النشاط المضاد للورم للمستحلبات النانومترية لزيت بذور الكتان المدمجة مع سورافينيب

إعداد

دنيا أحمد نوري

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم

(الكيمياء الحيوية)

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

جدة – المملكة العربية السعودية

رمضان ١٤٣٨ هـ - يونيو ٢٠١٧ م

النشاط المضاد للورم للمستحلبات النانومترية لزيت بذور الكتان المدمجة مع سورافينيب

دنيا أحمد نوري

المستخلص

سورافينيب -علاج كيميائي- مثبط لإنزيمات متعددة من الكاينيز،وله تأثيرات سامة قد تحد من استخدامه في علاج السرطان. كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحميل سورافينيب على مستحلب نانومتري تم تصنيعه باستخدام زيت بذور الكتان وتقييم فعالية وسمية الصيغ المنتجة على الفئران البيضاء السويسرية الحاملة لخلايا ايرليخ السرطانية. لقد تم تقسيم مئة فأر على خمس مجموعات (٢٠ فأر/مجموعة). المجموعتين الأولى والثانية بمثابة فئران غير معالجة وفئران غير معالجة تحمل خلايا ارليخ السرطانية، على التوالي .بينما المجموعات المتبقية من الثالثة الى الخامسة هي حاملة لخلايا ايرليخ السرطانية (2.5×10^6 خلية/فأر) وقد عولجت عن طريق الفم بالمستحلب النانومتري، وسورافينيب المذاب في الكريموفور، وسورافينيب المذاب في المستحلب النانومتري، على التوالي. تم تقييم النشاط المضاد للورم للصيغ عن طريق قياس حجم الورم و نشاط نازعة هيدروجين اللاكتات في سائل الاستسقاء. كما تم دراسة سميتها على الكبد والقلب والكلى والدم عن طريق فحص مستوى الإنزيمات في مصل الدم، وتعداد الدم الكامل ودراسة التغيرات الطارئه على أنسجة الكبد والقلب والكلى. إن الخصائص الفيزيائية لمستحلب النانومع سورافينيب التي تم تحديدها باستخدام جهاز الزيتسايزر والمجهر الالكتروني الماسح قد أظهرت أن قطرجزيئات النانو يعادل8.28 ± 77.46 نانومتروأن لها شحنة سالبة وكروية الشكل. وقد وجد أن نشاط نازعة هيدروجين اللاكتات في سائل الاستسقاء في مجموعة مستحلب النانومتري مع سورافينيب قد تحسن كثيرا مع انخفاض ملحوظ في حجم الورم. أيضا،قد خفض مستحلب النانومتري مع سورافينيب من سمية الدواء على الكبد وزاد من نشاط انزيم الكاتاليز. علاوة على ذلك،انخفاض مستوى السمية على الدم والقلب قد لوحظ في مجموعة مستحلب النانومتري مع سورافينيب عن طريق تعداد كريات الدم البيضاء الاقل والانخفاض في انزيمات القلب. مجموعة مستحلب النانو مع سورافينيب لها أنسجة كبد وقلب وكلى طبيعية عند مقارنتها بمجموعة سورافينيب المذاب في الكريموفور. في الختام، تغليف سورافينيب في مستحلب نانو متري قد قلل من سميته على الكبد والقلب والدم.

The Antitumor Activity of Flaxseed Oil Nanoemulsions Incorporated with Sorafenib

By

Dunya Ahmed Nori

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

FACULTY OF SCIENCE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH - SAUDI ARABIA
Ramadan1438H- June 2017G

The Antitumor Activity of Flaxseed Oil Nanoemulsions Incorporated with Sorafenib

Dunya Ahmed Nori

Abstract

Sorafenib (SOR), a chemotherapeutic agent, is a multikinase inhibitor that has toxic effects which could limit its application in cancer therapy. The major objective of the present study was to load SOR in a nanoemulsion (NE) based on flaxseed oil (SOR-NE) and to evaluate the efficacy and cytotoxicity of the resulted formula in EAC-bearing female Swiss Albino mice. One hundred mice were divided into five groups (n =20). Groups I and II served as untreated mice and untreated EAC-bearing mice (2.5×10^6 EAC cells/mouse), respectively, while groups III-V represented the EAC-mice administered orally with blank NE, SOR dissolved in Cremophor (SOR-Chremo) and SOR- NE, respectively. The antitumor activity of the formulas was evaluated by detecting the efficacy of the administered drug through measuring the tumor volume and lactate dehydrogenase activity (LDH) in the ascetic fluids. The hepatotoxicity, cardiotoxicity, hematoxicity and nephrotoxicity were identified by determining the serum enzymes, complete blood count and studying the histological changes of the liver, heart and kidney tissues. The physical characteristics of SOR- NE, determined by the zetasizer and scanning electron microscope, exhibited that the z-average diameter of the nanodroplets was 77.46 ± 8.28 nm with negative zeta potential and a spherical morphology. It has been found that the LDH activity in the ascetic fluid of SOR-NE group has considerably enhanced with a significant decrease in tumor volume. SOR-NE has reduced the hepatotoxicity of SOR in mice with increased activity of the catalase enzyme. Furthermore, the reduction of hematoxicity and cardiotoxicity of SOR has been observed in SOR-NE group through lesser counts of white blood cells and decreased levels of cardiac enzymes. SOR-NE group has relatively normal liver, heart and kidney tissues when compared to the SOR-Chremo group. In conclusion, encapsulating SOR in NE has decreased its toxicity in the liver, heart and blood.