

**Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică
Centrul de Cercetare Științifică în Chimie Fizică**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

INTERACȚIUNEA NANOPARTICULELOR CU MEMBRANE BIOLOGICE

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotișel

Doctorand:

Ing. Chim. Mădălina-Anca Ujică (căs. Tamas)

CLUJ-NAPOCA

2025

CUPRINS TEZĂ

REZUMAT	5
SUMAR	6
MOTIVAREA ALEGERII TEMEI	7
INTRODUCERE	8
A. INTERACȚIUNEA NANOPARTICULELOR CU	
MEMBRANELE BIOLOGICE	8
B. DESCRIEREA CAPITOLELOR DIN TEZA DE DOCTORAT	9
C. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	11
 CAPITOLUL 1. SINTEZA ASPECTELOR ACTUALE ALE EFECTELOR	
DATORATE CURCUMINEI ÎN BOLILE NEURODEGENERATIVE, NEURO-	
INFLAMATORII ȘI CEREBROVASCULARE	13
Rezumat	13
1.1. Introducere	13
1.2. Metabolismul și biodisponibilitatea curcuminei în relație cu fiziologia creierului	14
1.2.1. Metabolismul curcuminei	14
1.2.2. Biodisponibilitatea curcuminei în sistemul nervos central	16
1.3. Curcumina și patologiile neuro-vasculare	18
1.3.1. Efectele curcuminei în ischemia cerebrală și în accidentul vascular cerebral	18
1.3.2. Efectele curcuminei asupra microangiopatiei cerebrale	22
1.4. Curcumina în afecțiuni neurodegenerative, neuroinflamatorii și schizofrenie	24
1.4.1. Efectele curcuminei în boala Alzheimer	25
1.4.2. Efectul curcuminei în boala Parkinson	27
1.4.3. Curcumina și schizofrenia	33
1.5. Efectele curcuminei asupra inflamației cauzate de neuropatia diabetic	34
1.6. Efectele curcuminei în neurotoxicitatea indusă de metale	36
1.7. Provocările actuale și perspectivele viitoare privind terapiile pe bază de curcumină	39
1.8. Concluzii	40
1.9. Bibliografie	41
 CAPITOLUL 2. NANOPARTICULE DE AUR FUNCȚIONALIZATE CU	
BIOCOMPUȘI ANTICANCER	63
Rezumat	63
2.1. Introducere.....	63
2.2. Rezultate și discuții	65
2.2.1. Caracterizare UV-Viz a soluțiilor coloidale de nanoAu obținute prin reducere cu resveratrol	65
2.2.2. Interacțiunea nanoAu-R cu soluția de PBS	66
2.2.3. Funcționalizarea nanoAu-R cu doxorubicină, D	66

2.2.4. Funcționalizarea nanoAu-R cu complexul resveratrol-piperină, RP	68
2.2.5. Funcționalizarea nanoAu-R cu icariină, Ic	69
2.2.6. Funcționalizarea nanoAu-R1 cu diferite biomolecule	70
2.3. Concluzii	72
2.4. Secțiunea experimentală	72
2.4.1. Materiale și metode	72
2.4.2. Sinteza nanoAu	73
2.4.3. Spectroscopie UV-Viz	73
2.5. Bibliografie	74

CAPITOLUL 3. EFECTUL NANOPARTICULELOR DE AUR SINTETIZATE CU CITRAT DE SODIU ȘI FUNCȚIONALIZATE CU COMPUȘI NATURALI CU ACȚIUNE ANTICANCERIGENĂ ASUPRA UNOR LINII CELULARE

CANCEROASE	76
Rezumat	76
3.1. Introducere	76
3.2. Rezultate și discuții	78
3.2.1. Sinteza, funcționalizarea și caracterizarea nanoparticulelor de aur	78
3.2.2. Activitate anticancerigenă: viabilitatea celulară și efectele citotoxice	83
3.3. Concluzii.....	87
3.4. Partea experimentală.....	87
3.4.1. Materiale și metode	87
3.4.1.1. Materiale	87
3.4.1.2. Linii celulare.....	88
3.4.2. Sinteza și funcționalizarea nanoparticulelor de aur.....	88
3.4.3. Metode de caracterizare.....	89
3.4.4. Testul de viabilitate celulară MTT.....	89
3.5. Bibliografie.....	90

CAPITOLUL 4. STABILITATEA ÎMBUNĂTĂȚITĂ A NANOPARTICULELOR DE AUR MULTI-FUNCȚIONALIZATE CU EFICACITATE POTENȚIALĂ ANTI-CANCERIGENĂ ASUPRA CELULELOR CANCEROASE UMANE.....

REZUMAT.....	93
4.1. Introducere	93
4.2. Materiale și metode	95
4.2.1. Materiale.....	95
4.2.2. Sinteza nanoparticulelor de aur	96
4.2.3. Funcționalizarea nanoparticulelor de aur	96
4.2.4. Linii celulare.....	97
4.2.5. Metode de caracterizare	97
4.2.5.1. Spectrele de absorbție UV-Viz.....	97
4.2.5.2. Imaginile TEM	97
4.2.5.3. TEM de Înaltă Rezoluție (HR-TEM)	97
4.2.5.4. Investigațiile AFM	97
4.2.5.5. Măsurătorile de potențial Zeta- (ξ -) și dispersie dinamică a luminii (DLS)	98

4.2.5.6. Investigațiile de difracție cu raze X (XRD)	98
4.2.5.7. Testul de viabilitate MTT	98
4.2.5.8. Analize morfologice ale celulelor	98
4.2.5.9. Analiză statistică	98
4.3. Rezultate și discuții	99
4.3.1. Caracterizarea nanoAu_R și nanoAu_R1 în sistemele coloidale	99
4.3.2. Interacțiunea nanoAu_R1 cu medicamentele	102
4.3.3. Eficacitatea potențială anticancerigenă a nanoAu funcționalizat asupra celulelor canceroase umane	104
4.3.4. Compararea viabilității celulelor HeLa și CaSki ca răspuns la biocompușii individuali sau combinații cu doxorubicină și nanoAu funcționalizate cu resveratrol, piperină, icariină și doxorubicină	110
4.3.5. Interacțiunea nanoAu-R1/D și nanoAu-R1/D/R/P/Ic cu membranele biologice	113
4.4. Concluzii.....	115
4.5. Bibliografie	115

CAPITOLUL 5. NANOPARTICULE DE AUR: DE LA SINTEZĂ LA FUNCȚIONALIZARE ȘI APLICAȚII BIOMEDICALE

Rezumat	124
5.1. Introducere	124
5.2. Sinteza nanoparticulelor de aur	125
5.3. Funcționalizarea nanoparticulelor de aur	127
5.3.1. Resveratrol	127
5.3.2. Piperina.....	128
5.3.3. Icariina	128
5.3.4. Resveratrolul și piperina	128
5.3.5. Doxorubicina	129
5.4. Caracterizarea nanoparticulelor de aur	129
5.5. NanoAu: interacțiuni membranare și citotoxicitate	130
5.5.1. Membrane biologice	130
5.5.2. Monostraturi Langmuir	130
5.5.3. Liposomi	130
5.5.4. Bistraturi lipidice	131
5.5.5. Membrane model	131
5.5.6. Interacțiuni și citotoxicitate	131
5.5.7. Interacțiunea particulelor de aur cu membranele biologice	132
5.5.8. Citotoxicitatea	133
5.6. Aplicații ale nanoAu în cancer	134
5.7. Concluzii	136
5.8. Bibliografie	137

CAPITOLUL 6. NANOPARTICULE DE ARGINT ȘI AUR: PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE

Rezumat	144
6.1. Introducere	144

6.2. Sinteză	145
6.2.1. Sinteza chimică a nanoparticulelor de argint	146
6.2.3. Sinteza biologică a nanoparticulelor de argint	148
6.2.3. Sinteza chimică a nanoparticulelor de aur	150
6.2.4. Sinteza biologică a nanoparticulelor de aur	151
6.3. Rolul solvenților în sinteza nanoparticulelor de argint și aur	153
6.4. Funcționalizarea nanoparticulelor de argint și aur	153
6.5. Caracterizarea nanoparticulelor de argint și aur	155
6.6. Activitatea biologică a nanoparticulelor de argint și aur	158
6.7. Aplicațiile nanoparticulelor de argint și aur	159
6.8. Concluzii	162
6.9. Bibliografie	163
CAPITOLUL 7. CONCLUZII GENERALE	184
CAPITOLUL 8. ACTIVITATEA DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ	187
1. LISTĂ ARTICOLE PUBLICATE	187
2. LISTĂ PARTICIPARE CONFERINȚE ȘTIINȚIFICE	188
3. LISTĂ PROIECTE DE CERCETARE	189
LISTA DE ABREVIERI	190
MULȚUMIRI	192

INTRODUCERE

Nanoparticulele de aur (nanoAu) sunt utilizate în sistemele de livrare a medicamentelor, având toxicitate scăzută și stabilitate ridicată. Biodisponibilitatea nanoAu, determinată de interacțiunile lor cu lipidele și proteinele întâlnite în traseul lor către celulele țintă, este foarte importantă pentru utilizările lor terapeutice.

