

Uniwersytet Wrocławski  
Wydział Biotechnologii

**Mohamed Suliman Mahmud**

**Zastosowanie liposomowych postaci  
naturalnych substancji bioaktywnych oraz  
antracyklin w skojarzonej terapii nowotworu  
trzustki**

Promotor: dr hab. Jerzy Gubernator

Zakład Lipidów i Liposomów

Wrocław, 2017

## Streszczenie

Nowotwór trzustki jest obecnie jednym z nowotworów najtrudniejszych do leczenia. Stąd też śmiertelność wśród pacjentów z nowotworem trzustki jest bardzo wysoka. Potrzeba opracowania nowych skutecznych terapii zaowocowała pojawieniem się nurtu opartego o terapie skojarzone antracyklin oraz substancji pochodzenia naturalnego. Jednak ich zastosowanie kliniczne jest ograniczone. Liposomy, stanowią w tym przypadku obiecujący nośnik dla terapii celowanych, o kontrolowanym uwalnianiu leku. Niniejsza praca prezentuje nowe formułacje liposomowe kurkuminy, kwasu liponowego, kapsaicyny, epirubicyny, doksorubicyny, pochodnej WP744 oraz ich efektywność w terapii skojarzonej. Formułacje liposomowe zostały przygotowane z wykorzystaniem aktywnego lub pasywnego sposobu zamykania, w zależności od właściwości zamykanej substancji. Uzyskane formułacje cechowały się pożądanymi parametrami, takimi jak średnica cząstek, jednorodność formułacji czy ładunek powierzchniowy liposomów. Ponadto, wydajność zamykania wynosiła zawsze powyżej 95%, a otrzymane liposomy charakteryzowały się przedłużonym profilem uwalniania leku, powyżej 48 godzin.

Wykazano, że otrzymane formułacje liposomowe charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w warunkach *in vitro*. Formułacja zawierająca kurkuminę oraz formułacje z epirubicyną/doksorubicyną/WP744 oraz askorbinianem amonu cechowały się wysoką skutecznością wobec linii komórkowej nowotworu trzustki AsPC-1 oraz BxPC-3, podczas, gdy liposomy zawierające kapsaicynę/kwas liponowy były aktywne tylko wobec linii AsPC-1. Ponadto, apoptoza wywołana przez formułację, zawierającą kurkuminę była powiązana ze zmianami morfologicznymi komórek, takimi jak: kurczenie się komórek, tworzenie pęcherzyków, nieregularnością ich kształtu oraz eksternalizacją fosfatydyloseryny na powierzchnię błony komórkowej. Zmiany te poprzedzało zwiększenie wytwarzania wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu (ROS) oraz aktywacja kaspaz 3/7.

Drugim celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu różnych preparatów liposomowych podanych jednocześnie na ludzkie komórki raka trzustki. Synergizm między dwoma formułacjami liposomowymi określono *in vitro*, stosując analizę indeksu kombinacji. Wyniki testu MTT wskazują, że leczenie skojarzone kurkumina/kwas liponowy/kapsaicyna w postaci liposomowej z doksorubicyną/epirubicyną/WP744 w postaci liposomowej znacznie zmniejszyła żywotność

komórek trzustkowych AsPC-1 i BxPC-3 w porównaniu z tymi, które były traktowane pojedynczymi lekami (CI <1). Kombinacja preparatów liposomowych wykazuje synergistyczne działanie na komórki trzustki, wskazując, że połączenie tych związków w postaci liposomowej może być bardzo skuteczną strategią terapeutyczną w leczeniu raka trzustki lub innych nowotworów. Wymaga to jednak dalszych badań, w tym badań klinicznych.