



Institutul de Biologie si Patologie Celulara  
"Nicolae Simionescu"

**Parteneri:**

**CO: Institutul de Biologie si Patologie Celulara „ N. Simionescu”, Bucuresti**

**P1: Universitatea Politehnica din Bucuresti**

**P2: Institutul De Chimie Macromoleculara “Petru Poni”, Iasi**

## **RAPORTARE STIINTIFICA SI TEHNICA (RST)**

**2019**

### **PROIECT**

**TERAPII INTELIGENTE PENTRU BOLI NON-COMUNICABILE, BAZATE PE ELIBERAREA CONTROLATA DE COMPUSI FARMACOLOGICI DIN CELULE INCAPSULATE DUPA MANIPULARE GENETICA SAU BIONANOPARTICULE VECTORIZATE (INTERA)**

**Contract PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017-0697**

**nr. 13PCCDI/2018**

### **PROIECT nr. 3**

**Nanobioparticule inteligente concepute pentru vectorizarea compusilor bioactivi pentru terapia inflamatiei vasculare**

**Responsabil proiect: Dr. Manuela Călin**

#### **REALIZARI in cadrul INTERA-3/ Etapa II, An 2019:**

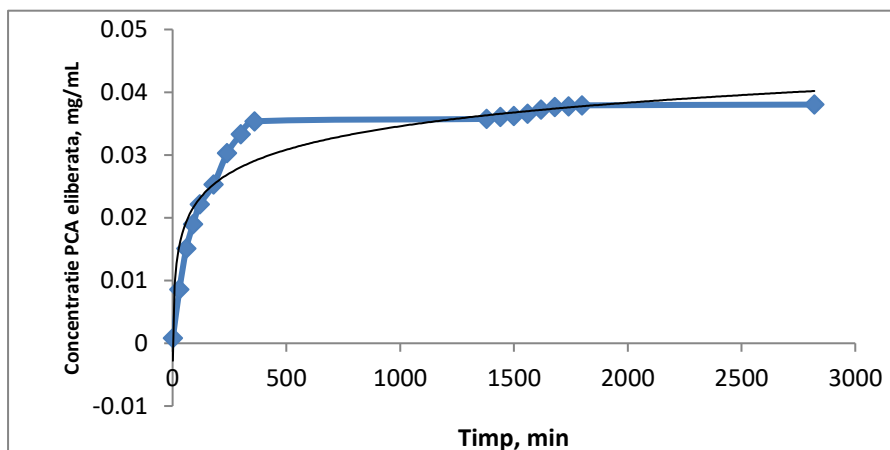
**“Investigarea in vitro a proprietatilor si efectelor terapeutice ale nanobioparticulelor incarcate/functionalizate cu polifenoli”**

- (i) Organizarea unei scoli de vara:** “Nanoparticule inteligente pentru livrarea directionată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare si aplicații”;
- (ii) Cererea de brevet A/01055** cu titlul: „Separator (electro)magnetic vertical a nanoparticulelor izomagnetice” a obtinut 10 premii la Saloane Nationale/Internationale de inventica;
- (iii) Publicarea a 2 doua articole** in reviste cotate ISI si **un capitol de carte** in curs de publicare;
- (iv) Diseminarea rezultatelor** prin participarea cu lucrari la **Conferinte Nationale** (7 prezentări orale si 2 postere) si **Internationale** (1 prezentare orala si 6 postere).

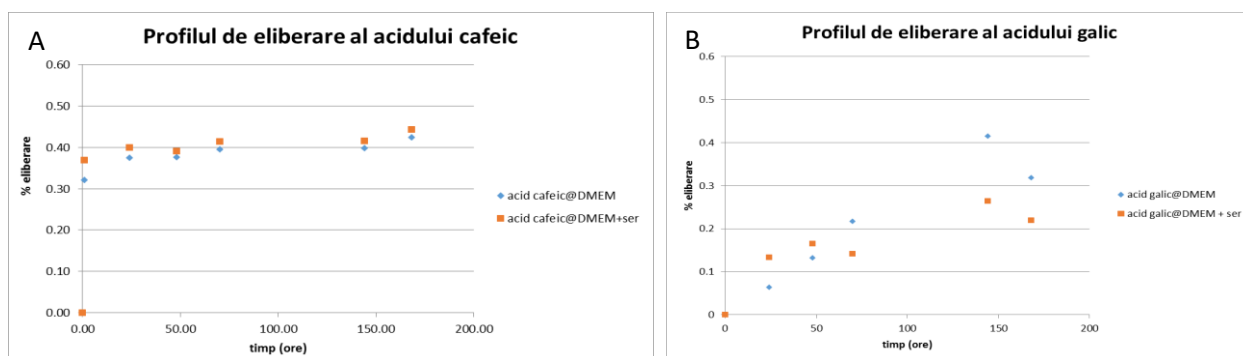
**(v) DINTRE CELE MAI IMPORTANTE REALIZARI STIINTIFICE MENTIONAM:**

**a) Optimizarea conditiilor de preparare a nanoparticulelor in vederea asigurarii concentratiei terapeutice adecvate de polifenoli**

**b) Evaluarea profilului de eliberare a compusilor bioactivi din structura nanoparticulelor magnetice in medii biologice**



**Figura 1.** Profilul curbei de eliberare a acidului protocatehuic (PCA) din formula optimizata a MNP-Dex-PCA in tampon PBS, pH 7.4, 37°C.



