

Nowa liposomowa formuacja mitoksantronu i substancji bioaktywnych pochodzenia naturalnego oraz ocena jej skuteczności w zwalczaniu nowotworów skóry

Czerniak jest obecnie jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów wśród nowotworów skóry. 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 nową formuację liposomową kwasu anakardowego i mitoksantronu oraz ich efektywność w terapii skojarzonej. Formuacje liposomowe zostały przygotowane z wykorzystaniem aktywnego sposobu zamykania. Uzyskane formuacje cechowały się pożądanymi parametrami, takimi jak średnica cząstek, jednorodność formuacji czy ładunek powierzchniowy liposomów. Ponadto wydajność zamykania wynosiła zawsze powyżej 95%, a otrzymane liposomy charakteryzowały się przedłużonym profilem uwalniania leku w osoczu, powyżej 24 godzin.

Wykazano, że liposomowe formuacje charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w warunkach *in vitro*. Formuacja zawierająca mitoksantron i kwas anakardowy oraz askorbinian amonu cechowała się wysoką skutecznością wobec linii komórkowych czerniaka. Ponadto, apoptoza wywołana przez formuację, zawierającą mitoksantron była powiązana ze zmianami morfologicznymi komórek, takimi jak: kurczenie się komórek, tworzenie pęcherzyków, nieregularnością ich kształtu oraz eksternalizacją fosfatydyloseryny na powierzchni 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 czerniaka. Synergizm między dwoma formuacjami liposomowymi określono *in vitro*, stosując analizę indeksu kombinacji. Wyniki testu MTT wskazują, że leczenie skojarzone mitoksantronem w postaci liposomowej z kwasem anakardowym w postaci liposomowej znacznie zmniejszyło żywotność komórek czerniaka w porównaniu z tymi, które były leczone pojedynczymi lekami ($CI < 1$). Kombinacja preparatów liposomowych wykazuje synergistyczne działanie na komórki melanomy,

wskazując, że połączenie tych związków w postaci liposomowej może być bardzo skuteczną strategią terapeutyczną w leczeniu czerniaka lub innych nowotworów. Wymaga to jednak dalszych badań, w tym badań klinicznych.

Finalnym celem pracy było ukierunkowanie liposomów transferyną. Model hodowli 3D *in vitro* wykazał, że kierowanie transferyną w znaczący sposób zwiększa właściwości przeciwrakowe otrzymanej formulacji.