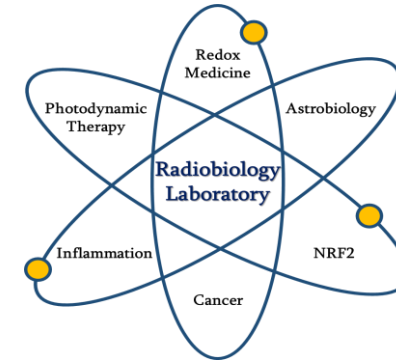




## Proiect PN 23.16.02.01 Obiectiv 2



# Genele de stres ca ținte terapeutice în radioterapia și terapia fotodinamică a carcinomului de colon

Responsabil proiect  
CSI Dr. Gina Manda  
Laborator Radiobiologie

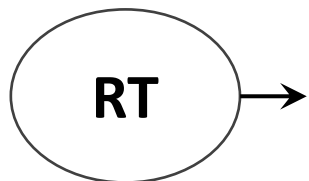
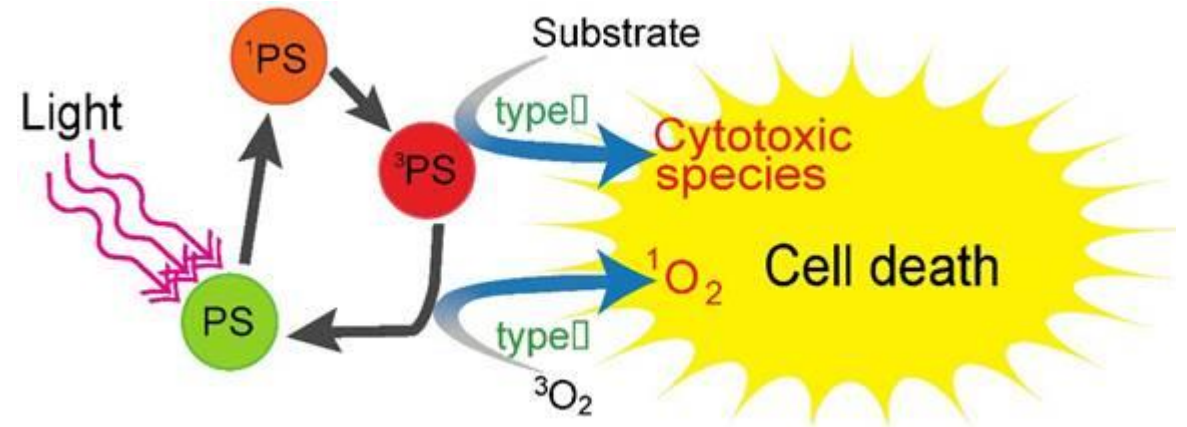
## Problema medicală

Ineficiența radioterapiei (RT) datorită rezistenței intrinseci a celulelor de carcinom de colon.

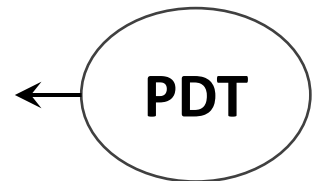


Lordick F, Gockel I. Chances, risks and limitations of neoadjuvant therapy in surgical oncology. *Innov Surg Sci.* 2016 Aug 9;1(1):3-11.