Interacțiunea nanoparticulelor de aur, cu membranele biologice, cum ar fi membranele celulare din cele **două** linii celulare de *cancer cervical* (cancer de col uterin): **HeLa** și **CaSki**, și **două** linii celulare umane de cancer de sân, **MDA-MB-231** și **MCF-7**, precum și celulele stem tumorale (izolate din glioblastom), **o linie celulară GM1**, și **o linie celulară normală (sănătoasă)** derivată dintr-un **folicul dentar, DF**, reprezintă obiectul acestui studiu.

Aceste nanoparticule de aur pot fi acoperite cu diverse medicamente, cum ar fi doxorubicină și/sau cu biomolecule, de exemplu, resveratrol, R, piperină, P, icariină, Ic, sau curcumină, CCM, cu activitate terapeutică potențială și pot penetra prin membrana lipidică și bariera hematoencefalică, BBB, sugerând capacitatea lor de a ajunge la țintă în interiorul celulelor. Majoritatea efectelor, nanoAu acoperite cu biomolecule cationice, cum ar fi nanoAu@doxorubicină (nanoAu@D) la pH specific, sunt mai eficiente decât nanoAu individuale, efect datorat sarcinilor lor mai pozitive. În această situație, poate avea loc o depolarizare a membranei celulare, care va deschide canalele de calciu, iar calciu va ajunge la mitocondrii și va provoca stres oxidativ, ucigând în cele din urmă în special celulele canceroase. Un alt efect ar putea fi penetrarea în nucleul celular și uciderea celulelor canceroase prin apoptoză.

O altă direcție de cercetare ar putea fi legată de mecanismul de „blebbing”, care este responsabil de desprinderea membranei celulare de citoplasmă și de facilitarea formării blebilor, urmată de distrugerea celulelor canceroase. NanoAu sunt biocompatibile și nu afectează celulele normale.

În viitor, sunt necesare studii suplimentare pe animale, pentru a evalua dacă interacțiunea nanoAu funcționalizate cu medicamente și biomolecule naturale, ca adjuvanți, distruge celulele canceroase și în același timp sunt sigure pentru celulă/organism și dacă acestea pot penetra în siguranță membranele naturale, fiind reprezentative pentru aplicațiile clinice.

În **primul capitol** al acestei teze de doctorat se face o prezentare cuprinzătoare a căilor moleculare implicate în interacțiunile dintre curcumină și metabolizii săi, precum și în homeostazia vasculară a creierului. Curcumina, antioxidant insolubil, fiind printre cele mai studiate biomolecule datorită proprietăților sale antiinflamatorii și antioxidante care îi conferă acțiune biologică asupra sistemului nervos central și beneficii pentru sănătatea umană, este evidențiată în această sinteză, punându-se accent pe impactul său asupra condițiilor patologice (bolile neurodegenerative, schizofrenia și angiopatia cerebrală) și metabolism, explorându-se aspectele celulare și moleculare. În plus, sunt evidențiate limitările date de biodisponibilitatea scăzută a acestei biomolecule și sunt discutate studiile în curs de desfășurare pentru a se depăși aceste piedici pentru valorificarea întregului potențial terapeutic în tulburările neurologice.

Cu toate acestea, provocările persistă în utilizarea eficientă a curcuminei, atunci când se ia în considerare metabolismul și trecerea prin bariera hematoencefalică (BHE) în terapiile bolilor cerebrovasculare. Dezvoltarea unor formulări inteligente pentru sporirea

biodisponibilității și efectele sale în țesuturile neoplazice reprezintă provocările actuale. S-au descoperit formulări care includ complexe de curcumină cu fosfolipide și proteine, sau încapsularea sa liposomală. Aceste strategii noi vizează îmbunătățirea biodisponibilității și stabilității curcuminei, precum și capacitatea sa de a traversa BHE, sporindu-i astfel eficacitatea în tratarea bolilor cerebrovasculare.

Capitolul doi dezbate funcționalizarea nanoparticulelor de aur, nanoAu, cu doxorubicină, D, un medicament anticancerigen, atât în absența, cât și în prezența biomoleculelor naturale adjuvante, precum piperina, P, resveratrol, R, complex resveratrol-piperină, RP, și icariină, Ic (I), care sunt molecule terapeutice cu activitate anticancer și antiinflamatoare demonstrată, formând dispersii coloidale bine stabilizate. Sinteza verde a nanoAu, pe care se încarcă auto-ansambluri ale diferitelor biomolecule selectate, adsorbite pe suprafața lor ca înveliș (core-shell assemblies), a fost confirmată prin observarea rezonanței plasmonilor de suprafață la aproximativ 538 nm. În plus, nanoparticulele de aur stabilizate cu resveratrol, GNP-R, sunt funcționalizate cu biomolecule selectate: D, P, R, RP și Ic, în diferite concentrații, rezultând nanoparticule compozite D/P/R/RP/Ic@nanoAu-R cu diferite compoziții. O altă serie de dispersii coloidale stabilizate este generată ca nanoAu-R1, unde nanoAu-R inițiale sunt centrifugate și spălate și apoi dispersate în soluții apoase și funcționalizate în continuare cu respectivele biomolecule selectate. Acest studiu demonstrează funcționalizarea nanoparticulelor de aur, ca nanoparticule compozite de înaltă stabilitate, în prezența soluției saline tampon fosfat, PBS, așa cum este confirmată de spectrele UV-Viz ale dispersiilor lor apoase coloidale.

Capitolul trei face o evaluare a activității anticancerigene a nanoAu_C funcționalizate, folosind *testul MTT* pe **patru linii celulare umane**: liniile celulare de cancer de sân, MDA-MB-231 și MCF-7, celulele stem tumorale (izolate din glioblastom), o linie celulară GM1 și o linie celulară normală (sănătoasă) derivată dintr-un folicul dentar, DF. NanoAu_C funcționalizate cu R, P sau Ic au prezentat o activitate anticancerigenă comparabilă cu nanoAu_C funcționalizat cu doxorubicină pentru concentrații scăzute de aur și compuși naturali, *reducând astfel efectele secundare* ale medicamentului anticancerigen. Compușii naturali, cum ar fi trans-resveratrolul, R, piperina, P, și icariina, Ic, au proprietăți antioxidante și antiinflamatorii, precum și o potențială activitate anticancerigenă. Nanoparticulele de aur, nanoAu, sunt biocompatibile și pot fi utilizate ca transportori pentru livrarea biomoleculelor, îmbunătățindu-le performanța chiar și la o doză mică. *Scopul prezentului studiu* a fost sinteza nanoAu cu citrat de sodiu, notate nanoAu_C (sau nanoAu-C), și îmbunătățirea stabilității și activității lor anticancerigene prin funcționalizarea cu R, P, Ic, asparagină, A, și doxorubicină, D, ca medicament standard. NanoAu-urile obținute ca nuclee, încărcând biomoleculele selectate, adsorbite pe suprafața lor ca învelișuri, au fost caracterizate prin diverse metode: spectroscopie UV-Viz, XRD, AFM, TEM și analiza dimensiunii particulelor. Aceste rezultate remarcabile necesită examinări suplimentare folosind diverse linii celulare și modele animale, pentru **aplicații clinice**.

Capitolul patru explorează un sistem inovator de nanotransportori cu nanoparticule de aur (nanoAu), ca nucleu interior, care are ca scop încărcarea unui medicament, doxorubicină (D), individuală sau însoțită de agenți naturali, cum ar fi trans-resveratrolul (R), piperina (P) și/sau icariina (Ic), îmbunătățind efectul terapeutic al doxorubicinei asupra cancerului de col uterin, de exemplu asupra liniilor celulare HeLa și CaSki. NanoAu multifuncționalizat, încărcat cu D, R, P, Ic (nanoAu@D/R/P/Ic), a fost preparat și caracterizat prin banda de absorbție UV-Viz (rezonanță plasmonică de suprafață: SPR), TEM, XRD, potențialul zeta și AFM.

Proprietățile lor de toxicitate au fost evaluate pe două linii celulare de cancer cervical, HeLa și CaSki, folosind *testul MTT* și *imagini microscopice în contrast de fază*. Nanoparticulele de nanoAu mono-funcționalizate (de exemplu, nanoAu@D, nanoAu@R, nanoAu@P, nanoAu@Ic), și cele bi-funcționalizate (de exemplu, nanoAu@D/R), tri-funcționalizate (de exemplu, nanoAu@D/R/P), sau multi-funcționalizate nanoAu@D/R/P/Ic au fost preparate cu succes și caracterizate prin banda de absorbție UV-Viz, TEM, HR-TEM, AFM și potențialul zeta. Evaluarea in vitro a arătat că nanoAu@D/R/P/Ic obținut a prezentat o stabilitate îmbunătățită și o eficacitate anticancerigenă ridicată. Nanoparticulele pentru livrarea medicamentelor au fost realizate prin strategii combinate, precum și prin nanoAu multifuncționalizat, deschizând o nouă perspectivă pentru proiectarea viitoarelor terapii combinate împotriva tumorilor. Strategia propusă de livrare sinergică a medicamentelor și tratamentul chimic al celulelor canceroase alese au îmbunătățit citotoxicitatea și eficacitatea doxorubicinei asupra celulelor canceroase cervicale, oferind avantaje față de tratamentul monoterapeutic cu doxorubicină sau cu resveratrol, sau cu ceilalți compuși naturali selectați.

