

Sisteme avansate pe bază de MSN-B optimizate pentru terapia cu captare de protoni cu bor pentru terapia cu protoni îmbunătățită (BPCEPT)

În această etapă, pe baza rezultatelor obținute în etapele anterioare ale proiectului s-a verificat reproductibilitatea sintezei silicei mezoporoase funcționalizate cu acid *para*-carboxifenil boronic și pentru a mări conținutul de grupări de acid boronic s-a dezvoltat o metodă de impregnare a nanoparticulelor (NP) cu particule cuantice de carbon dopate cu azot și bor, urmată de funcționalizarea suprafeței silicei cu acid *para*-carboxifenil boronic ceea ce corespunde cu obiectivul **(O1)** al proiectului - *obținerea nanoparticulelor de silice mezoporoasă funcționalizată cu derivați boronici*.

Astfel s-au combinat avantajele pe care le oferă transportorul de tip nanoparticule silice mezoporoasă (MSN) ce poate acomoda o concentrație ridicată de molecule organice datorită porozității ridicate și cele oferite de derivații de acid fenilboronic care asigură țintirea acidului sialic prezent în celulele de cancer de sân, îndeplinind și cerința prezenței ^{11}B într-un conținut cât mai mare pentru iradierea cu protoni.

Astfel cei trei transportori funcționalizați cu grupări de acid boronic au fost utilizați drept suporturi pentru resveratrol în baza rezultate obținute în etapa a 2-a ceea ce corespunde obiectivului **(O2)** al proiectului - *adsorbția agentului antitumoral în transportorii de silice mezoporoasă funcționalizată cu derivați boronici*. Prin urmare atât cei trei transportorii funcționalizați, notați MSN-B, cât și cele trei nanocompozite silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări de acid boronic – resveratrol, denumiți MSN-B-At, s-au investigat prin metode variate de caracterizare precum: difracție de raze X, spectroscopie FTIR, microscopie electronică de baleiaj, analiză termică, analiză granulometrică etc.

Citotoxicitatea celor 3 sisteme MSN-B-At și a transportorilor MSN-B dezvoltăți în această etapă a fost evaluată pe linia celulară de cancer de sân BT474 în funcție de doza de tratament cu NP efectuată ceea ce corespunde cu îndeplinirea obiectivului **(O3)** *evaluarea citotoxicității MSN-B și MSN-B-At*. S-a putut observa că adsorbția resveratrolului în mezoporii nanoparticulelor de silice funcționalizată accentuează activitatea antitumorală a acestuia.

Atât cei trei transportori funcționalizați cu grupări de acid boronic, cât și cele trei nanocompozite pe bază de resveratrol au fost evaluate pentru terapia cu protoni îmbunătățită cu captare de protoni cu bor (BPCEPT) fiind iradiate cu protoni cu intensități diferite (1, 2 și 4 Gy) ceea ce corespunde cu obiectivul **(O4)** - *evaluarea MSN-B și MSN-B-At pentru BPCEPT*.

Tratamentul de iradiere cu protoni a condus la o scădere semnificativă a supraviețuirii celulelor tumorale de cancer de sân BT474, față de tratament cu NP, la dozele de 2 Gy, respectiv 4 Gy, pentru toate concentrațiile testate în acest studiu. Astfel, putem afirma că pentru aceste condiții experimentale, tratamentul dual cu NP de compozit de tip resveratrol-silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări de acid boronic și protoni conduce la o creștere a citotoxicității împotriva celulelor de cancer de sân, comparativ cu probele doar iradiate sau doar expuse tratamentului cu NP, ceea ce demonstrează la nivel de laborator a funcționalității sistemelor dezvoltate pentru BPCEPT ceea ce corespunde cu obiectivul **(O6)**.

Internalizarea NP de compozit pe bază de resveratrol în celule BT474 atât înainte, cât și după iradierea cu protoni a fost evaluată prin microscopie hiperspectrală ceea ce corespunde cu obiectivul **(O5)**- *evaluarea internalizării transportorului de silice funcționalizat cu grupări de acid fenilboronic și a sistemelor cu eliberare țintită de agent antitumoral prin microscopie hiperspectrală*.

Prin urmare, s-au îndeplinit toate obiectivele cercetării și toți indicatorii, rezultatele obținute fiind diseminate în 4 participări la conferințe (2 conferințe invitate) și 3 articole ISI.