## Alternativă la radioterapie - terapia fotodinamică (PDT)



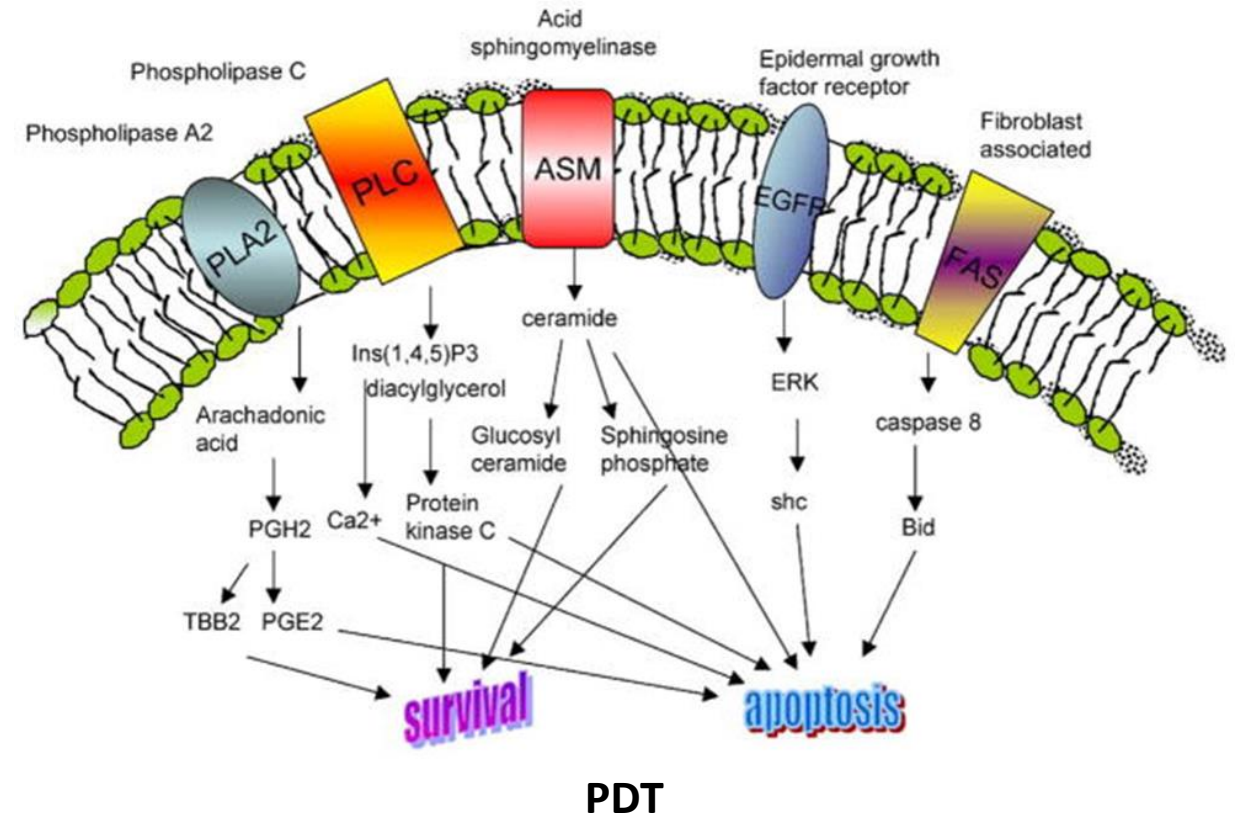
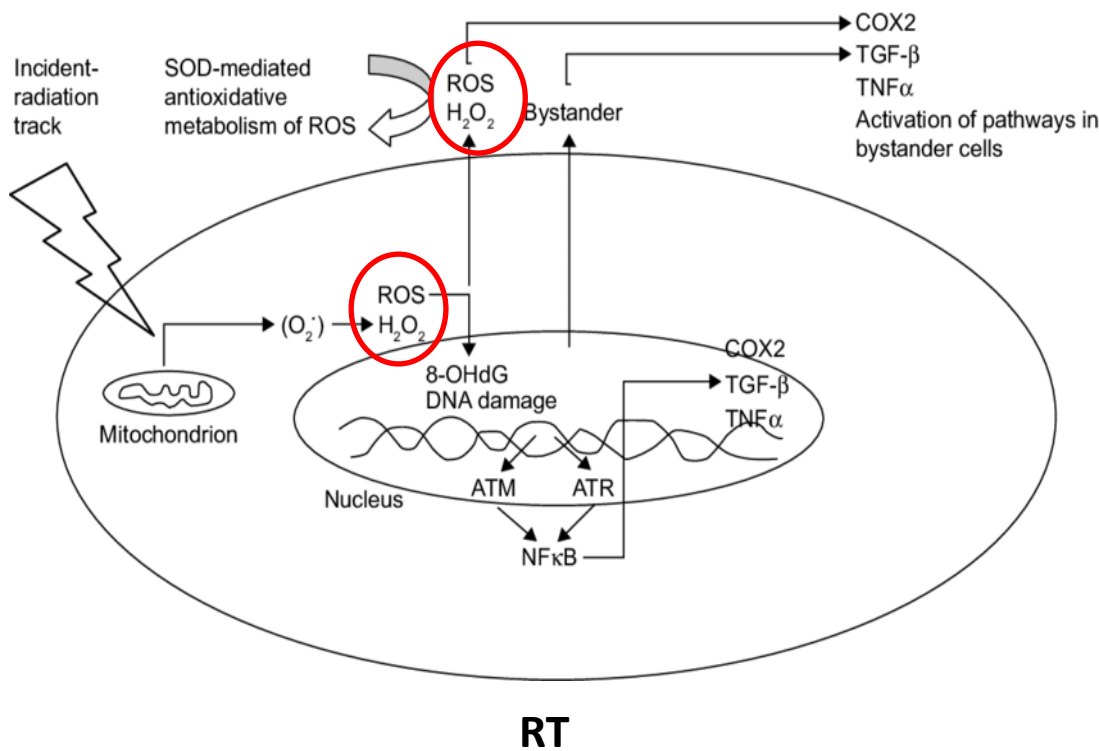
**Speciile reactive de oxigen în terapia cancerului**



