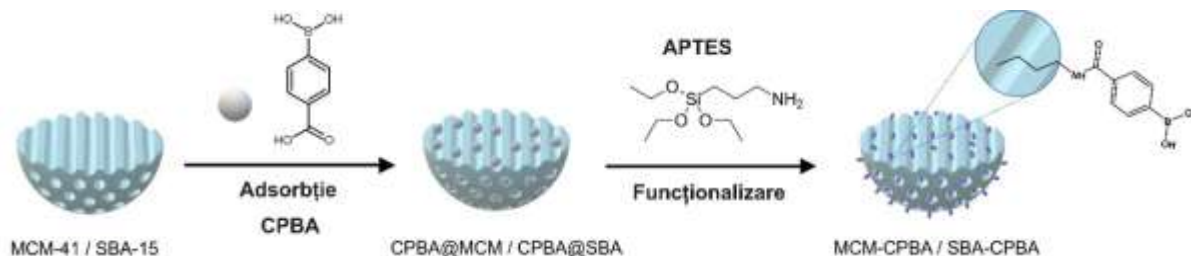


## Prezentarea succintă a rezultatelor proiectului ilustrate prin figuri

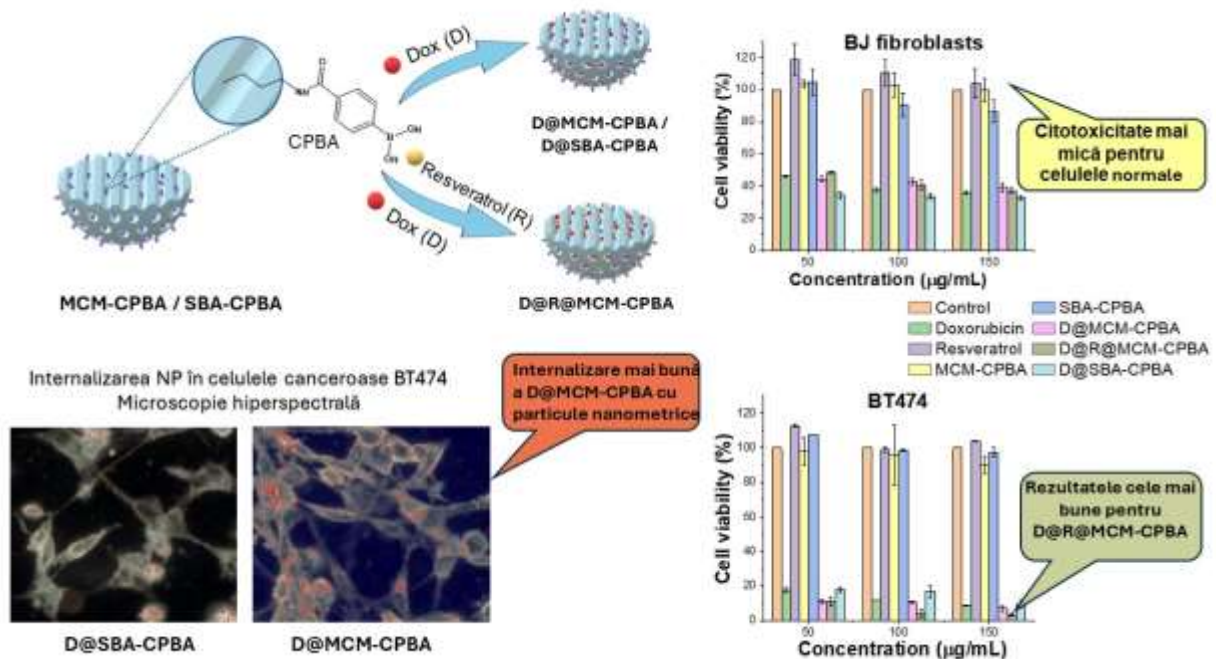
Utilizarea tot mai mult a nanotehnologiei pentru tratamentul și diagnosticarea cancerului este motivată de necesitatea de a îmbunătăți rezultatele terapiei pentru pacienții cu cancer. Pentru a răspunde nevoilor terapeutice, este crucial să se dezvolte noi sisteme cu eliberare a medicamentelor bazate pe nanotransportori funcționalizați capabili să facă distincția între celulele maligne și cele sănătoase, cu eliberarea agentului citostatic în țesutul tumoral. În general, dezvoltarea de noi tratamente prin combinarea radioterapiei cu chimioterapie cu sisteme eficiente cu eliberare țintită a agenților antitumorali pentru a îmbunătăți starea pacientului și a-i prelungi viața este un subiect de cercetare extrem de actual având în vedere creșterea incidenței cancerului la populația din ce în ce mai tânără. În acest context se înscrie și proiectul nostru, *Sisteme medicale avansate pentru captarea de protoni cu bor pentru terapia cu protoni îmbunătățită*.

