tergantung pada ukurannya. *Uptake* maksimal AuNP oleh sel HeLa dijumpai pada ukuran 50 nm. CdSe NP dengan ukuran 50 nm juga dilaporkan masuk ke dalam sel melalui *receptor-mediated endocytosis* dengan lebih efisien dari pada NP yang lebih kecil. *Multiwalled CNT* (MWNT) dengan ukuran yang lebih panjang dinyatakan lebih toksik dan menyebabkan lebih banyak produksi sitokin dibandingkan MWNT yang lebih pendek.¹⁰

Defek pada nanopartikel dapat berupa defek topologis (karena perbedaan bentuk) atau defek ikatan yang tidak sempurna. *Ag nanoplate* menunjukkan toksisitas lebih tinggi dibandingkan *nanosphere* dan *nanowire* berkaitan dengan peningkatan reaktivitas permukaan akibat defek. Defek ekstrinsik seperti ketidakhomogenitas katalis juga dapat merangsang respons toksik. Bahan katalis Fe dan Ni dalam MWNT dapat merangsang pembentukan *oxidative species* dan berkontribusi terhadap timbulnya respon inflamasi. Interaksi ini merangsang berbagai *redox-cycling cascade* yang mengurangi antioksidan endogen dan menyebabkan stres oksidatif. Bila *NADPH oxidase* teraktivasi dalam sel akan menghasilkan *superoxide species*. Ketidakhomogenitas katalis berbasis Fe dapat bereaksi dengan *superoxide* menghasilkan stres oksidatif. Modifikasi struktur dapat pula memengaruhi toksisitas. Nanostruktur yang sama dapat menunjukkan respons toksik yang berbeda pada media dengan komponen protein yang berbeda.¹⁰

Metabolisme CdSe Qdots dilaporkan menyebabkan toksisitas cadmium pada hepatosit tikus. *Carbon nanotube* dikatakan merangsang *asbestos-like inflammation* dan granuloma pada mencit betina. Sitotoksitas CNT dilaporkan dipengaruhi oleh panjang, diameter, dan densitas CNT.^{4,10} *High dose nanoparticle-based therapeutic agents siRNA (small inhibitory RNA)* menyebabkan toksisitas ginjal yang bersifat reversibel bila dibandingkan dengan nanopartikel 40 nm.⁴ Obat kemoterapi yang dilapisi nanopartikel (*nanobin arsenic trioxide*) dikatakan kurang toksik terhadap fertilitas dibandingkan obat bebas pada uji *in vitro*, sedangkan efektivitasnya sebanding.²⁴

KESIMPULAN

Nanopartikel memiliki potensi yang sangat besar dalam perkembangan terapi kanker. Namun demikian, harus dilakukan berbagai penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek samping atau efek toksik yang mungkin timbul dalam pemanfaatan nanopartikel sebagai *carrier* terapi kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cancer Worldwide: the Global Picture. Geneva: World Health Organization, 2012.
2. Keen J. Commentary: a step towards a new targeted nanotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2008;7(10):1591-2.
3. Juliano R. Bugging tumors to put drugs on target. *N Engl J Med* 2007;356(9): 954-5.
4. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. *N Engl J Med* 2010;363:2434-43.
5. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Desemo WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-9.
6. Jain S dan Das M. Conference scene: nanomedicine kindles the development of the 'elixir of life'. *Nanomedicine* 2011;6(4):599-603.
7. Shanker M, Jin J, Branch CD, Miyamoto S, Grimm EA, Roth JA, Ramesh R. Tumor suppressor gene-based nanotherapy : from test tube to the clinic. *J Drug Deliv* 2011:1-10.
8. Muthu MS dan Wilson B. Multifunctional radionanomedicine: a novel nanoplatform for cancer imaging and therapy. *Nanomedicine* 2010;5(2):169-71.
9. Nie S. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. *Nanomedicine* 2010;5(4):523-8.

10. Podila R dan Brown JM. Toxicity of engineered nanomaterials: a physicochemical perspective. *J Biochem Mol Toxicol* 2013;27(1):50-5.
11. Muthu MS dan Singh S. Targeted nanomedicines: effective treatment modalities for cancer, AIDS and brain disorders. *Nanomedicine* 2009; 4(1):105-18.
12. Casals E dan Puentes VF. Inorganic nanoparticle biomolecular corona: formation, evolution and biological impact. *Nanomedicine* 2012;7(12):1917-30.
13. Son SJ, Bai X, Lee SB. Inorganic hollow nanoparticles and nanotubes in nanomedicine part 1. drug/gene delivery applications. *Drug Discov Today* 2007;12(15-16):650-56.
14. Boraschi D, Luca Costantino L, Paola I. Interaction of nanoparticles with immunocompetent cells: nanosafety considerations. *Nanomedicine* 2012;7(1):121-31.
15. Choi SY, Jang SH, Park J, dkk. Cellular uptake and cytotoxicity of positively charged chitosan gold nanoparticles in human lung adenocarcinoma cells. *J Nanoparticle Res* 2012;14:1234-5.
16. Hu CM, Aryal S, Zhang L. Nanoparticle-assisted combination therapies for effective cancer treatment. *Ther Deliv* 2010;1(2):323-34.
17. Peng W, Dunton C, Holtz D, dkk. DNA nanotherapy for pre-neoplastic cervical lesions. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):101-6.
18. Saba NF, Wang X, Müller S, dkk. Examining expression of folate receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck as a target for a novel nanotherapeutic drug. *Head Neck* 2009;31(4):475-81.
19. Dreaden EC, Austin LA, Mackey MA, dkk. Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery. *Ther Deliv* 2012;3(4):457-78.
20. Peng W, Anderson DG, Bao Y, dkk. Nanoparticulate delivery of suicide DNA to murine prostate and prostate tumors. *Prostate* 2007;67(8):855-62.
21. Sawicki JA, Anderson DG, Langer R. Nanoparticle delivery of suicide DNA for epithelial ovarian cancer therapy. *Adv Exp Med Biol* 2008;622:209-19.
22. Muthu MS dan Feng SS. Targeted nanomedicine for detection and treatment of circulating tumor cells. *Nanomedicine* 2011;6(4):579-81.
23. Lee SB. Nanotoxicology: toxicity and biological effects of nanoparticles for new evaluation standards. *Nanomedicine* 2011;6(5):759-61.
24. Askalan G. Nanoparticle chemotherapy drug shown to be less toxic to female fertility. *Nanomedicine* 2013;8(5):683-5.