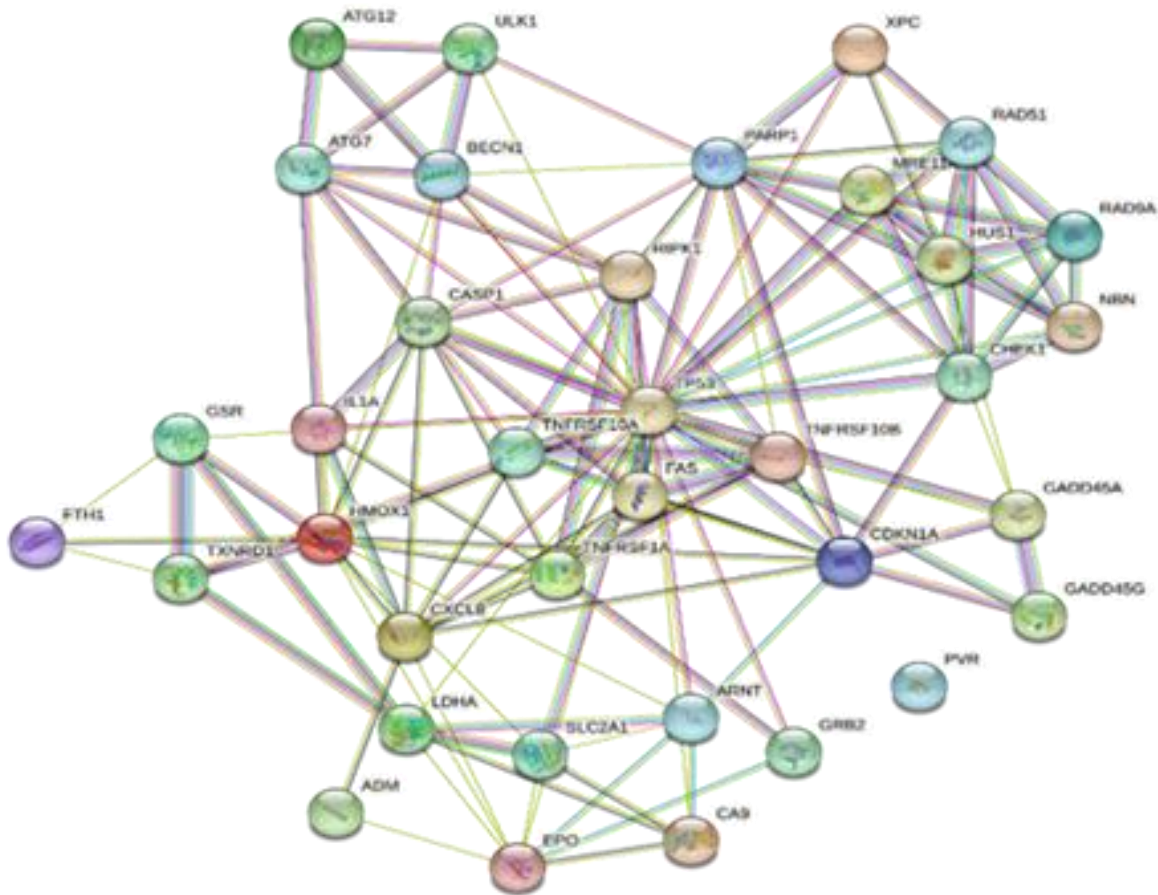
# Soluție potențială pentru eficientizarea RT și PDT

