

STRESZCZENIE

Paklitaxel i docetaxel, leki z grupy taksanów, są uznawane za jedne z najbardziej cytotoksycznych leków przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi oraz nowotworów głowy i szyi. Zastosowanie taksanów w praktyce klinicznej, pomimo wysokiego potencjału terapeutycznego, jest często ograniczone ze względu na znaczną toksyczność ogólnoustrojową i występowanie lekooporności. Pomimo znacznych postępów w dziedzinie chemioterapii, nadal często występują liczne działania niepożądane wobec prawidłowych tkanek, które związane są głównie z niską selektywnością chemioterapeutyków. W związku z tym, opracowanie nowych cytostatyków lub nośników przenoszących te leki jest bardzo pożądane. W ostatnich latach wykorzystanie osiągnięć nanotechnologii cieszy się dużym zainteresowaniem w badaniach nad leczeniem chorób nowotworowych. Wykorzystanie nanomateriałów może zwiększyć dostarczenie leków do guza, przy jednoczesnej ochronie komórek prawidłowych. Dodatkowo dołączenie do ich powierzchni różnego rodzaju grup funkcyjnych może zwiększyć ich biokompatybilność i ułatwić transport do wnętrza komórki.

W pracy dokonano analizy właściwości cytotoksycznych liposomalnych taksanów (paklitakselu i docetakselu) funkcjonalizowanych penetrującym błony komórkowe peptydem gH625 wobec komórek ludzkich śródbłona mikrowaskularnego HMEC-1. Głównym celem badań było porównanie wpływu wolnego paklitakselu i docetakselu oraz ich form liposomalnych na proliferację i przeżywalność komórek śródbłona. Oceniono główne molekularne mechanizmy działania taksanów, takie jak: uszkodzenia DNA, zmiany potencjału błony mitochondrialnej oraz indukcję autofagii. Dodatkowo określono rolę nanonośnika liposomalnego i peptydu gH625 w toksyczności liposomalnych form taksanów.

Wykazano, że enkapsulacja paklitakselu i docetakselu w liposomie skoniugowanym z peptydem gH625 znacznie obniża toksyczność taksanów wobec mikrowaskularnych komórek linii HMEC-1 oraz opóźnia występowanie efektów toksycznych i zmniejsza ich natężenie. Nanonośnik liposomalny nie wykazuje właściwości cytotoksycznych, a jego funkcjonalizacja peptydem gH625 nie zwiększa toksyczności nanonośnika liposomalnego oraz liposomalnych taksanów.

Kamil Durka

SUMMARY

Taxanes paclitaxel and docetaxel are recognized as one of the most cytotoxic anti-cancer drugs used to treat patients with metastatic breast, head and neck cancers. The use of taxanes in clinical practice, despite their high therapeutic potential, is often limited due to the significant systemic toxicity and the occurrence of drug resistance. Despite significant advances in the field of chemotherapy, there are still many side effects to normal tissues that are mainly associated with low selectivity of chemotherapeutic agents. Therefore, the development of new cytostatics or drug carriers is highly desirable. In recent years, the use of the achievements of nanotechnology has rised great interest in research in the field of anticancer therapy cancer. The use of nanomaterials can increase the effectiveness of drug delivery to the tumor while protecting normal cells. Additionally, decoration of nanoparticle surface with various types of functional groups can increase their biocompatibility and facilitate drug transport inside the cell.

The study analyzes the cytotoxic properties of liposomal taxanes (paclitaxel and docetaxel) functionalized with penetrating peptide gH625 peptide against human microvascular HMEC-1 endothelial cells. The main purpose of the study was to compare the effects of free paclitaxel and docetaxel and their liposomal forms on proliferation and survival of e was determined ndothelial cells. The main molecular mechanisms of taxane activity were assessed, such as DNA damage, changes in mitochondrial membrane potential and autophagy induction. In addition, the role of liposomal nanocarrier and gH625 peptide in the toxicity of liposomal forms of taxanes.

It has been demonstrated that encapsulation of paclitaxel and docetaxel in a liposome nanocarrier conjugated with gH625 peptide significantly reduces the toxicity of taxanes to endothelial HMEC-1 cell lines, delays the occurrence of toxic effects and reduces their intensity. The liposomal nanocarrier has no cytotoxic properties, and its functionalization with the gH625 peptide does not increase the toxicity of the liposomal nanocarrier and liposomal taxanes.

Kamil Durka