

تحسين الكفاءة العلاجية للعقار المضاد للأورام باستخدام الميزوبورس سيليكاً النانومترية كحاملات للعقاقير

إعداد

بإسم فهد إبراهيم الصوفي

المستخلص

هذه الدراسة تهدف إلى تحضير نظام نانوي لحمل الكركم (Cur) كمادة مضادة للسرطان محسناً توافره البيولوجي، بمعنى أن تصبح نسبة الكركم في الدورة الدموية لها تأثير علاجي و وقائي فعال، هذا النظام مكون من جزيئات الميزوبورس سيليكاً النانومترية (MSNPs) كمادة حاملة للكركم ومادة البولي جلايكول إيثيلين (PEG) كمادة لتغليف النظام الحامل للدواء لحمايته من الجهاز المناعي في الجسم، مكوناً جزيئات نانو محملة بالكركم (PEG-MSNPs-Cur). تم توصيف هذه التحضيرات بتقنيات مختلفة، كما أظهرت التجارب أنها تتميز بكفاءة تحميل عالية للكركم وإستمرارية خروجه منها بإنتظام تبعاً للوقت وحامضية الوسط.

تم دراسة النشاط المضاد للأورام للـ (PEG-MSNPs-Cur) خارجياً (على نوعين من الخلايا السرطانية) وداخلياً (على أورام الفئران) ومقارنته بنشاط الكركم الطبيعي. طبقت الدراسة الخارجية على خلايا سرطانية للكبد (HepG2) والرحم (HeLa)، فأظهرت دخول عالي للدواء إلى الخلايا السرطانية مقارنةً بالكركم الطبيعي. كما أظهرت التحضيرة سمية عالية للخلايا السرطانية مع إزدياد الوقت وكمية الجرعة. وكذلك أوقف الدواء دورة إنقسام خلايا HepG2 عند المستوى G0/G1 (بداية الإنقسام).

ولعلاج أورام الفئران داخلياً، تم تصميم بروتوكولين علاجيين: بروتوكول الوقاية الكيميائية العلاجية من الورم (TCP) وبروتوكول علاج وتقليل نمو الورم (TRP). TCP يعتمد على إستراتيجية تقليل نمو الورم وعلاجه، حيث تم حقن مجموعتين منفصلتين بـ ٤ جرعات وقائية من كل من free-Cur بتركيز ٢,٨٨ ملجم/كجم، و PEG-MSNPs-Cur بتركيز ٢,٨٨ ملجم/كجم على التوالي، يوماً بعد يوم قبل حقن الورم. وفي اليوم السابع حقنت الفئران بالورم مع إستكمال نفس الجرعات (٦ جرعات يوماً بعد يوم) كجرعات علاجية لمدة ١٤ يوماً.

بينما أعتد بروتوكول TCP (بروتوكول العلاج التقليدي) على إستراتيجية علاج فئران محملة بالأورام كمرضى السرطان العادي، حيث تم حقن مجاميع الفئران بالورم و تُترك لينمو لمدة ٧ أيام. بدأ علاج المجموعتين منفصلاً بـ ٦ جرعات علاجية من free-Cur بتركيز ٢,٨٨ ملجم/كجم، والأخرى بـ PEG-MSNPs-Cur بتركيز ٢,٨٨ ملجم/كجم على التوالي يوماً بعد يوم.

أشارت جميع نتائج الدراسة الداخلية على الفئران بأن بروتوكول الوقاية الكيميائية العلاجية للورم أظهر كفاءة علاجية عالية مقارنةً للبروتوكول الآخر.

المشرف على الرسالة العلمية سعادة الدكتورة نهال البيلى

Enhancement of the therapeutic efficacy of anticancer drugs using mesoporous silica nanoparticles

**By
Balsam Fahad Ebrahim Sofi**

ABSTRACT

This study aims to prepare mesoporous silica nanoparticles (MSNPs) coated with polyethylene glycol (PEG) as a nanodelivery system for curcumin (Cur) forming PEG-MSNPs-Cur. This formulation will improve Cur bioavailability to be an effective chemopreventive and therapeutic agent. The physicochemical properties of PEG-MSNPs-Cur were investigated using different techniques. This novel nanocarrier showed high Cur loading efficiency as well as exhibiting a pH and time dependent drug sustained release profile.

The antitumor activities of PEG-MSNPs-Cur were studied both *in vitro* and *in vivo* and compared with free-Cur. *In vitro* studies were conducted on two different human cancer cell lines: liver cancer cells (HepG2) and cervical cancer cells (HeLa). Compared with free-Cur, PEG-MSNPs-Cur showed higher cellular uptake in a cell type and time dependent manner. Furthermore, PEG-MSNPs-Cur displayed significant cytotoxicity against HepG2 and HeLa cells in a dose and time dependent way. PEG-MSNPs-Cur-treated HepG2 cells exhibited marked cell cycle arrest at G2/M compared to free-Cur-treated cells.

For *in vivo* studies, we designed two cancer treatment protocols: Tumor Chemoprevention Protocol (TCP) and Tumor Reduction Protocol (TRP).

TCP is based on the strategy of minimizing or preventing cancer. Two separate mice groups were received chemopreventive doses of free-Cur, and PEG-MSNPs-Cur, respectively, (4 doses, on alternating days, 2.88 mg/kg) before tumor inoculation. On the 7th day, the experimental groups were inoculated with Ehrlich ascites tumor (EAT) and TCP continued where the two mice groups received 6 additional therapeutic doses over a period of 14 days.

TRP is a conventional treatment based on the strategy of treating tumor-bearing mice. Separate groups of mice were EAT inoculated, and were allowed to grow for 7 days. Then, the treatment was started where the mice groups were received PBS, free-Cur, and PEG-MSNPs-Cur, respectively, (6 doses, on alternating days, 2.88 mg/kg).

The integrated *in vivo* results demonstrated that TCP exhibited high therapeutic efficacy compared with other protocol.

The thesis was supervised by Dr . Nihal Elbially