## Țintirea terapeutică a genelor de stres

care protejează celulele tumorale de efectele citotoxice ale terapiei.



# Rezultate preliminare



**Moarte celulară:** CASP1, FAS, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF1A, ATG12, ATG7, BECN1, FAS, ULK1, FAS, GRB2, PARP1, PVR, RIPK1

**Repararea ADN:** CDKN1A, GADD45A, GADD45G, XPC, TP53, HUS1, CHEK1, MRE11, NBN, RAD9A, RAD51

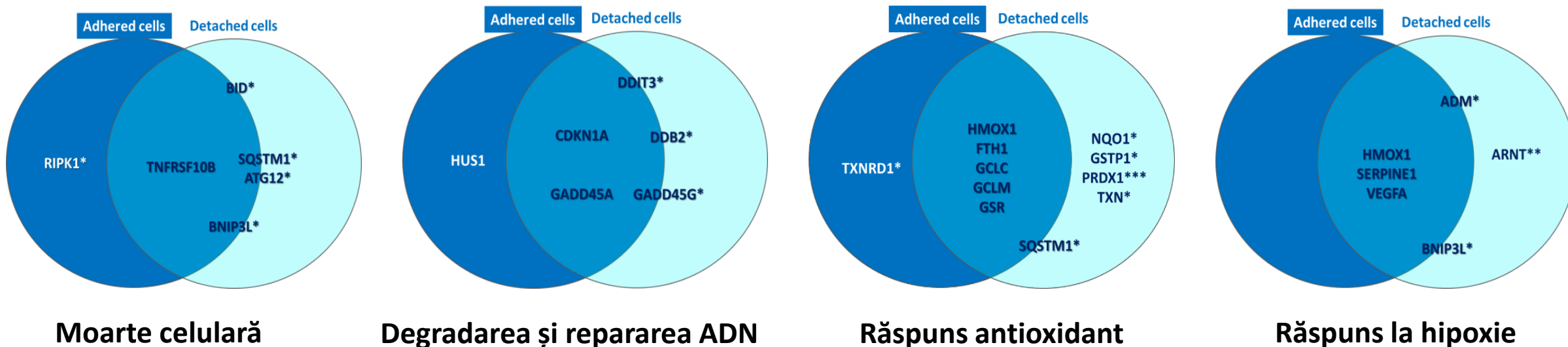
**Răspuns antioxidant:** HMOX1, GSR, TXNRD1, FTH1

**Răspuns la hipoxie:** ADM, HMOX1, SLC2A1, EPO, ARNT, CA9, LDHA

**Inflamație:** IL1A, IL1B, CXCL8

# Rezultate preliminare

- Rețeaua de gene de stres cu expresie semnificativ modificată în celulele umane de carcinom de colon din linia HCT-116 expuse la radiație  $\gamma$  (25 Gy, 50 Gy/h).
- Reteaua genelor de stres activate ca urmare a expunerii la PDT a celulelor umane de carcinom de colon.



