

Anti-Tumor and Anti-Angiogenic Effects of Metronomic Use of Zoledronic Acid Encapsulated in APRPG-modified PEGylated Liposomes

Xin-jun CAI^{1,#}, Zeng WANG^{2,#}, Jia-wei CAO¹, Jian-jun NI¹, Ying-ying XU¹ & Jun YAO^{1,*}

¹ Department of Pharmacy, Hangzhou Red Cross Hospital, 310003, Hangzhou, Zhejiang, People's Republic of China

² Department of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, 310022, People's Republic of China

SUMMARY. Zoledronic acid (ZOL) represents a 3rd generation bisphosphonate that has been reported to possess anti-tumor activity. However, its use as a chemotherapeutic drug is hindered by its short plasma half-life and rapid accumulation in bone. Therefore, the current study demonstrates the anti-angiogenic efficacy of metronomic administration of ZOL encapsulated in APRPG-modified PEGylated liposomes (APRPG-PEG-LP-ZOL), specifically in targeting vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) that is known to be involved in tumor neovascularization. APRPG-PEG-LP-ZOL was synthesized using the thin-film hydration method. *In vivo* experiments on PC3 tumor-bearing mice were done to investigate the anti-tumor activity of metronomic APRPG-PEG-LP-ZOL administration. From our results, metronomic APRPG-PEG-LP-ZOL appears to restrict tumor growth more effectively than the conventional regimen. Decreased microvessel density (MVD) confirms the anti-tumor and anti-angiogenic activity of APRPG-PEG-LP-ZOL *in vivo*. Our results indicate that APRPG-PEG-LP-ZOL is a rational chemotherapeutic option for cancer patients.

RESUMEN. El ácido zoledrónico (ZOL) ES un bifosfonato de tercera generación que se ha informado posee actividad antitumoral. Sin embargo, su uso como fármaco quimioterapéutico se ve obstaculizado por su corta vida media en plasma y su rápida acumulación en el hueso. Por lo tanto, el estudio actual demuestra la eficacia antianangiogénica de la administración metronómica de ZOL encapsulada en liposomas PEGilados modificados con APRPG (APRPG-PEG-LP-ZOL), específicamente en la orientación del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1) que se sabe que está involucrado en la neovascularización tumoral. APRPG-PEG-LP-ZOL se sintetizó utilizando el método de hidratación de película delgada. Se realizaron experimentos *in vivo* en ratones portadores de tumores PC3 para investigar la actividad antitumoral de la administración metronómica de APRPG-PEG-LP-ZOL. De nuestros resultados, el APRPG-PEG-LP-ZOL metronómico parece restringir el crecimiento tumoral más eficazmente que el régimen convencional. La disminución de la densidad de microvasos (MVD) confirma la actividad antitumoral y antiangiogénica de APRPG-PEG-LP-ZOL *in vivo*. Nuestros resultados indican que APRPG-PEG-LP-ZOL es una opción quimioterapéutica racional para pacientes con cáncer.

KEY WORDS: anti-angiogenic, anti-tumor, APRPG, metronomic administration, PEGylated liposomes, zoledronic acid.

Co-first authors.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* zjtcxj@zcmu.edu.cn