Capitolul cinci prezintă o analiză cuprinzătoare a cercetărilor actuale privind nanoparticulele de aur (nanoAu), incluzând sinteza, caracterizarea și aplicațiile lor în terapia cancerului. NanoAu-urile sunt sintetizate prin diverse metode **chimice și biologice**, fiecare contribuind la aplicații diverse. *Citotoxicitatea* joacă un rol critic în determinarea utilității lor practice, cu considerații distincte în funcție de context: în *aplicațiile medicale*, este esențială o biocompatibilitate ridicată cu celulele normale vii, în timp ce în *țintirea patogenilor* și a celulelor canceroase este de dorit inducerea *apoptozei*. Astfel, **optimizarea concentrației** de nanoAu-uri pentru fiecare aplicație specifică este de o importanță capitală. Sunt evidențiate tehnicile de caracterizare pentru nanoAu-uri, funcționalizarea lor folosind biomolecule și aplicațiile lor ulterioare în terapia cancerului, subliniind potențialul lor de a aduce un progres în strategiile terapeutice.

Capitolul șase face o evaluare a sintezelor nanoparticulelor de aur (nanoAu) și nanoparticulelor de argint (nanoAg) cu accent pe controlul dimensiunii, formei și stabilității nanoparticulelor (NP). Au fost identificați diverși agenți reducători și de limitare ai NP din sfera chimiei și biologiei împreună cu rolul lor în sinteza și proprietățile NP controlate. Aceste NP au fost caracterizate cu o varietate de metode pentru a determina *activitățile nanoparticulelor* și aplicațiile lor în viața reală. În plus, sunt prezentați transportorii acestor NP investigații in vitro și in vivo și modele de interacțiuni la scară nanometrică. Această sinteză abordează, de asemenea, în mod sistematic aplicațiile biomedicale ale nanoAu și nanoAg ținând cont de provocările și perspectivele actuale în acest domeniu de cercetare.

CAPITOLUL 1. SINTEZA ASPECTELOR ACTUALE ALE EFECTELOR DATORATE CURCUMINEI ÎN BOLILE NEURODEGENERATIVE, NEUROINFLAMATORII ȘI CEREbroVASCULARE

Curcumina este printre cele mai bine studiate substanțe naturale, cunoscută pentru acțiunile sale biologice asupra sistemului nervos central, proprietăților sale antioxidante și antiinflamatorii, precum și beneficiilor sale în sănătatea umană. Cu toate acestea, provocările persistă în utilizarea eficientă a curcuminei, atunci când se ia în considerare metabolismul și trecerea prin bariera hematoencefalică (BHE). Acest Capitol 1 oferă o prezentare originală a nivelului actual de cunoaștere legat de terapiile pe bază de curcumină (Figura 1), subliniind potențialul lor complementar la medicina convențională.

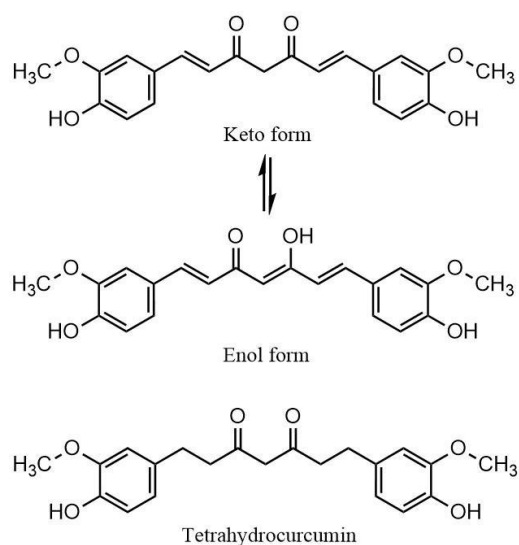


Figura 1. Curcumina în formele sale keto și enol, și structura tetrahydrocurcuminei (TC).

Acțiunile multiple ale curcuminei o fac un candidat terapeutic promițător, de exemplu în reducerea neurotoxicității induse de metale. Cu toate acestea, biodisponibilitatea sa limitată subliniază necesitatea unor formulări avansate, cum ar fi nanoparticulele sau curcumina liposomală, pentru a permite o aplicare clinică eficientă. Astfel de aplicații clinice eficiente sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Efectele neuroprotectoare ale curcuminei în bolile neurodegenerative prezentate în termeni de mecanisme, impacturi specifice bolii și rezultate benefice

	Mecanism/Efect	Efecte fiziologice
Anti-inflamator	Inhibarea citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-1 β) și NF- κ B	Reduce neuroinflamatia cronică
Antioxidant	Îndepărtează radicalii liberi, greșe glutathionul, SOR și activitatea catalazică	Protejează neuronii de stresul oxidativ
Inhibarea agregării amiloidului	Blochează formarea și agregarea plăcilor amilodice	Atenuază patologia AD
Protecție mitocondrială	Menține integritatea membranei mitocondriale, reduce stresul oxidativ	Previne deficitul energetic și semnalizarea în apoptoză
Chelatarea metalelor	Leagă metale precum fierul și cuprul, reducând daunele oxidative induse de metale	Scade stresul oxidativ
Autofagie	Crește procesele de autofagie, promovând îndepărtarea proteinelor afectate	Previne acumularea agregatelor toxice
Stimularea neurogenezei	Crește exprimarea factorului (BDNF)	Susține plasticitatea sinaptică și supraviețuirea neuronală
Inhibarea apoptozei	Scade exprimarea caspasei-3	Previne pierderea de neuroni

Există două perspective principale privind acțiunile curcuminei: biodisponibilitatea sa și efectele pleiotropice menționate în acest capitol (reglarea a factorilor pro-apoptotici precum caspaza-3, inhibarea citokinelor pro-inflamatorii (cum ar fi TNF- α , IL-1 β) și a semnalizării NF- κ B, creșterea expresiei factorului neurotrofic (BDNF) și reducerea neurotoxicității induse de metale grele.

CAPITOLUL 2. NANOPARTICULE DE AUR FUNCȚIONALIZATE CU BIOCOMPUȘI ANTICANCER

Accentul acestei lucrări se pune pe funcționalizarea nanoparticulelor de aur, nanoAu, cu doxorubicină, D, un medicament anticancerigen, atât în absența, cât și în prezența biomoleculelor naturale adjuvante, precum piperina, P, resveratrol, R, complex resveratrol-piperină, RP, și icariină, Ic, care sunt molecule terapeutice cu activitate anticancer și antiinflamatoare demonstrată, formând dispersii coloidale bine stabilizate. Sinteza verde a nanoAu, ca miezuri, pe care se încarcă auto-ansambluri ale diferitelor biomolecule selectate, adsorbite pe suprafața lor ca înveliș (core-shell assemblies), a fost confirmată prin observarea rezonanței plasmonilor de suprafață la aproximativ 538 nm. În plus, nanoparticulele de aur stabilizate cu resveratrol, nanoAu-R, sunt funcționalizate cu biomolecule selectate: D, P, R, RP și Ic, în diferite concentrații, rezultând nanoparticule compozite D/P/R/RP/Ic@nanoAu-R cu diferite compoziții. O altă serie de dispersii coloidale stabilizate este generată ca nanoAu-R1, unde nanoAu-R inițiale sunt centrifugate și spălate și apoi dispersate în soluții apoase și funcționalizate în continuare cu respectivele biomolecule selectate.

A fost urmată procedura descrisă de Mohanty și colab. [29], dar pentru concentrația de HAuCl_4 indicată de autori (4 mM) nu am obținut o soluție de aur coloidal. Culoarea amestecului de reacție a devenit rapid roșie și după 30 de minute a fost observat un peak de absorbție la 551 nm; dar apoi a rezultat o suspensie tulbure de culoare brun-gălbuie; în consecință, a fost utilizată o soluție de HAuCl_4 mai diluată (10^{-3} M) [27]. Culoarea amestecului de reacție s-a schimbat rapid în roșu, semnificând formarea de nanoparticule de aur, nanoAu, cu suprafața lor acoperită de molecule de resveratrol, notate nanoAu-R, iar absorbanta maximă crește în prima oră. Maximul de absorbție este observat la aproximativ 538 nm. Această soluție coloidală nanoAu-R a fost stabilă mai mult de un an.

