

PROIECT EXPERIMENTAL DEMONSTRATIV – PED  
PN-III-P2-2.1-PED-2019-3067  
Contract 263PED/2020  
Director Conf. Dr. Dr. Habil. Caizer Costică

## **Raport științific și tehnic**

- Etapa de execuție nr. 3/2022 -

Perioada de raportare: 03/01/2022 – 05/08/2022

Titlu:

**Testarea/validarea *in vitro* și *in vivo* a SPMHT utilizând nanobioconjugate de (Fe-Co) $\Gamma$ - $\gamma$ -CDs pe cancerul de piele și carcinom de sân; citotoxicitate/viabilitate și evaluarea efectului termic asupra tumorilor;**

### **Rezultate de etapa propuse:**

1 lucrare ISI;  
1 Conferința internațională;  
1 Protocol (pentru aplicarea SPMHT *in vivo* pe modelul animal);  
1 patent;

- **Rezultatele de etapa propuse au fost realizate, chiar semnificativ depășite, mai puțin patent** (a se vedea și mai jos, la Diseminarea rezultatelor):
  - 3 lucrări, din care 2 ISI **in zona ROSIE** și 1 BDI (AIP Proceeding (**Web of Science**));
  - 1 Conferința internațională;
  - 1 Protocol pentru aplicarea SPMHT *in vitro* (pe celule tumorale) și *in vivo* pe modelul animal tumoral, pentru terapie alternativă a cancerului;
  - 1 carte (volum de cercetare, electronic) în Applied Sciences (**Web of Science**);

Explicatie: pentru patentare este nevoie de mai multe rezultate experimentale care trebuie obținute, atât *in vitro*, cât mai ales și *in vivo*, pentru validare metoda/eficacitate; în acest sens, experimentele vor continua;

### **Diseminarea rezultatelor obținute:**

#### ▪ **Lucrări ISI:**

[1] Costica Caizer, Isabela Simona Caizer, Roxana Racoviceanu, Claudia Watz, Mioc Marius, Cristina Adriana Dehelean, Tiberiu Bratu, Codruta Marinela Soica, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PAA-(HP- $\gamma$ -CDs) Biocompatible Ferrimagnetic Nanoparticles for Increasing Efficacy in Superparamagnetic Hyperthermia, NANOMATERIALS, 12 (2022) 2577. (**Q1 - red area**).

[2] Isabela Simona Caizer, Costica Caizer, Superparamagnetic Hyperthermia Study with Cobalt Ferrite Nanoparticles Covered with  $\gamma$ -Cyclodextrins by Computer Simulation for Application in

Alternative Cancer Therapy, INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 23 (2022) 4350. (Q1 - red area).

[3] I.S. Caizer, C. Caizer, Cobalt Doped Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Application, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS CONFERENCE PROCEEDINGS SERIES, 2022 (BDI, Web of Science) (accepted).

▪ **Conferinta:**

Costica Caizer, Isabela Simona Caizer, Roxana Racoviceanu, Claudia Watz, Mioc Marius, Cristina Adriana Dehelean, Tiberiu Bratu, Codruta Marinela Soica, *3NANO-22 Nano Science/Technology/Biotechnology International Conference*, 20-23 Sept., Roma, 2022 (accepted).

▪ **Protocol:**

Aplicarea hipertermiei superparamagnetice (SPMHT) cu nanobioconjugate SPM de (Fe-Co)<sub>f</sub>-PAA-(HP-γ-CDs) ((Fe-Co)<sub>f</sub> este Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (proba magnetica P1), Co<sub>0.05</sub>Fe<sub>2.95</sub>O<sub>4</sub> (proba magnetica P2) si CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (proba magnetica P6), PAA - acid poliacrilic, (HP-γ-CDs) - hidroxipropil gama Ciclodextrina) *in vitro* pe culturi de celule tumorale si *in vivo* pe modelul animal cu cancer indus, pentru terapia *alternativa* a cancerului de piele (melanom (A375), scuamos (A431)) si cancerul mamar (MCF-7);

▪ **Carte (volum de cercetare, electronic):**

Costica Caizer, *Applications in Nanotechnology and Nanomedicine of Magnetic Nanomaterials* (volum de cercetare, electronic); Special Issue, In: **Applied Sciences**, 2022 (Web of Science), in curs de publicare.