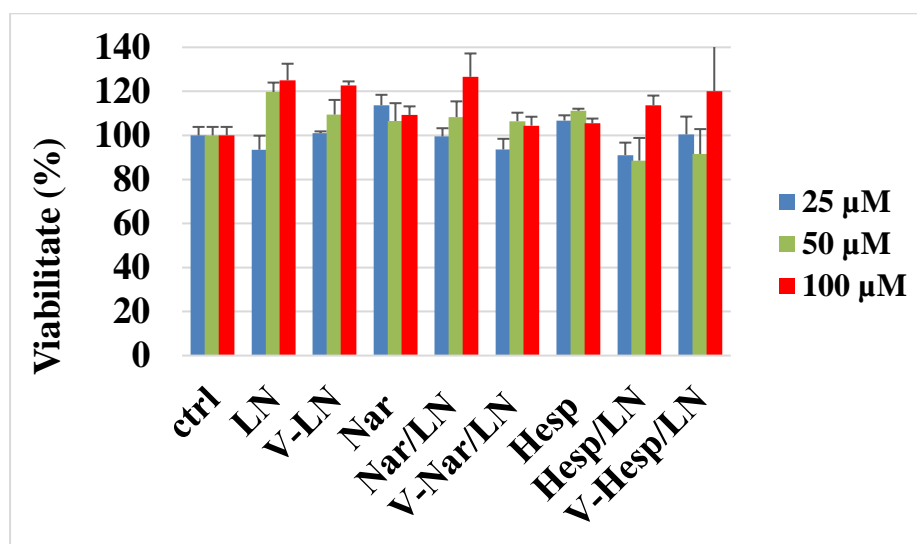
**Figura 2.** Profilul de eliberare al acidului cafeic (A) si al acidului galic (B) în mediu de cultura.

**c) Determinarea in timp a stabilitatii nanoparticulelor lipidice incarcate cu polifenoli in medii biologice**

**Tabelul 1.** Stabilitatea nanoemulsiilor lipidice încărcate cu naringenină, neșintite (Nar/LN) și șintite către VCAM-1 (V-Nar/LNs). Stocarea la 4°C pentru un interval de până la 3 luni (A) sau la 37°C pentru un interval de până la 7 zile (B).

A. Storage at 4 °C		Time: 0	2 weeks	4 weeks	6 weeks	3 months
Nar/LN	Size (nm)	208.2 ± 1.6	205.6 ± 0.9	203.9 ± 1.1	205.7 ± 0.4	204.3 ± 0.3
	PDI	0.19 ± 0.015	0.181 ± 0.014	0.181 ± 0.019	0.186 ± 0.02	0.214 ± 0.006
	Zeta potential (mV)	-35.3 ± 5.1	-35.5 ± 0.3	-32.6 ± 3.1	-33.8 ± 0.5	-38.1 ± 3.6
V-Nar/LN	Size (nm)	210.2 ± 1.6	214.4 ± 2.2	214.3 ± 0.9	217.1 ± 3.2	227.1 ± 3.3
	PDI	0.200 ± 0.01	0.205 ± 0.037	0.183 ± 0.03	0.189 ± 0.02	0.223 ± 0.012
	Zeta potential (mV)	-52.2 ± 2.3	-53.5 ± 2.06	-55.6 ± 1.7	-54.3 ± 1.4	-55.1 ± 1.1
B. Storage at 37 °C		Time: 0	1 day	3 days	7 days	
Nar/LN	Size (nm)	206.2 ± 1.8	206.0 ± 1.3	197.9 ± 2.5	202.4 ± 0.2	
	PDI	0.217 ± 0.008	0.199 ± 0.01	0.219 ± 0.009	0.174 ± 0.003	
	Zeta potential (mV)	-29.1 ± 1.6	-28.7 ± 1.1	-27.6 ± 1.3	-25.6 ± 1.8	
V-Nar/LN	Size (nm)	214.0 ± 1.3	204.3 ± 1.3	205.8 ± 1.015	206.0 ± 0.7	
	PDI	0.224 ± 0.009	0.219 ± 0.009	0.233 ± 0.005	0.22 ± 0.004	
	Zeta potential (mV)	-48.7 ± 1.1	-49.5 ± 2.7	-49.1 ± 0.6	-52.0 ± 0.4	

#### d) Evaluarea in vitro a citotoxicitatii nanoparticule transportoare de polifenoli



**Figura 3.** Viabilitatea celulelor EA.hy926 expuse pentru 24 de ore la diferite de concentrații de flavonoide libere sau încorporate în nanoemulsii, măsurată prin testul XTT.