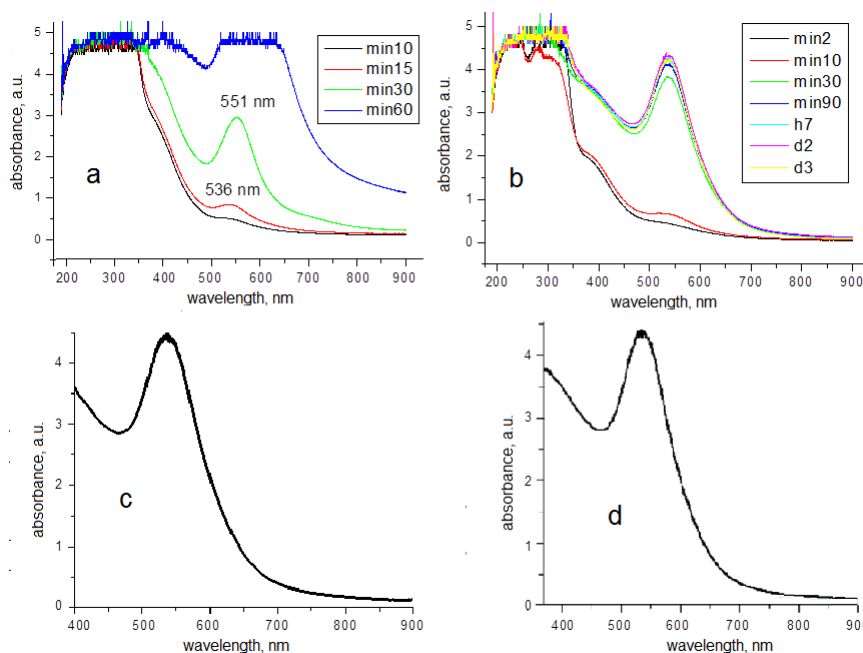


Figura 1. Evoluția în timp a spectrului UV-Viz pentru un amestec de HAuCl_4 4 mM și resveratrol, în soluție de NaOH (pH 12) la temperatura camerei (a); soluție de HAuCl_4 1 mM și resveratrol (b); spectrul UV-Viz al unei soluții de nanoAu-R1 după 1 an (d).

Cel mai puternic efect asupra benzii de absorbție se manifestă pentru soluția de piperină (P) și pentru complexul resveratrol-piperină (RP), ambele inițial în soluții de PBS. Spectrele UV-Viz ale amestecurilor formate din soluție coloidală nanoAu-R1 și diverse soluții de resveratrol (R), doxorubicină (D), piperină (P) și complex resveratrol-piperină (RP), la diferite rapoarte de volum, sunt prezentate în Figura 7.

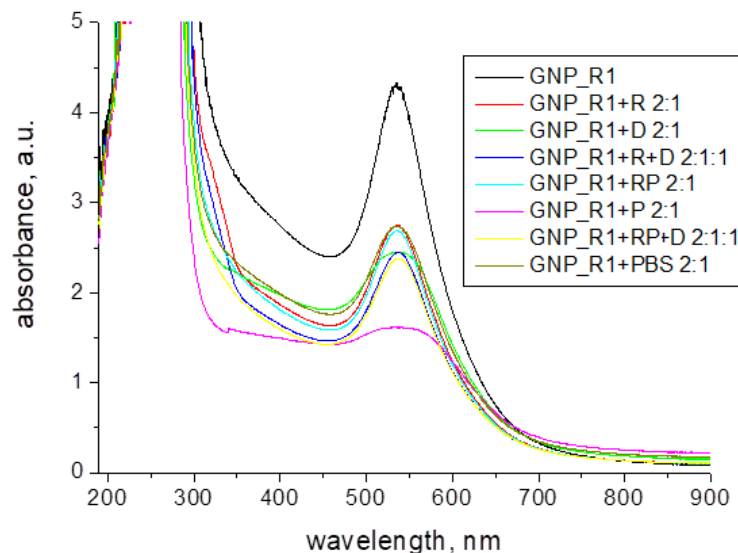


Figura 7. Spectru UV-Viz al dispersiei apoase de nanoAu-R1 (Au 179 mg/L); al nanocompozitului R@nanoAu-R1 obținut din nanoAu-R1 și R, cu soluție R (30 mg/L) în PBS, la raportul 2:1 v/v; al nanocompozitului D@nanoAu-R1 din nanoAu-R1 cu soluție apoasă D (42 mg/L), în raport 2:1 v/v; al nanocompozitului D/R@nanoAu-R1 din nanoAu-R1 cu soluție R (30 mg/L) în PBS și D, with soluție apoasă D (42 mg/L), în raport 2:1:1 v/v/v; al dispersiei de RP@nanoAu-R1, din nanoAu-R1 și soluție RP (50 mg/L) în PBS, în raport 2:1 v/v; al nanocompozitului P@nanoAu-R1 din nanoAu-R1 cu soluție P (40 mg/L) în PBS la raport de volum v/v 2:1; al nanocompozitului D/RP@nanoAu-R1 din nanoAu-R1 amestecat cu soluție RP (50 mg/L) în PBS și soluție apoasă D (42 mg/L), în raport de volume v/v/v 2:1:1; și al dispersiei apoase nanoAu-R1 (Au 179 mg/L) cu soluție de PBS în raport de volume v/v 2:1; toate împreună în dispersiile finale, date în inserția din Figura 7.

Un obiectiv major al acestui studiu a fost optimizarea funcționalizării nanoAu pentru a fi benefică în realizarea unui aranjament multifuncțional al componentelor multi-terapeutice, în cadrul învelișului adsorbit de pe suprafața nanoparticulelor, menit să atingă o stabilitate ridicată în diferite dispersii apoase, inclusiv culturi celulare.

CAPITOLUL 3. EFECTUL NANOPARTICULELOR DE AUR SINTETIZATE CU CITRAT DE SODIU ȘI FUNCȚIONALIZATE CU COMPUȘI NATURALI CU ACȚIUNE ANTICANCERIGENĂ ASUPRA UNOR LINII CELULARE CANCEROASE

Scopul prezentului studiu a fost sinteza nanoAu cu citrat de sodiu, notate nanoAu_C (sau nanoAu-C), și îmbunătățirea stabilității și activității lor anticancerigene prin funcționalizarea cu R, P, Ic, asparagină, A, și doxorubicină, D, ca medicamente standard. NanoAu-urile obținute ca nuclee, încărcând biomolecule selectate, adsorbite pe suprafața lor ca învelișuri, au fost caracterizate prin diverse metode: spectroscopie UV-Viz, XRD, AFM, TEM și analiza dimensiunii particulelor.

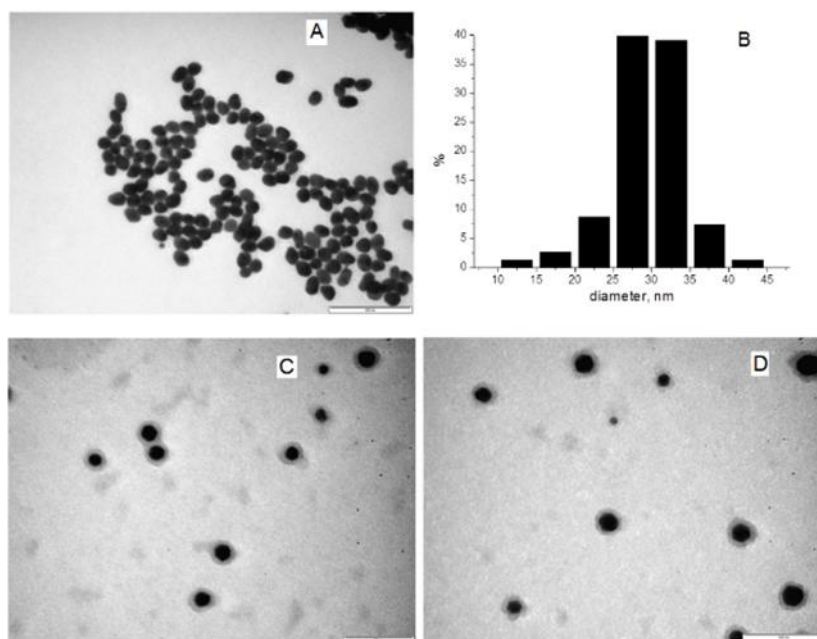


Figura 2. Imagine TEM pentru nanoparticulele nanoAu_C sintetizate; bara este de 200 nm (A) și histograma distribuției dimensiunii pentru nanoAu_C (B). Imagine TEM pentru nanoAu funcționalizate, utilizate în compoziția probei (3) nanoAu-C 3,9 $\mu\text{g/mL}$, P 0,67 $\mu\text{g/mL}$ în Fig. 7 și în proba (2) din Fig. 8, este prezentată în C; iar imaginea TEM pentru compoziția probei (4) nanoAu-C/A 3,9 $\mu\text{g/mL}$, D 0,21 $\mu\text{g/mL}$ utilizată în Fig. 7 și ca probă (3) în Fig. 8, este prezentată în D; bara este de 100 nm (C și D).

Activitatea anticancerigenă a nanoAu_C funcționalizate a fost evaluată folosind testul MTT pe patru linii celulare umane: liniile celulare de cancer de sân, MDA-MB-231 și MCF-7, celulele stem tumorale (izolate din glioblastom), o linie celulară GM1 și o linie celulară normală (sănătoasă) derivată dintr-un folicul dentar, DF.