Scopul proiectului a fost de a demonstra conceptul tehnologiei (TRL4) de obținere a unor sisteme avansate ce conțin silice mezoporoasă funcționalizată cu derivați de acid boronic în care este adsorbit un agent antitumoral pentru terapia cu bor cu captare de protoni (BPCEPT) ce integrează mai multe funcționalități: (i) transportorul pentru agentul antitumoral ce asigură țintirea țesutului tumoral, prin afinitatea grupărilor de acid boronic pentru acidul sialic prezent în celulele de cancer de sân, (ii) prezența grupărilor funcționale ce conțin  $^{11}\text{B}$  pentru terapia cu protoni cu captare de protoni cu bor și (iii) eliberarea substanței anticancerigene în țesutul tumoral. Drept transportor s-a ales silicea mezoporoasă de tip MCM-41, cu particule cu un diametru mediu de 90 nm, pentru țintirea pasivă a țesutului tumoral prin efectele retenției și permeabilității crescute (EPR) a NP care s-a funcționalizat cu acid 4-carboxifenil boronic prin reacție de amidare cu 3-aminopropiltrietoxisilan (Fig. 1), iar drept agent tumoral s-au utilizat doxorubicin și resveratrolul. Tratamentul cu sistemul cu co-eliberare a doxorubicinului și resveratrolului a condus la activitatea antitumorală cea mai pronunțată după 48 h de incubare. S-a observat o toxicitate mai mică la nivelul fibroblastelor umane normale la concentrațiile testate a sistemelor dezvoltate (Schema 2).

Tratamentul de iradiere cu protoni împreună cu tratamentul cu nanoparticule de compozit de tip silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări de acid boronic și resveratrol 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, pentru aceste condiții experimentale, tratamentul dual cu NP de compozit de tip resveratrol-silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări de acid boronic și iradiere cu protoni conduce la o creștere a efectului tumoral împotriva celulelor canceroase, comparativ cu probele doar iradiate sau doar expuse tratamentului cu NP (Scheme 3), ceea ce demonstrează la nivel de laborator a funcționalității sistemelor dezvoltate (3 sisteme de tip NP de silice de tip MCM-41 funcționalizate cu grupări de acid boronic – resveratrol pentru BPCEPT ceea ce corespunde cu scopul acestui proiect.



**Figura 1.** Obținerea nanoparticulelor de silice funcționalizate cu acid 4-carboxifenil boronic



**Schema 2.** Sisteme cu eliberare de doxorubicin și co-eliberare de doxorubicin și resveratrol. Obținere, citotoxicitate asupra fibroblastelor BJ și celulelor de cancer de sân BT474, internalizare în celulele canceroase evaluată prin microscopie hiperspectrală.

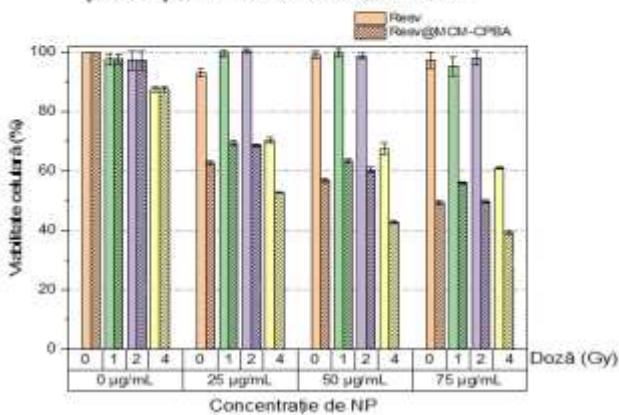
**Terapia cu protoni îmbunătățită cu captare de protoni cu bor (BPCEPT)**

Utilizarea unui transportor de silice funcționalizată cu acid 4-carboxifenil boronic, iar drept agent antitumoral, un compus natural, resveratrol.

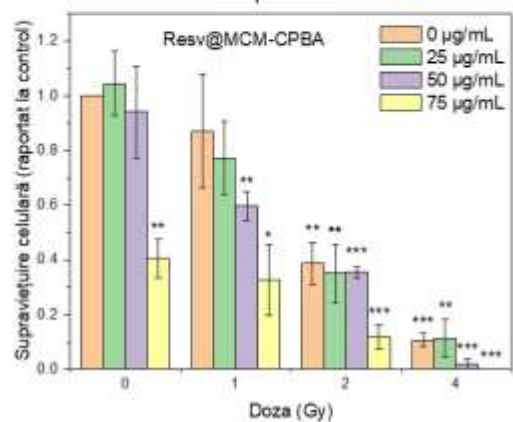
Procesul care are loc:



Viabilitatea celulară după 48 h de la iradierea cu protoni pe linia de cancer de sân BT474



Testul clonogenic după 10 zile de la iradierea cu protoni



**Schema 3.** Sistem pentru terapia cu protoni îmbunătățită cu captare de protoni cu bor ce conține resveratrol depus pe un transportor de silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări de acid boronic.