[https://www.mdpi.com/journal/applsci/special\\_issues/Applications\\_Nanotechnology\\_Nanomedicine\\_Magnetic\\_Nanomaterials](https://www.mdpi.com/journal/applsci/special_issues/Applications_Nanotechnology_Nanomedicine_Magnetic_Nanomaterials)

## Rezumat

In etapa III a proiectului, urmarindu-se indeplinirea obiectivelor din aceasta etapa, s-a testat hipertermia superparamagnetica (SPMHT) *in vivo* pe modelul animal (soareci C17-Nu) cu cancer indus de piele (melanom) utilizand nanobioconjugatele de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PAA-(HP-γ-CDs) (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> – nanoparticule ferimagnetice de magnetita, PAA - acid poliacrilic, (HP-γ-CDs) - hidroxipropil gama ciclodextrina) care au dat cele mai bune rezultate *in vitro*: celulele tumorale de melanom A375 distruse intr-un procent de aprox. 98 %. Au fost testate in prealabil *in vitro* nanobioconjugatele superparamagnetice (SPM) de (Fe-Co)<sub>f</sub>-PAA-(HP-γ-CDs) ((Fe-Co)<sub>f</sub> este Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (proba magnetica P1), Co<sub>0.05</sub>Fe<sub>2.95</sub>O<sub>4</sub> (proba magnetica P2) si CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (proba magnetica P6) pentru cancerul de piele melanom (A375), scuamos (A431) si cancerul mamar (MCF-7). Rezultate notabile au fost obtinute si in cazul celulelor tumorale A431, si foarte bune, in cazul celulelor tumorale MCF-7, procentul de distrugere a lor in urma aplicarii hipertermiei superparamagnetice ajungand la aprox. 95 %.

In vederea testarii *in vivo*, mai intai au fost obtinute modelele animale tumorale corespunzatoare la soareci C17-Nu, induse prin inocularea celulelor tumorale A375 (melanom uman), 10 mil.

celule/soarece subcutanat, dupa dispersarea in 100  $\mu$ L PBS, si apoi s-a facut analiza lor histopatologica si imunohistochima pentru confirmarea si urmarirea dezvoltarii tumorilor in timp (**obiectiv 1**). Rezultatele obtinute arata ca tumorile apar si se dezvolta in timp de aprox. trei saptamani, dupa care pot fi supuse experimentului de hipertermie superparamagnetica avand in vedere conditiile si parametrii experimentali stabiliti *in vitro*. Cand tumorile au fost bine dezvoltate, soarecii au fost impartiti pe loturi experimentale (5 soareci pe lot) si supusi experimentului de hipertermie superparamagnetica utilizand nanobioconjugatele de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PAA-(HP- $\gamma$ -CDs) (**obiectiv 2**), pentru un interval de timp de 30 min./experiment/sedinta de tratament, in acord cu procedura experimentală *in vitro*. Testarea a urmat un plan de terapie de 9 zile (1z-1z-1z-2z-2z-2z, z-zile), cate 30 min pentru fiecare sedinta de tratament. Pe parcursul terapiei si la sfarsit s-a urmarit si vizual involutia/evolutia tumorii si s-au facut analizele specifice. In final, s-a stabilit protocolul pentru aplicarea SPMHT *in vivo* pe soareci de laborator utilizand nanobioconjugatele de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PAA-(HP- $\gamma$ -CDs) pentru terapia cancerului melanom (**obiectiv 3**), care a condus la cel mai bun rezultat.