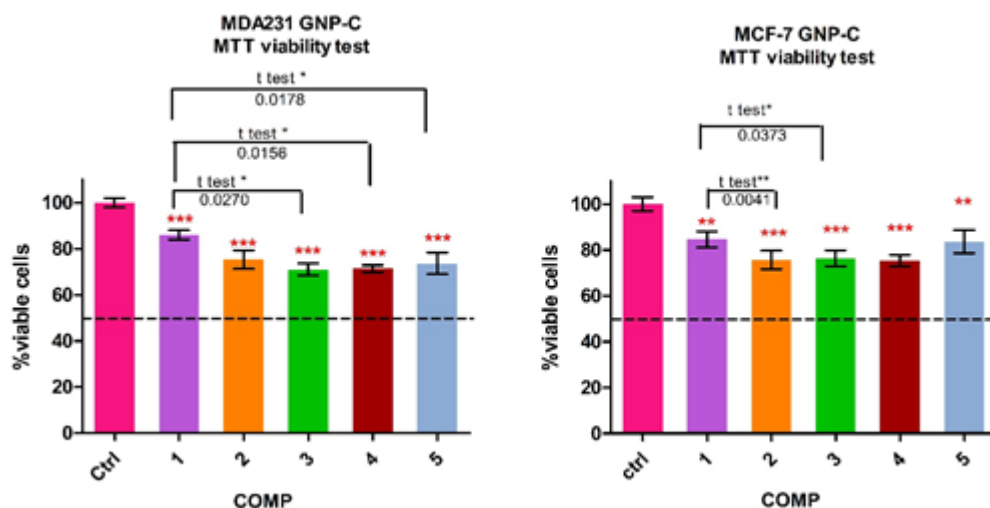


Figura 7. Viabilitatea celulară (celule viabile în % din Control (Ctrl), din testul MTT): Control (celule netratate); 1) GNP-C; 2) GNP-C, R; 3) GNP-C, P; 4) GNP-C/A, D; 5) GNP-C, Ic la concentrații diferite pe liniile celulare MDA231 and MCF-7.

NanoAu_C funcționalizate cu R, P sau Ic au prezentat o activitate anticancerigenă comparabilă cu nanoAu_C funcționalizat cu doxorubicină pentru concentrații scăzute de aur și compuși naturali, reducând astfel efectele secundare ale medicamentului anticancerigen.

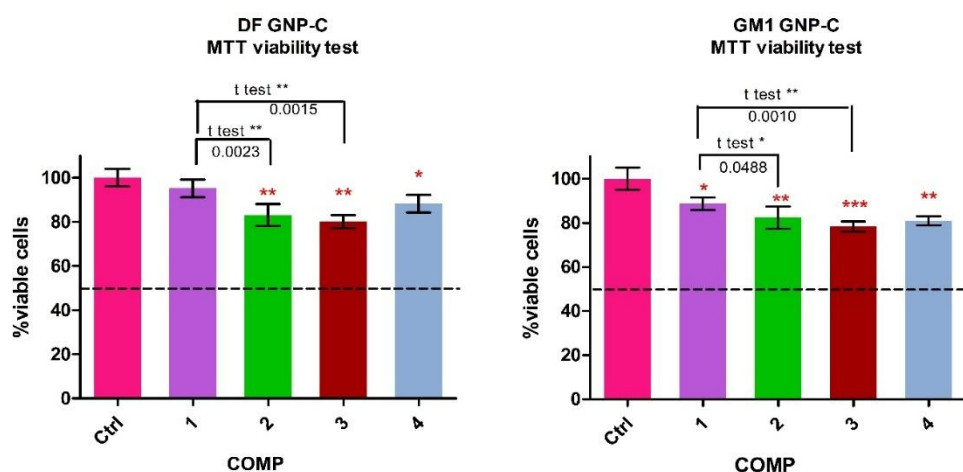


Figura 8. Viabilitatea celulară (celule viabile în % din Control, din testul MTT): Control (Ctrl); 1) GNP-C; 2) GNP-C / P; 3) GNP-C/A / D; 4) GNP-C / Ic la diferite concentrații pe liniile celulare DF și GM1.

Eficacitatea citotoxicității joacă un rol crucial în determinarea utilității lor practice în aplicații medicale, având de asemenea o biocompatibilitate ridicată cu celulele normale vii, în timp ce vizează celulele canceroase prin inducerea apoptozei. Acest studiu evidențiază tehnicile de caracterizare pentru nanoAu, funcționalizarea lor folosind biomolecule și aplicațiile lor potențiale în terapia cancerului, subliniind potențialul lor în avansarea strategiilor terapeutice.

CAPITOLUL 4. STABILITATEA ÎMBUNĂTĂȚITĂ A NANOPARTICULELOR DE AUR MULTIFUNCȚIONALIZATE CU EFICACITATE POTENȚIALĂ ANTICANCERIGENĂ ASUPRA CELULELOR CANCEROASE UMANE

Nanoparticulele pentru livrarea medicamentelor au fost realizate prin strategii combinate, precum și prin nanoAu multifuncționalizat, deschizând o nouă perspectivă pentru proiectarea viitoarelor terapii combinate împotriva tumorilor. Strategia propusă de livrare sinergică a medicamentelor și tratamentul chimic al celulelor canceroase alese au îmbunătățit citotoxicitatea și eficacitatea doxorubicinei asupra celulelor canceroase cervicale, oferind avantaje față de tratamentul monoterapeutic cu doxorubicină sau cu resveratrol, sau cu ceilalți compuși naturali selectați.

NanoAu multifuncționalizat, încărcat cu D, R, P, Ic (nanoAu@D/R/P/Ic), a fost preparat și caracterizat prin banda de absorbție UV-Viz (rezonanță plasmonică de suprafață: SPR), TEM, XRD, potențialul zeta și AFM. Proprietățile lor de toxicitate au fost evaluate pe două linii celulare de cancer cervical, HeLa și CaSki, folosind testul MTT și imagini microscopice în contrast de fază.

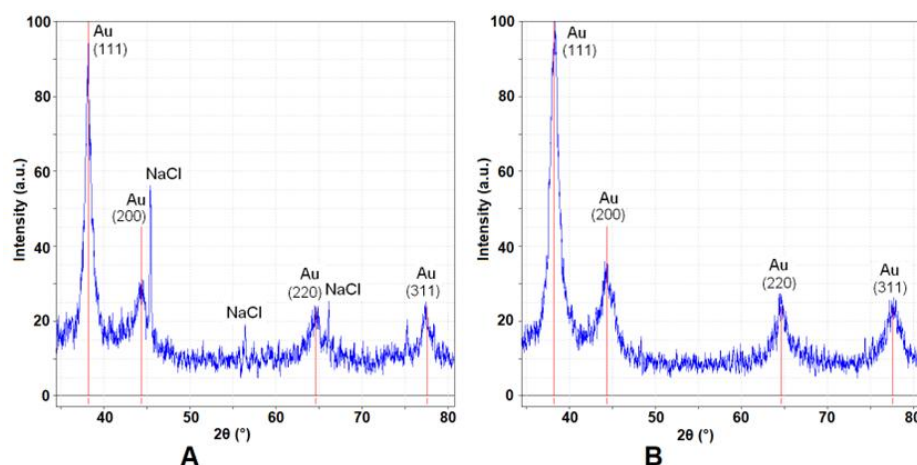


Figura 3. Modele de difracție cu raze X pentru nanoparticulele sintetizate nanoAu_R (nanoAu-R) (panoul A) și nanoparticulele nanoAu_R1 (nanoAu-R1) (după centrifugare și spălare, panoul B); [00-0000] modele experimentale, curbe albastre; PDF: [89-3697] barele verticale roșii indică pozițiile liniilor de difracție pentru domeniile cristaline ordonate de Au; radiația XRD cu lungimea de undă, λ , a razelor X Cu-K α este de 1.541874 Å. Valorile $2\theta(^{\circ})$ corespund planurilor de difracție ale cristalitelor de aur și confirmă formarea și prezența acestora. θ este unghiul Bragg.

Obiectivul acestui studiu este de a explora un sistem inovator de nanotransportori cu nanoparticule de aur (nanoAu), ca nucleu interior, care are ca scop încărcarea unui medicament, doxorubicină (D), individuală sau însoțită de agenți naturali, cum ar fi trans-resveratrolul (R), piperina (P) și/sau icarina (Ic), îmbunătățind efectul terapeutic al doxorubicinei asupra cancerului de col uterin, de exemplu asupra liniilor celulare HeLa și CaSki.

Viabilitatea celulară (celule viabile în % din Control, din testul MTT) versus compoziție pentru celulele HeLa la 24 și 48 de ore este prezentată în Figura 8, iar pentru linia celulară CaSki în figura 9. În ambele cazuri observându-se o scădere drastică a viabilității celulare comparativ cu celulele de control netratate, cu pronunțarea efectului după 48 de ore.

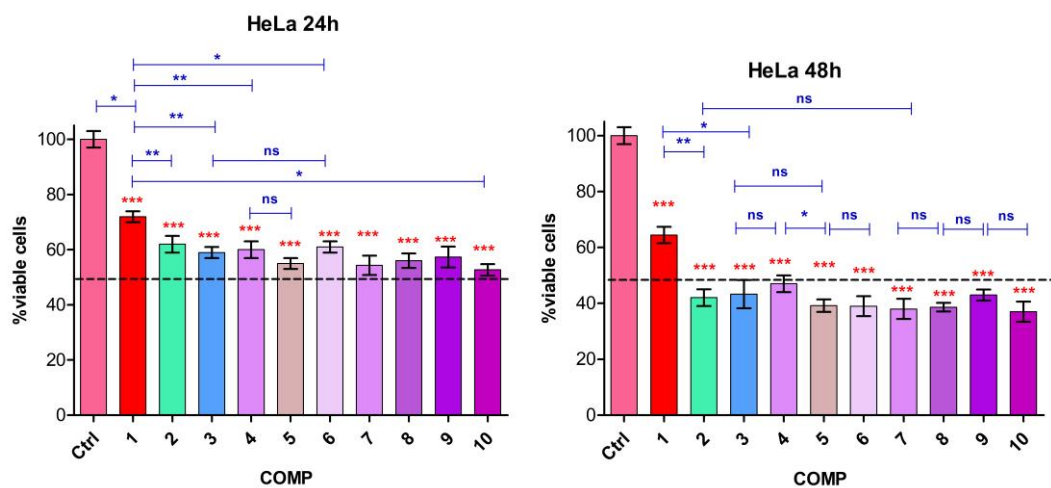


Figura 8. Control (Ctrl); 1-D; 2-R, D; 3-P, D; 4-R, P, D; 5-Ic, D; 6-GNP_R1, D 2; 7-GNP_R1, R, D; 8-GNP_R1, P, D; 9-GNP_R1, Ic, D; 10-GNP_R1, R, P, Ic, D la concentrații diferite.