Dobre M, Boscencu R, Neagoe IV, Surcel M, Milanesi E, Manda G. Insight into the Web of Stress Responses Triggered at Gene Expression Level by Porphyrin-PDT in HT29 Human Colon Carcinoma Cells. *Pharmaceutics*. 2021 J13(7):1032.

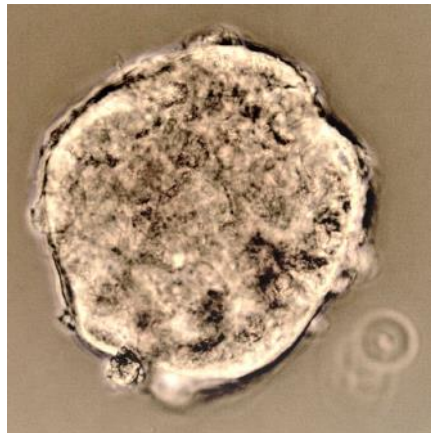




The search  
continues...

# Obiectivele științifice ale proiectului

1. Identificarea și validarea unor gene de stres critic implicate în procesele reparatoare dezvoltate de celulele tumorale expuse la RT sau la PDT în culturi 2D și 3D, și demonstrarea rolului lor în rezistența acestor celule la terapie;
2. Țintirea terapeutică cu modulatori ai genelor de stress a proceselor reparatoare, pentru scăderea rezistenței celulelor tumorale la RT și PDT, sau pentru protejarea celulelor normale în culturi celulare 2D / 3D și în model animal;
3. Îmbunătățirea metodelor de investigație *in vitro* a interacției dintre celulele tumorale sau normale cu RT sau PDT prin utilizarea modelelor celulare 3D de tumorisfere și organoizi umani. Realizarea de studii *in silico* pentru decelarea caracteristicilor particulare ale modelelor celulare 3D care sunt relevante pentru tumorile umane.



**De la culturi 2D la culturi 3D,  
cătore cazul real al tumorilor și țesuturilor umane**

**Putem astfel evita modelele animale?**

# Obiective de dezvoltare instituțională

1. Implementarea în institut a unor noi abordări conceptuale și metodologice pentru investigarea preclinică a terapiilor anti-tumorale bazate pe stres oxidativ;
2. Instruirea teoretică și practică a tinerilor cercetători în domeniul radiobiologiei;
3. Creșterea vizibilității internaționale a Laboratorului Radiobiologie prin publicații și comunicări științifice în domeniul RT, PDT și al radio-toxicologiei;
4. Pregătirea viitoarelor experimente care se vor realiza la ELI-NP în cadrul programului european ELI Call for Users pentru investigații în domeniul RT;
5. Obținerea de rezultate experimentale relevante pentru participarea laboratorului în proiecte internaționale în domeniul radioprotecției, terapiei cancerului și astrobiologiei;
6. Întărirea colaborărilor existente în domeniul radiobiologiei și dezvoltarea de noi parteneriate internaționale.
  - Autonomous University of Madrid și Acțiunea COST CA20121 – Prof Antonio Cuadrado, [antonio.cuadrado@uam.es](mailto:antonio.cuadrado@uam.es),
  - Consorțiul BIOSPHERE – Dr. Faton Krasniqi, Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Germania, [faton.krasniqi@ptb.de](mailto:faton.krasniqi@ptb.de),
  - National Technical University of Athens, Grecia – Dr. Alexandros Georgakilas, [Alexg@mail.ntua.gr](mailto:Alexg@mail.ntua.gr),
  - Institut für Radiobiologie der Bundeswehr & Universität Ulm – Christina Beinke, [christinabeinke@bundeswehr.org](mailto:christinabeinke@bundeswehr.org).



