



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Biological evaluations of nanocarriers to improve the effectiveness of colorectal cancer treatment

Cabral De Sã Leitão Oliveira, A.L.

Citation

Cabral De Sã Leitão Oliveira, A. L. (2022, March 24). *Biological evaluations of nanocarriers to improve the effectiveness of colorectal cancer treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3280009>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3280009>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

PORTUGUESE SUMMARY

O campo da nanomedicina está em constante aperfeiçoamento devido ao uso de técnicas modernas. Com essas técnicas, são formuladas nanoestruturas com farmacocinética e farmacodinâmica adequadas para o tratamento de várias doenças, incluindo o câncer. É importante considerar a heterogeneidade dos tumores primários para que o tratamento do câncer seja eficaz. A heterogeneidade do tumor favorece a sobrevivência do tecido tumoral e a resistência aos medicamentos, levando à falha dos agentes quimioterápicos em induzir uma resposta terapêutica. Além disso, os mecanismos de absorção, metabolismo e excreção dos quimioterápicos, comumente utilizados em pacientes com câncer, e a falta de direcionamento específico desses medicamentos podem causar

efeitos adversos nos pacientes tratados. Assim, o objetivo geral desta tese é investigar a atividade biológica de nanopartículas (NPs) poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) como um sistema de distribuição de drogas (DDS) para carvedilol (CVDL) ou oxaliplatina (OXA), *in vitro* e *in vivo*, para tratar o câncer colorretal (CRC). Os DDSs foram formulados para atingir esse objetivo. Posteriormente, as formulações foram caracterizadas a fim de se obter informações sobre seu tamanho, forma, taxa de encapsulação e potencial zeta. Como resultado comum desta tese, todas as formulações apresentaram forma esférica e superfície lisa. Estudos de inflamação foram realizados, uma vez que a progressão do CCR está relacionada à indução de um processo inflamatório crônico e recorrente (Capítulo 2). No Capítulo 2, nanopartículas funcionalizadas com colesterol (CHO) diminuíram a migração de leucócitos quando comparadas com CVDL livre quando usadas na mesma concentração. Além disso, as nanoformulações apresentaram atividades semelhantes quando utilizadas em doses menores que o CVDL, em maior concentração, em relação aos níveis de malondialdeído (MDA) e glutathiona (GSH). Estudos *in vitro*, como análise de viabilidade celular e morte celular, foram realizados para analisar a atividade antitumoral dos sistemas (Capítulos 2, 3 e 4). Os resultados *in vitro* mostraram que o polímero PLGA é atóxico e que o uso de NPs aumentou a eficácia do medicamento contra células tumorais. Testes para avaliar a eficiência do direcionamento dos NPs por meio de CHO ou ácido fólico (FA) foram realizados para comprovar que há um aumento na eficiência do direcionamento dos sistemas para células CRC murinas CT-26 (Capítulos 3 e 4). Esses testes mostraram que NPs direcionados se ligam à superfície da célula e internalizam na célula em maior quantidade do que NPs sem o alvo. Finalmente, modelos animais foram desenvolvidos para estudar apoptose e resistência a drogas, bem como metástases (Capítulos 3 e 4). Os resultados de um estudo em animais confirmaram nossos resultados *in vitro*, mostrando que o uso de NPs reduziu o volume do tumor e atuou na modulação do tumor. Nos capítulos 2, 3 e 4, nossos estudos foram discutidos em detalhes sobre as formulações e caracterizações de NPs como DDSs com características ideais para aumentar a gama terapêutica de drogas no local do tumor. Bem como a avaliação biológica desses DDS quando sua atividade antiinflamatória (Capítulo 2) e sua atividade antitumoral *in vitro* (Capítulos 2, 3 e 4) e *in vivo* (Capítulos 3 e 4). Tomados em conjunto, todos os DDSs estudados nesta tese foram capazes de melhorar a eficiência quimioterapêutica das drogas estudadas nos Capítulos 2, 3 e 4.