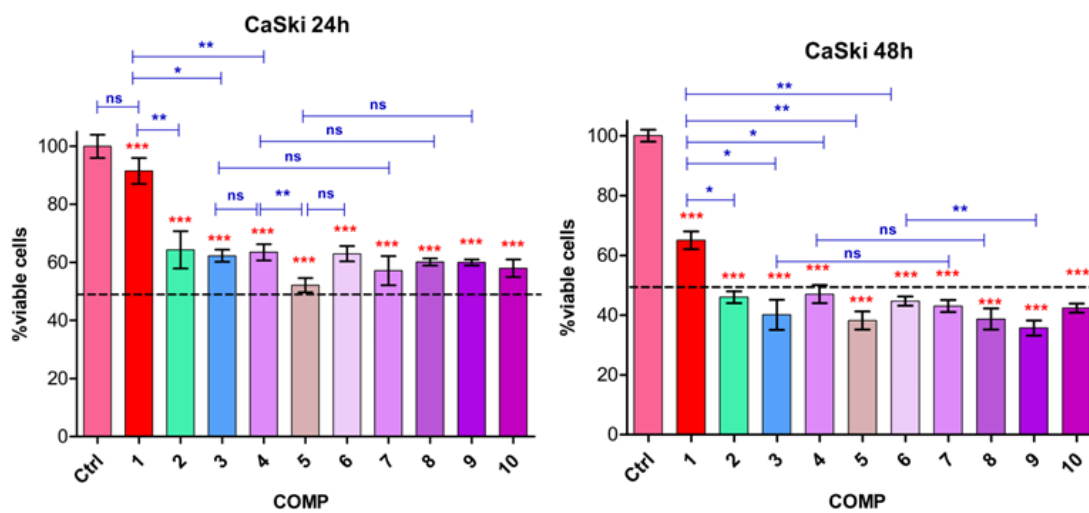


Figura 9. Control (Ctrl); 1-D; 2-R, D; 3-P, D; 4- R, P, D; 5-Ic, D; 6-GNP_R1, D; 7-GNP_R1, R, D; 8-GNP_R1, P, D; 9-GNP_R1, Ic, D; 10-GNP_R1, R, P, Ic, D la concentrații diferite.

CAPITOLUL 5. NANOPARTICULE DE AUR: DE LA SINTEZĂ LA FUNCȚIONALIZARE ȘI APLICAȚII BIOMEDICALE

Nanoparticulele cu dimensiuni cuprinse între 1 și 100 nm sunt utilizate în principal în scopuri clinice și comerciale datorită suprafeței lor extinse și proprietăților fizico-chimice, mecanice și electrice unice [1,2]. Nanotehnologia, știința care se concentrează pe procesele la scară moleculară, stă la baza acestor progrese [3-9]. A integrat rapid discipline precum fizica și ingineria [3], biomedicina [4-8], științele farmaceutice [7,8] și nanomedicina [9,10], cu aplicații în biologia moleculară, biofizică și bioingineria [9]. În plus, domeniul nanotoxicologiei examinează relațiile dintre proprietățile fizico-chimice ale nanoparticulelor și profilurile lor toxicologice [3,8,10]. Printre nanoparticule, nanoparticulele de aur (nanoAu) sunt deosebit de semnificative în biomedicină datorită proprietăților lor optice și electronice distinctive [1-3,8,11,12].

De-a lungul anilor, cercetătorii au rafinat și îmbunătățit metodele de sinteză a nanoAu-urilor, cu trei abordări clasice atribuite lui Turkevich, Brust și Martin [34-36]. Metoda Turkevich, introdusă în 1951, folosește citrat de trisodiu pentru a reduce ionii de aur (Au^{3+}) la atomi de aur (Au^0), obținând nanoparticule sferice. În plus față de metodele chimice, în ultimii ani s-au înregistrat tehnici de sinteză biologice care implică bacterii, plante, biomolecule, alge și ciuperci. Aceste metode oferă avantaje economice și de mediu [37-44].

Având în vedere incidența cancerului ca o provocare majoră pentru sănătate în acest secol, această secțiune se concentrează pe proprietățile anticancerigene ale nanoparticulelor de aur. nanoAu pot fi funcționalizate cu diverse biomolecule pentru a le îmbunătăți proprietățile, doxorubicina, piperina, resveratrolul și icariina fiind exemple notabile.

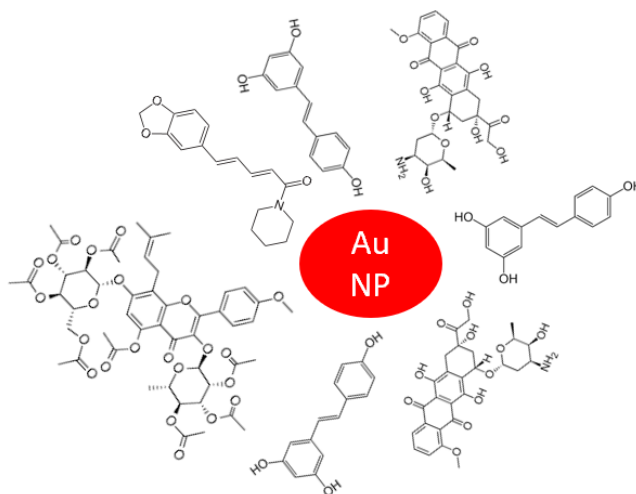


Figura 3. Funcționalizarea nanoAu cu resveratrol, doxorubicină, piperină și icariină

Toate membranele celulare sunt compuse din lipide, de obicei dispuse într-o structură în bistratificată. O caracteristică definitorie a acestor lipide este natura lor amfipatică, constând dintr-o coadă hidrofobă și un grup cap hidrofilic [86]. Membranele celulare joacă un rol crucial în menținerea integrității celulei, oferind atât protecție, cât și facilitând funcțiile esențiale ale celulei [87]. Interfața dintre interiorul celular și stratul lipidic exterior servește ca un loc dinamic unde lipidele și proteinele interacționează pentru a conduce diverse procese biochimice [88].

Membranele model servesc ca reprezentări simplificate in vitro ale membranelor biologice, oferind avantajul semnificativ de a oferi perspective calitative asupra proprietăților fizico-chimice ale lipidelor. Astfel, ele sunt instrumente utile în cercetare [95-98]. Aceste membrane sunt fabricate de obicei pe suporturi solide și pot fi monostraturi sau bistraturi [99-102]. De obicei, sunt bistraturi, dar pot exista și sub formă de straturi veziculare suspendate sau depuse. Tipuri suplimentare includ bistraturi lipidice cu polimeri amortizați, bistraturi hibride și bistraturi lipidice legate [93–103].

În terapia cancerului, nanoparticulele de aur s-au arătat promițătoare ca purtători pentru medicamentele anticancerigene, cum ar fi curcumina, un antioxidant fenolic natural. Studiile au demonstrat că nanoAu îmbunătățesc citotoxicitatea curcumei împotriva celulelor canceroase, protejând în același timp celulele sănătoase [134]. Această dublă funcționalitate subliniază versatilitatea și potențialul nanoparticulelor de aur în aplicațiile terapeutice.

În prezent, nanoparticulele metalice reprezintă un domeniu semnificativ de interes, cu cercetări extinse menite să le transpună de la aplicații experimentale la aplicații practice. Având în vedere această traiectorie, se așteaptă ca nanoparticulele să obțină o și mai mare importanță în nanostiință și în viața de zi cu zi în viitorul apropiat.

CAPITOLUL 6. NANOPARTICULE DE ARGINT ȘI AUR: PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE

Trebuie menționat că atât nanoparticulele de argint (nanoAg), cât și nanoparticulele de aur (nanoAu) prezintă un interes deosebit pentru știință, nanotehnologie și aplicații medicale. În general, din punct de vedere clinic, utilizarea nanoparticulelor se datorează suprafeței lor mari de contact și proprietăților fizico-chimice, precum și potențialului toxic al acestora pentru organismul uman. NanoAg-urile pot fi aplicate ca agent antifungic împotriva tulpinilor de *Candida* și *Xanthomonas* [254-256] și, de asemenea, în combinație cu agenți antifungici, cum ar fi amfotericina B [205]. Un alt domeniu de aplicabilitate al nanoparticulelor de argint este în tratamentul infecțiilor și al cancerului (Figura 4).

