النشاط المضاد للسرطان لمزيج علاج الجيمسيتابين والدوكسوروبيسين المغلف في مستحلب نانومتري

إعداد

وفاء سعيد الشهري

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم

(الكيمياء الحيوية)

إشراف

د. ميسون حسني الخطيب

أ.د. فايزة بكر عبده

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

جدة – المملكة العربية السعودية

جمادى الآخر ١٤٣٧هـ – مارس 2016 م

النشاط المضاد للسرطان لمزيج علاج الجيمسيتابين والدوكسوروبيسين المغلف في مستحلب نانومتري

وفاء سعيد الشهري

المستخلص

الدوكسوروبيسين هو أحد أدوية العلاج الكيميائي المستخدمة لعلاج مجموعة كبيرة من السرطانات. من المعروف أن الدوكسوروبيسين يسبب إعتلال عضلة القلب. الجيمساتبين هو دواء مضاد للسرطان لكنه يملك بعض القيود مثل قصر البقاء على قيد الحياة. نموذج جديد لتحسين مؤشر العلاج للدوكسوروبيسين والجيمساتبين هو تحميله وتوصيله خلال أنظمة الجزيئات المتناهية في الصغر (النانو). المستحلبات النانو مترية هي أحد مصادر النانو التي تم تنفيذها على نطاق واسع في تطوير مضادات السرطان. في هذه الدراسة تم تقييم تركيبة الجيمساتبين والدوكسوروبيسين المحملة على الماء والمستحلب النانو متري على إناث الفئران البيضاء السويسرية الحاملة لخلايا إرليخ السرطانية. وتم تقييم التأثير المضاد للسرطان لتركيبة المستحلب النانو متري في ٢٠٠ فأر مقسمين إلى ١٠ مجموعات، من خلال التغير في وزن الجسم، وتحليل مكونات الدم والمكونات البيوكيميائية للمصل، ودراسة التغيرات النسيجية لأنسجة القلب والكبد والكلى. أشارت النتائج إلى أن المستحلب النانو متري المكون من تركيبة الجيمساتبين والدوكسوروبيسين والذي كان حجم قطرها ١٥٥،٣٨ نانومتر والزيتا المحتملة -٣٨،٥ كان الأكثر سمية ضد الخلايا السرطانية حيث أدى إلى إنخفاضً كبير في وزن الورم وزيادة في نسبة البقاء على قيد الحياة إلى ٦٠ يوم مقارنة مع مجموعة الخلايا السرطانية الضابطة والتي كانت نسبة البقاء على قيد الحياة عندها ٢٨ يوم. كما أنها لم تظهر أي تغييرات كبيرة في مكونات الدم والمصل مقارنة بالمجموعة الضابطة. في الختام، أشارت هذه الدراسة إلى أن العلاج بالجيمساتبين قد يقلل إلى حد كبير من إعتلال عضلة القلب الناجم عن الدوكسوروبيسين في الفئران. أيضا، الجيمساتبين يعزز الخصائص المضادة للورم مع الدكسوروبيسين عن طريق زيادة تأثيره المثبط لنمو الورم.

The anticancer activity of the combination therapy of gemcitabine and doxorubicin encapsulated in a nanoemulsion

By

Wafaa Saeed Muhammad Alshehri

A thesis submitted for the requirement of the degree of Master of Science [Biochemistry]

Principal supervisor

Associate Prof. Mayson Husni Alkhatib

Co-supervisor

Prof. Faiza Baker Abdo

FACULTY OF SCIENCE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH - SAUDI ARABIA
Jumada'II 1437 H – March 2016 G

The anticancer activity of the combination therapy of gemcitabine and doxorubicin encapsulated in a nanoemulsion

Wafaa Saeed Muhammad Alshehri

Abstract

Doxorubicin (DOX) is a chemotherapeutic drug used for treatment of a wide variety of cancers. It is known to cause cardiotoxicity. Gemcitabine (GEM) is an anticancer drug, but it has certain limitations like short biological half-life. A new paradigm to improve DOX and GEM therapeutic index is to administer them in nanoparticles (NPs). Nanoemulsions (NEs) are well-characterized NPs drug carriers that have been broadly implemented in the delivery of anticancer therapeutics. In this study, the antitumor activity of the combination formulas of GEM and DOX, either loaded in water (GEM+DOX-Sol) or NEs (GEM+DOX/LNE), were evaluated in Ehrlich ascites carcinoma (EAC) bearing swiss albino mice. The anticancer assessment of the NEs formulas in 200 mice divided into 10 groups included the detection of the change in body weight, hematological and serum biochemical profiles and studying the histopathological alterations of the heart, liver and kidney tissues. Results showed that mice treated with GEM+DOX/LNE which has z-average 155.38 nm and zeta potential -38.5 mV, recorded a decrease in the mean tumor weight and significant increase in the cumulative mean survival time (MST), which was 60 days, as compared to the EAC control group, which has MST of 28 days. It also showed no significant changes in hematological and serum biochemical profiles compared to the normal group. In conclusion, the present study suggested that GEM treatment may significantly reduce cardiotoxicity induced by DOX in EAC-bearing mice. Also, GEM enhances the antitumor properties of DOX by increasing its inhibitory effect on tumor growth.