# Proiecte în derulare în Laboratorul Radiobiologie

## Proiectul CELLI

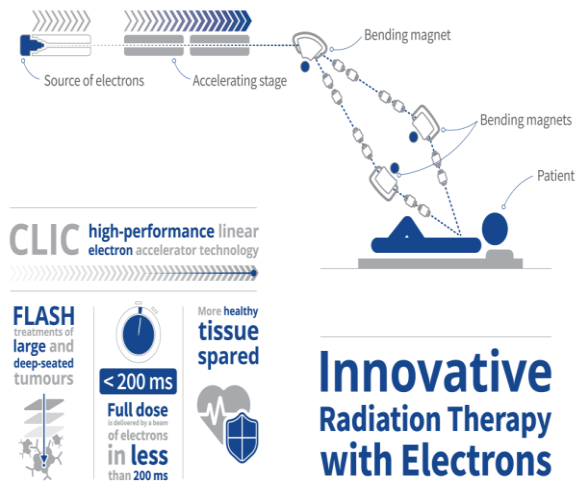
Pregătirea platformei de studii biologice pentru investigarea radioterapiei FLASH @ ELI-NP

## Proiectul BIOSPHERE

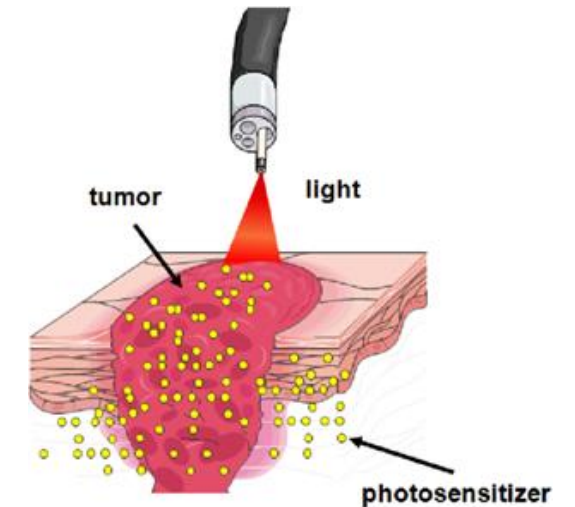
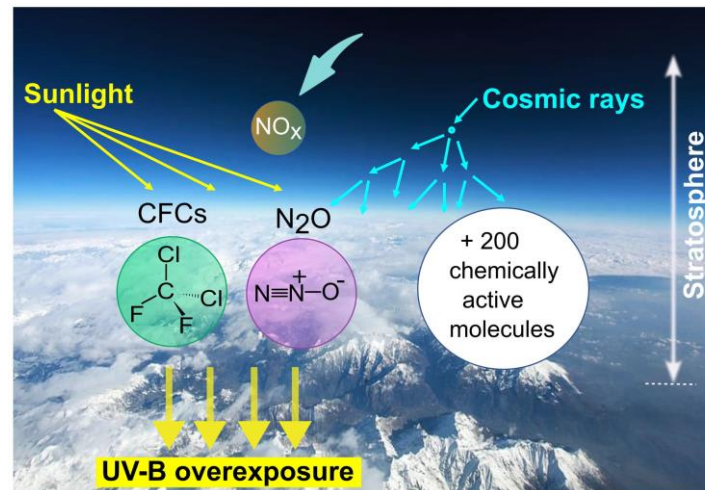
(22 instituții europene)  
Comportamentul celulelor normale sub acțiunea radiației cosmice secundare și a radiației UV

## Proiectul PORPHYDERM

Noi sisteme fotosensibilizatoare pentru terapia fotodinamică a keratozei actinice