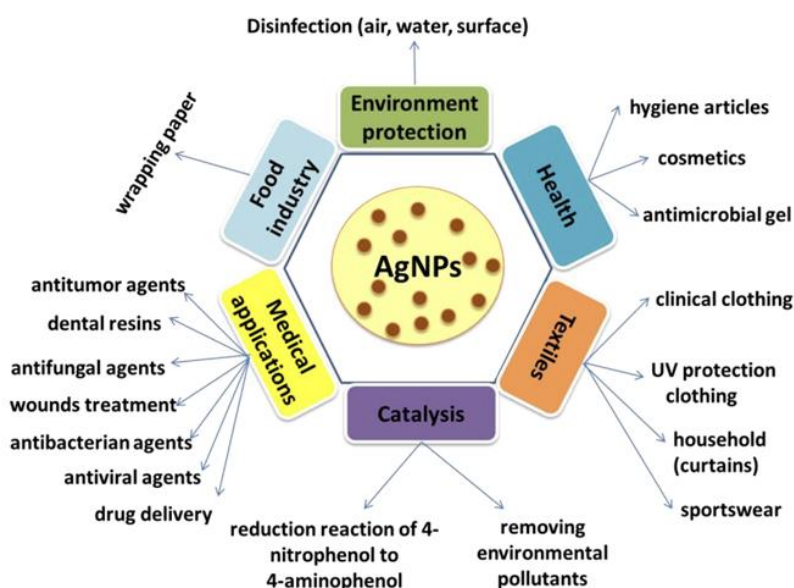


Figura 4. Aplicațiile nanoparticulelor de argint

CAPITOLUL 7. CONCLUZII GENERALE

Această Teză de doctorat face o prezentare comprehensivă a efectului exercitat de nanoparticulele de aur și argint funcționalizate cu diferiți compuși activi, reprezentați de medicamente anticancerigene sau de produși naturali de origine vegetală asupra celulelor tumorale.

Principalele concluzii care se pot trage în urma acestui demers științific sunt următoarele:

1. Dozele mari de curcumină provoacă acțiuni cerebrovasculare, care duc la prezența metaboliților săi principali care au capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică. În nanomedicină se utilizează și doze mici de curcumină, administrându-se formulări avansate de tipul nanoparticulelor, transportatorilor pe bază de polimeri sau liposomilor cu scopul de a-i îmbunătăți biodisponibilitatea, stabilitatea și livrarea țintită către creier. Studiile prezintă curcumina având capacitatea de a ameliora stresul oxidativ și inflamația din accidentul vascular cerebral. Un alt efect important este cel protector vascular în diabet (de tip 1 și de tip 2), efect legat de risc mai mare de neurodegenerare din cauza efectului inhibitor al hiperglicemiei asupra degradării proteasomale. Curcumina facilitează răspunsul imun adaptativ optim prin scăderea metaloproteinazei matriceale 9, activarea microgliei Iba1, creșterea expresiei Nrf2 și reduce ischemia. Aceste acțiuni sugerează un rol probabil al curcuminei în gestionarea complementară a bolilor Alzheimer, AD, Parkinson, PD, și microangiopatiei, indiferent de concentrațiile de glucoză din sânge.

2. Soluțiile coloidale nanoAu-R și nanoAu-R1 obținute prin sinteza verde prin reducere cu resveratrol, au fost utilizate împreună cu doxorubicină, piperină, resveratrol, complex resveratrol-piperină și icariină, în sinteza unor compozite multifuncționale nanoAu-medicament anticancer, de exemplu, D/P/R/RP/Ic@nanoAu_R. Aceste compozite avansate, au fost realizate prin auto-asamblarea biomoleculelor pe suprafața nanoparticulelor de aur, deja stabilizate cu un strat de acoperire de resveratrol (din sinteza). NanoAu particulele au o mare capacitate de a fi ușor funcționalizate cu biomolecule, așa cum s-a determinat din rezonanța plasmonilor de suprafață, SPR. NanoAu multifuncționale construite oferă soluții coloidale de stabilitate ridicată în PBS în diferite condiții, ceea ce le face utile pentru investigarea biologică în diferite culturi celulare, ca instrumente pentru aplicații farmaceutice și medicale.

3. Optimizarea funcționalizării nanoAu și a concentrației lor pentru încărcarea diferitelor biomolecule la locul lor de acțiune este de o importanță deosebită și specifică fiecărui tip de linie celulară canceroasă umană. Eficacitatea citotoxicității joacă un rol crucial în determinarea utilității lor practice în aplicații medicale, având de asemenea o biocompatibilitate ridicată cu celulele normale vii, în timp ce vizează celulele canceroase prin inducerea apoptozei. Au fost evidențiate tehnicile de caracterizare pentru nanoAu, funcționalizarea lor folosind biomolecule și aplicațiile lor potențiale în terapia cancerului, subliniind potențialul lor în avansarea strategiilor terapeutice.

4. Nanoparticulele utilizate pentru livrarea medicamentelor au fost realizate printr-o strategie combinatorială, precum și prin nanoAu multifuncționalizat. Biocompușii utilizați ca adjuvanți, resveratrolul, piperina și icariina, adăugați la compoziția nanoAu, au avut efecte similare de inducere a citotoxicității asupra liniilor celulare canceroase cervicale, HeLa și CaSki, semnificativ crescute în prezența doxorubicinei. NanoAu_R1@D/Ic (nanoAu@D/Ic) sau nanoAu_R1@Ic (nanoAu@Ic) funcționalizate au indus efecte mai intense comparativ cu

resveratrolul și piperina, în special pe linia celulară HeLa. Nanoparticulele de Au mono-funcționalizate (de exemplu, nanoAu@D sau nanoAu_R1@D, nanoAu_R1@R, nanoAu_R1@P, nanoAu_R1@Ic), și cele bi-funcționalizate (de exemplu, nanoAu_R1@D/R), tri-funcționalizate (de exemplu, nanoAu_R1@D/R/P), sau multi-funcționalizate nanoAu_R1@D/R/P/Ic au fost preparate cu succes și caracterizate prin tehnici ca UV-Viz, TEM, HR-TEM, AFM și potențialul zeta.

5. Strategia propusă de livrare sinergică a medicamentelor și tratamentul chimic al celulelor canceroase au îmbunătățit citotoxicitatea și eficacitatea doxorubicinei asupra celulelor canceroase de col uterin, oferind avantaje față de tratamentul cu doxorubicină sau cu resveratrol, sau cu alți compuși naturali individuali. Potențarea activității anticancerigene a doxorubicinei prin interacțiunea cu nanoparticulele de aur și biomoleculele naturale, resveratrol, piperină și icariină poate avea aplicații clinice.

6. Odată cu integrarea recentă a nanoAu în preparatele și dispozitivele medicale, a fost necesară clarificarea modului în care aceste nanoparticule interacționează cu membranele celulare, atât în sisteme model, cât și in vivo. Nanoparticulele metalice reprezintă un domeniu semnificativ de interes, cu cercetări extinse menite să le transpună de la aplicații experimentale la aplicații practice. Având în vedere această traiectorie, se așteaptă ca nanoparticulele să obțină o și mai mare importanță în nanoștiință și în viața de zi cu zi în viitorul apropiat.

7. Este necesară o caracterizare amănunțită a nanoparticulelor pentru a le determina morfologia, dimensiunea, forma, distribuția și grupările funcționale, deoarece acestea le determină activitatea și potențialele aplicații. Funcționalizarea nanoparticulelor cu diferite biomolecule precum antibiotice, anestezice, compuși anticancerigen, acizi grași, aminoacizi și proteine asigură activitățile lor biologice împotriva agenților patogeni și a cancerului.

În cercetările viitoare, nanoAu multifuncționale vor fi utilizate și dezvoltate în continuare în studiul interacțiunii lor cu celulele canceroase și cu siguranță vor fi adaptate noi formulări pentru a obține combinații terapeutice optimizate și, astfel, făcându-le apte să susțină aplicații medicale. Mai mult, interacțiunea dintre moleculele adsorbite pe nanoAu ar putea duce la auto-ansamblări foarte ordonate, care ar putea fi de asemenea menținute în interiorul celulelor, modificând mecanismul de acțiune a doxorubicinei în celulele canceroase cu rezistență la medicamentele anticancer.

CAPITOLUL 8. ACTIVITATEA DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ

Activitatea de cercetare științifică se concretizează în *șapte (7) lucrări științifice publicate*, dintre care patru (4) sunt cotate ISI, cu **total impact factor: 9,5**; și trei (3) lucrări publicate în *Annals. Series on Biological Sciences*, Academia Oamenilor de Știință din România (AOSR); și **opt (8) participări la conferințe științifice de profil**.

