

Proiect PN-III-P4-PCE-2021-1572, Contract PCE105/2022

Modularea metalomica a transportorilor membranari in celulele tumorale ovariene chimiorezistente cu ajutorul nano-sensibilizatorilor- MetallomeX

Etapa 2: Maparea metalomica a celulelor tumorale ovariene chimiorezistente-parte a II-a; Stabilirea echilibrului dintre incorporarea/efluxul celular al medicamentelor standard platinice si al compusilor metalici noi in functie de transportul membranar

Rezumat executiv al activităților realizate în etapa a II-a de implementare

In cadrul etapei a II-a din proiectul PN-III-P4-PCE-2021-1572, Contract PCE105/2022 s-au implementat obiectivele: Maparea metalomica a celulelor tumorale ovariene chimiorezistente - parte a II-a; respectiv: Stabilirea echilibrului dintre incorporarea/efluxul celular al medicamentelor standard platinice si al compusilor metalici noi in functie de transportul membranar, prin realizarea celor 5 activitati prevazute in Planul de realizare:

2.1. Caracterizarea integrativa a transportorilor membranari SLC si a pompelor de eflux tip ABC in celulele ovariene rezistente la platina (partea a II-a) a fost realizata pe un model *in vitro*, prin metode de citometrie in flux, expresie la nivel de ARN si cuantificare imunoenzimatica.

2.2. Evaluarea distributiei elementelor metalice intracelulare in celulele tumorale sensibile fata de cele rezistente la platina- in parte a II-a a studiului s-a extins maparea multielement a liniilor celulare tumorale ovariene chimiosensibile si chimiorezistente, prin tehnica analitica ICP-MS, pentru a evidentia aberatii ale metalomului celulelor tumorale.

2.3. Stabilirea mecanismelor de moarte celulara induse de medicamentele platinice, nanostructurile functionalizate cu platina si complexii metalici nou sintetizati - activitatea s-a implementat printr-un studiu centrat pe caile de semnalizare apoptotice, leziunile ADN si expresia pompelor de extrudare in celulele ovariene chimiorezistente.

2.4. Evaluarea ferroptozei - "moartea celulara metalomica" prin echilibrul platina-fier in functie de transportorii membranari ai sistemului xCT, pe un sistem biologic *in vitro* constituit in celule tumorale si celule implicate in raspunsul imun antitumoral

2.5 Evaluarea efectelor modulatorie ale nanoparticulelor de magnetita asupra semnalului ferroptotic mediat de stresul oxidativ in celulele de cancer ovarian ABCG2-pozitive; activitate centrata pe modularea semnalelor redox, metabolismul glutationului si resensibilizarea celulelor tumorale rezistente prin tratamente cu nanostructuri functionalizate

In cadrul etapei II obiectivele au fost realizate in proportie de 100%.

A fost publicat manuscrisul: "Cytotoxicity Evaluation of Unmodified Paddlewheel Dirhodium(II,II)-Acetate/-Formamidinate Complexes and Their Axially Modified Low-Valent Metallodendrimers" indexat ISI Web of Science, care se poate accesa in mod gratuit la adresa: <https://doi.org/10.3390/molecules28062671>

Manuscrisul cu titlul " Programmed and immunogenic cell death mechanisms induced by metal-based drugs in tumors" indexat BDI a fost acceptat spre publicare; de asemenea au fost trimise spre publicare doua manuscrise la reviste indexate Web of Science Core Collection. Pentru diseminarea rezultatelor au fost sustinute prezentari orale sau poster de catre membrii proiectului, la conferinte nationale si internationale.

S-a elaborat „Raportul cu privire la continutul de metale si metaloizi in celula tumorala” respectiv un „Ghid metodologic al evaluarii ferroptozei in celulele tumorale”.