**Innovative Radiation Therapy with Electrons**



**PROIECTUL NUCLEU**

# Rezultate estimate

- Participare la elaborarea unui proiect internațional în domeniul radiobiologiei sau al medicinei redox. Se estimează depunerea unui nou proiect EURAMET (continuarea proiectului BIOSPHERE aflat în derulare în perioada 2022-2025), sau a unui proiect AO-IBPER finanțat de Agenția Spațială Europeană (ESA) la competiția care se va organiza în perioada 2025-2026;
- 8 studii (2 studii / an) și cel puțin 9 proceduri de lucru,
- O biobancă cu celule expuse la RT sau PDT și controalele aferente, ARN și supernatanți de cultură,
- Cel puțin 4 publicații: 1 articol de tip review și 3 articole cu rezultate originale,
- Cel puțin 7 comunicari: 3 comunicări la congrese internaționale și 4 la manifestări științifice naționale,
- O cerere de brevet privind o metodă nouă de validare a mecanismelor reparatoare în celulele tumorale și normale expuse la RT sau PDT,
- Transfer tehnologic de cunoaștere către un IMM specializat în dezvoltarea de medicamente / fitocompuși cu activitate antioxidantă,
- Un workshop demonstrativ organizat la sfârșitul proiectului,
- Participare la 1 curs internațional în cadrul Acțiunii COST CA20121,
- Pagina web a proiectului,
- Statutul de membru într-un consorțiu internațional (BIOSPHERE, COST),
- 2 teze de doctorat susținute (Andrei Niculae și Elena Mihaela Dragnea).

# Activități

		2023		2024		2025		2026	
Activități / sub-activități	Descriere	<i>iunie</i>	<i>decembrie</i>	<i>iunie</i>	<i>decembrie</i>	<i>iunie</i>	<i>decembrie</i>	<i>iunie</i>	<i>decembrie</i>
<b>Activitatea 1</b>	Validarea funcțională in vitro a genelor de stres								
<i>Sub-activitatea 1.1</i>	<i>In radioterapie</i>								
<i>Sub-activitatea 1.2</i>	<i>In terapie fotodinamică</i>								
<b>Activitatea 2</b>	Validarea funcțională in vivo a genelor de stres în model animal								
<i>Sub-activitatea 2.1</i>	<i>Radioterapie</i>								
<i>Sub-activitatea 2.2</i>	<i>Terapie fotodinamică</i>								
<b>Activitatea 3</b>	Producerea de tumorisfere și organoizi de colon								
<b>Activitatea 4</b>	Modificări de expresie genică în tumorisfere/organoizi expusi la radioterapie								
<b>Activitatea 5</b>	Validarea in vitro a genelor de stres induse de radioterapie								
<i>Sub-activitatea 5.1</i>	<i>În tumorisfere de colon</i>								
<i>Sub-activitatea 5.2</i>	<i>În organoizi de colon</i>								
<b>Diseminarea rezultatelor</b>	Publicarea și comunicarea rezultatelor; depunere de noi proiecte de cercetare								

## Resurse

<b>Salarii</b>	<b>3.558.300</b>
<b>Regie</b>	<b>3.267.976</b>
<b>Reactivi si consumabile</b>	<b>344.124</b>
<b>Echipamente</b>	<b>87.000</b>
<b>Servicii de publicare</b>	<b>80.000</b>
<b>Servicii de iradiere</b>	<b>75.000</b>
<b>Animale</b>	<b>68.850</b>
<b>Deplasari</b>	<b>58.900</b>
<b>Calculatoare si programe</b>	<b>35.800</b>
<b>Obiecte de inventar</b>	<b>9.000</b>
<b>Mobilier</b>	<b>1.000</b>

## Echipa

<b>Gina Manda</b>	<b>Elena Milanesi</b>
Ionela Victoria Neagoe	Elena Mihaela Dragnea
Andrei Constantinescu	Maria Dobre
Mihnea-Ioan Nicolescu	Maria Olinca și Andrei Niculae
Valeriu Cișmașiu și Mihaela Surcel	Laurentiu-Iliuță Anghelache și Gheorghita Isvoranu
Emanuel Fertig și Victor Peteu	