1. LISTĂ ARTICOLE PUBLICATE

1. C.-A. Moldoveanu, M. Tomoaia-Cotisel, A. Sevastre-Berghian, G. Tomoaia, A. Mocanu, C. Pal-Racz, V.-A. Toma, I. Roman, **M. A. Ujica**, L.-C. Pop, „A Review on Current Aspects of Curcumin-Based Effects in Relation to Neurodegenerative, Neuroinflammatory and Cerebrovascular Diseases”, *Molecules*, **30**(1), 43 (2024).
<https://doi.org/10.3390/molecules30010043> (I.F.=4,6); **cinci (5) citări**.
2. **M. A. Ujica**, I. Mang, O. Horovitz, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, „Gold nanoparticles functionalized with anticancer biocompounds”, *Studia UBB Chemia*, **70**(1), 47-63 (2025).
[DOI: 10.24193/subbchem.2025.1.04](https://doi.org/10.24193/subbchem.2025.1.04) (I.F.=0,5)
3. **M. A. Ujica**, I. Mang, O. Horovitz, O. Soritau, G. Tomoaia, A. Mocanu, H.-R.-C. Benea, V. Raischi, C. Varhelyi, G. Borodi, M. Tomoaia-Cotisel, „The effect of gold nanoparticles synthesized by sodium citrate and functionalized with anticancer and natural compounds on cancer cell lines”, *Studia UBB Chemia*, **70**(1), 65-86 (2025).
[DOI: 10.24193/subbchem.2025.1.05](https://doi.org/10.24193/subbchem.2025.1.05) (I.F.=0,5)
4. A. Mocanu, **M. A. Ujica**, O. Horovitz, G. Tomoaia, O. Soritau, C. R. Popa, A. Kun, C. T. Dobrota, H. R.-C. Benea, I. M. Mang, G. Borodi, V. Raischi, M. Roman, L.-C. Pop, M. Tomoaia-Cotisel, „Enhanced Stability of Multi-functionalized Gold Nanoparticles and Potential Anticancer Efficacy on Human Cancer Cells”, *Biomedicines*, **13**, 1861 (2025).
<https://doi.org/10.3390/biomedicines13081861> (I.F.= 3,9).
5. **M. A. Ujica**, C.-T. Dobrota, G. Tomoaia, C.-L. Rosoiu, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, „Interaction of functionalized gold nanoparticles with biological membranes”, *Annals. Series on Biological Sciences*, **14**(1), 139-168 (2025).
[DOI 10.56082/annalsarscibio.2025.1.139](https://doi.org/10.56082/annalsarscibio.2025.1.139)
6. **M. A. Ujica**, C.-T. Dobrota, G. Tomoaia, A. Mocanu, C.-L. Rosoiu, I. Mang, V. Raischi, M. Tomoaia-Cotisel, „Gold nanoparticles: from synthesis through functionalization to biomedical applications”, *Annals. Series on Biological Sciences*, **13**(2), 145-167 (2024).
[DOI: 10.56082/annalsarscibio.2024.2.145](https://doi.org/10.56082/annalsarscibio.2024.2.145)
7. **M. A. Ujica**, G. A. Paltinean, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, „Silver and Gold Nanoparticles: Challenges and Perspectives ”, *Annals. Series on Biological Sciences*, **9**(1), 97-139 (2020); **19 citări**.
[DOI: 10.56082/annalsarscibio.2020.1.97](https://doi.org/10.56082/annalsarscibio.2020.1.97)

2. LISTĂ PARTICIPARE CONFERINȚE ȘTIINȚIFICE

Rezultatele științifice din Teza de Doctorat „Interacțiunea nanoparticulelor cu membrane biologice” au fost diseminate prin **șapte (7) prezentări orale** la Conferințele Naționale de la Academia Oamenilor de Știință din România și o prezentare de tip **poster** la Conferința Internațională „Processes in Isotopes and Molecules”, PIM.

1. Conferința Științifică de Primăvară a AOSR, „Știința și diplomația culturală – factori ai cooperării internaționale”, 23-24 mai 2025, București:

Prezentare orală: secțiunea **Științe Biologice**.

- 1.1. C. T. Dobrotă, C. L. Roșoiu, M. A. Ujică, G. Tomoaia, A. Mocanu, O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotișel, „Oportunități și provocări pentru transportul optim al doxorubicinei bazat pe combinația cu nanoparticule de aur și diferiți biocompuși naturali în tratamentul cancerului”, **Volum de rezumate** 2025, pag. 128-129, ISSN 2601-5102.
- 1.2. M. A. Ujică, G. Tomoaia, C. T. Dobrotă, O. Horovitz, C.-L. Roșoiu, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, „Nanoparticule de aur potențează livrarea doxorubicinei. Mecanismul de acțiune a doxorubicinei în terapia cancerului”, **Volum de rezumate** 2025, pag. 129-130, ISSN 2601-5102.

Prezentare orală: secțiunea **Științe Medicale**.

- 1.3. M. A. Ujică, C. T. Dobrotă, G. Tomoaia, O. Sorișău, A. Mocanu, O. Horovitz, C.-L. Roșoiu, M. Tomoaia-Cotișel, „Interacțiunea nanoparticulelor cu membrane biologice”, **Volum de rezumate** 2025, pag. 155-157, ISSN 2601-5102.

2. Conferința Națională Științifică de Toamnă a AOSR, „Rolul inteligenței artificiale în dezvoltarea durabilă a României”, 23-24 septembrie 2024, Iași:

Prezentare orală: secțiunea **Științe Chimice**.

- 2.1. M. A. Ujică, I. Mang, G. Tomoaia, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, „Studiul Fizico-Chimic al Nanoparticulelor de aur Funcționalizate cu Biocompuși Anticancer”, **Volum de rezumate**, Volum 18(2), 48 (2024) ISSN 2601 – 5102.

Prezentare orală: secțiunea **Științe Biologice**.

- 2.2. M. A. Ujică, I. Mang, G. Tomoaia, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, „Noi strategii de formulare a doxorubicinei în cancerul de col uterin, HeLa și CaSki linii celulare”, **Volum de rezumate**, Volum 18(2), 83 (2024) ISSN 2601 – 5102.

Prezentare orală: secțiunea **Științe Medicale**.

- 2.3. M. A. Ujică, I. Mang, G. Tomoaia, O. Soritau, O. Horovitz, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotișel, „Creșterea citotoxicității doxorubicinei în combinație cu nanoparticule de aur, resveratrol, piperină, complexul resveratrol:piperină, în liniile celulare de cancer de col uterin, HeLa și CaSki”, **Volum de rezumate**, Volum 18(2), 101 (2024) ISSN 2601 – 5102.

3. Conferința Națională Științifică de Toamnă a Academiei Oamenilor de Știință din România (AOSR). Convergența reală România – Uniunea Europeană, CRUE, 20-21 septembrie 2019, Brașov:

Prezentare orală: secțiunea **Științe Medicale**.

3.1. M.A. Ujica, M. Tomoaia-Cotisel, A. Mocanu and O. Horovitz, „Nanoparticule de aur și argint: de la sinteza la aplicații“, **Comunicari Integrale**, Volum 2, 318-325 (2019) ISSN 978-973-618-430-7.

4. 12th International Conference, „Processes in Isotopes and Molecules“, PIM, 25-27 septembrie 2019, Cluj-Napoca, Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare:

4.1. Poster T4-56: M. A. Ujica, A. Mocanu, D.A. Chira, M. Tomoaia-Cotisel, „Challenges in metallic nanoparticles synthesis and prospective applications”.

3. LISTĂ PROIECTE DE CERCETARE

Participări la contractele de cercetare științifică realizate în **Centrul de Cercetare Științifică de Excelență în Chimie Fizică**, Centrul CECHIF, din Universitatea Babeș - Bolyai, care posedă **echipamente strategice**: Microscopia de Forță Atomică (**AFM**) și tehnica de modele de membrane naturale, Langmuir-Blodgett (**LBT**), ambele parte integrantă din **Institutul Star din UBB**; și multe *aparate facilitate, de ex.* calorimetrul de baleiaj diferențial, (DSC), Aparatul de ultra-sonare, Aparatul UV-Viz, **trei** Aparate de distilare a apei (apă bidistilată- deionizată), Liofilizatorul, unicul Reactor de substanțe nano-structurate din Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, FCIC, UBB, etc.

1. Proiectul INA-MAT 2021-2023

Drd. M. A. Ujică a participat la proiectul de cercetare științifică PN-III-P4-ID-PCE2020-1910, Nr. 186/2021, INA-MAT, în perioada 2021-2023, realizat sub conducerea Directorului de proiect Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotisel, în Centrul de Cercetare Științifică de Excelență în Chimie Fizică, condus de Fondatorul (2006) și Directorul (2006-prezent) Centrului CECHIF, Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotisel, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică; din cadrul Universității Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca.

2. Proiectul NanoSilva 2017 -2019

Drd. M. A. Ujică a participat la proiectul de cercetare științifică PN-III-P4-ID-PCE-2016-0875, NANOSILVA Nr 83/2017, în anul 2019, realizat sub conducerea Directorului de proiect Conf. Univ. Dr. Aurora Mocanu, în Centrul de Cercetare Științifică de Excelență în Chimie Fizică, condus de Fondatorul (2006) și Directorul (2006-prezent) Centrului, Prof. Univ. Dr. Maria Tomoaia-Cotisel, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică; din cadrul Universității Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca.

3. Membră în Centrul de Cercetare Științifică de Excelență în Chimie Fizică (Centrul CECHIF)

Drd. Mădălina Anca Ujică este membră în Centrul de Cercetare Științifică de Excelență în Chimie Fizică din 2018. Centrul CECHIF: Fondator (2006) și Director (2006-prezent): Prof. Univ. Dr. M. Tomoaia-Cotișel, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică din cadrul Universității Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca.