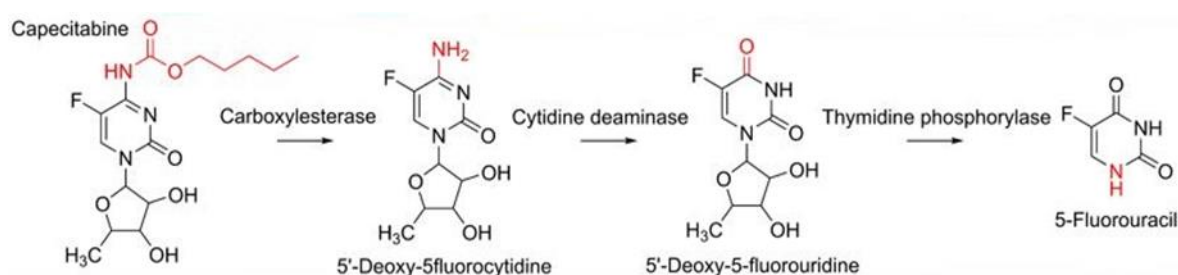




**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 19029 – Конкурсна сесия 2019:
„Изследване влиянието на специфични карбоксилестеразни инхибитори
върху ефективността на химиотерапията с Capecitabine“
РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. д-р Петко Пенков Маринов, дм**

Capecitabine е антинеопластичен про-медикамент, представител на групата на флуоропиримидина. Постъпил в организма, *Capecitabine* се метаболизира от триада ензими до неговата активна форма (метаболит) - *5-Fluorouracil* (Фигура 1).



Фигура 1. Тристъпкова активация на *Capecitabine*

Днес, както *5-Fluorouracil*, така и *Capecitabine* се прилагат с успех в терапията на множество злокачествени заболявания. За разлика от *5-Fluorouracil*, *Capecitabine* много по-често се разглежда като медикамент на първи избор. Като причина за това могат да се изтъкнат по-удобният прием и клиничните резултати от лечението с про-медикамента по отношение на ефикасността и безопасността.

Анализът на медицинската литература показва, че броят на изследвания, свързани с подобряване ефективността на терапията с *Capecitabine*, бива твърде ограничен. Основните стратегии касаят: комбинирането на *Capecitabine* с калциев фолинат, проявяващ синергизъм с неговия активен метаболит; употребата на CD13 (геномни) инхибитори; dUTPase/DPD инхибитори, а също и внедряването на нанотехнологии, влияещи лекарственото освобождаване.

От друга страна, са публикувани доклади, потвърждаващи значимата роля на редица генетични алтерации, повлияващи терапията с *Capecitabine*. В тази връзка установените релации между полиморфизми в CES2 и CES1 гени и активността на про-медикамента биват отчетени като крайно интригуващи, тъй като касаят пусковия стадий от биотрансформацията на *Capecitabine*.

Към днешна дата липсва информация относно активността на CES-инхибиторите и тяхното влияние върху бионаличността на *Capecitabine*.

Изложените констатации подчертават практическото значение на настоящото проучване, а именно: **Да се определи на влиянието на различни CES-инхибитори върху бионаличността на *Capecitabine* и неговата ефикасност при лечението на злокачествени тумори.**

Във връзка с това е направена оценка на антитуморната активност на *Capecitabine* в комбинация с CES-инхибитори чрез реализирането на модел на злокачествено заболяване при бели мишки от порода *Icr Albino Mice*, инокулирани с асцитни клетки *Ehrlich-Lettre*.

Основната цел на настоящото проучване е: Да се генерира иновативен терапевтичен подход/стратегия за терапия на злокачествени тумори - подход, който носи следите от съвременната фармакологична, фито- и хранителна терапия.

Настоящите изследвания могат да бъдат разглеждани като интердисциплинарни и фокусирани върху приоритетната научна област - онкологията и редки заболявания.

Очаквани резултати:

- ❖ Да се увеличи ефективността в терапията с *Capecitabine* по механизма на нарастване на неговия терапевтичен индекс; ефективност, свързана с редуцията на общоприлаганата доза на този медикамент и нежеланите прояви на негова токсичност.
- ❖ Да се въведе иновативна онкологична терапия, криеща в себе си белезите на съвременните фармако-, фито- и нутритивни подходи.

Резултати:

Проведените експериментални дейности позволиха да анализираме възможностите за оптимизация на антинеопластичната терапия с *Capecitabine* в присъствието на *carboxylesterase-2* инхибитори. В тази връзка, е приложен *in vivo* модел на туморно заболяване, включващ перитонеално имплантиране на експериментални бели мишки от породата *Icr Albino* с тумор на Ерлих. Сравнена е преживяемостта на групите, приемащи комбинирана терапия (*carboxylesterase-2* инхибитор + *Capecitabine*) с отделните контролни групи (нетретирани или третирани само с антинеопластика). В допълнение, е разработена екологосъобразна процедура, основаваща се на метода протеинна преципитация, за обработване на плазмени проби. Успешно е разработен и валидиран HPLC базиран модел, специално насочен към определянето на субстрата и продукта на ензима *carboxylesterase* в състава на получените плазмени образци.

Анализът на данните показва, че преживяемостта на животните, третирани с *Capecitabine* и *carboxylesterase-2* инхибитора *Isatin* е по-висока от тази на нетретираната контрола с 5%, но не надвишава монотерапията с антинеопластика. От друга страна комбинацията между *Capecitabine* и селективният *carboxylesterase-2* инхибитор Лоперамид повишава с най-висок процент преживяемостта на перитонеално

имплантираните с тумор на Ерлих експериментални животни (два пъти по-висок от този на монотерапията с Capecitabine).

Получените данни са в подкрепа на първоначално заложената хипотеза, свързана с възможността за повишаване ефективността на терапията с Capecitabine чрез инхибиране на извънтуморната му активация.

Чрез получените резултати, както и тяхното оповестяване, настоящото изследване следва да допринесе за повишаване осведомеността относно стратегиите за оптимизиране терапията с Capecitabine в присъствието на carboxylesterase-2 инхибитори. В допълнение, така разработените протоколи за работа могат да послужат и за други последващи предклинични проучвания, фокусирани върху редуцията на токсичните ефекти от антинеопластичната терапия с Capecitabine.