#### e) Înglobarea nanoparticulelor magnetice funcționalizate în matrici polimerice pentru stabilizarea și controlul suplimentar al profilului de eliberare

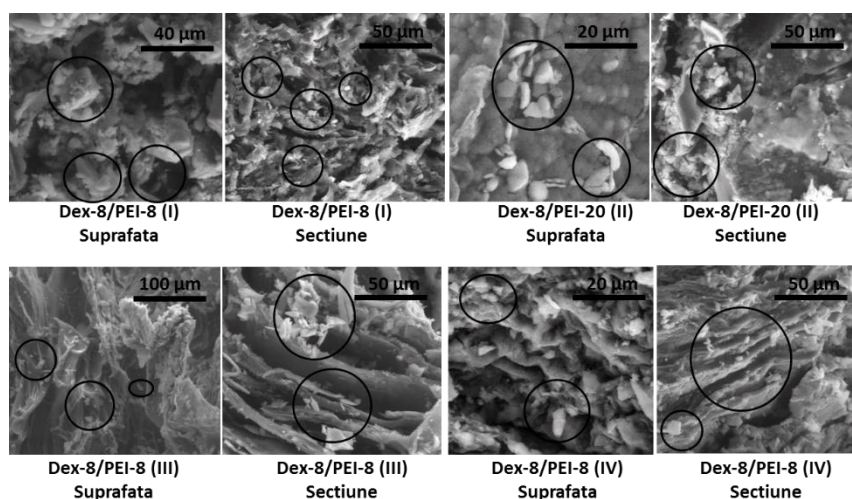
##### Înglobarea MNP în matrici Dextran/PEI.

Au fost sintetizate matrici polimerice pe baza de Dex și PEI în care a fost variată atât cantitatea polimerilor folosiți cât și raportul dintre ei și s-a studiat variația proprietăților gelurilor obținute cu variația masei moleculare a PEI.

Matricile polimerice obținute în stare umflată cu apă sunt transparente, fiind elastice sau casante, ultima caracteristică fiind în directă corelație cu cantitatea de PEI.

Nanoparticulele magnetice de dimensiuni nanometrice, neacoperite cu polimeri, au fost absorbite în hidrogeluri din soluții eterogene concentrate. Atât analiza calitativă a imaginilor SEM cât și cea cantitativă a spectrelor EDX au arătat că MNP s-au distribuit în interiorul gelurilor, uneori

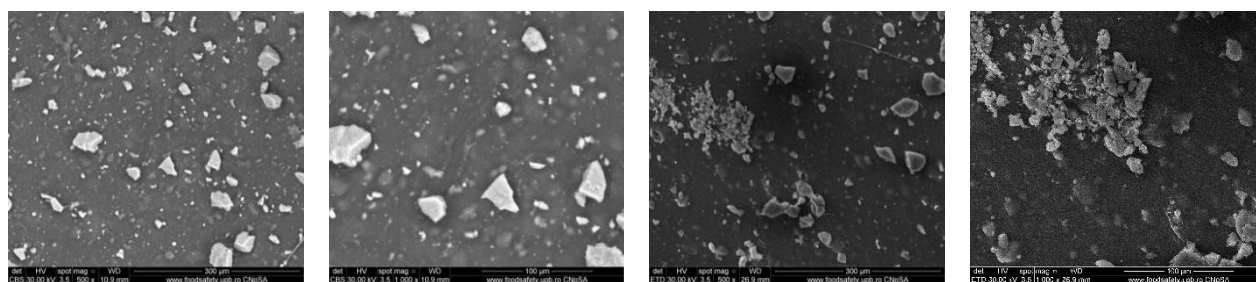
obturand porii. S-a constatat ca pe suprafata gelurilor cantitatea de MNP este mult mai mica in comparatie cu cea gasita prin analiza in sectiune. Prin urmare, se poate spune ca matricile polimerice Dex-x/PEI-y pot constitui un mediu de dispersare eficienta a MNP, prin inglobarea acestora in pori de dimensiuni micrometrice. Prezenta MNP in interiorul granulelor, aglomerate in pori, din care o parte sunt obturati, evidentiaza ca matricile polimerice Dex-x/PEI-y pot sa inglobeze MNP, insa concentratiile ridicate de nanoparticule pot sa conduca la scaderea gradului de umflare sau inglobarea suplimentara de MNP. Studiul de fata a fost facut cu o cantitate de solutie eterogena de MNP corespunzatoare unui grad de umflare aflat la jumatate din cel de umflare maxim masurat cu apa, ceea ce a facut ca, in ciuda obturarii pariale a porilor, intreaga cantitate de MNP sa fie inglobata in matrice.



**Figura 6.** Imaginile SEM ale matricilor polimerice Dex-x/PEI-y dupa inglobarea MNP. S-au incercuit zonele unde pot fi vizualizate cristalele MNP.

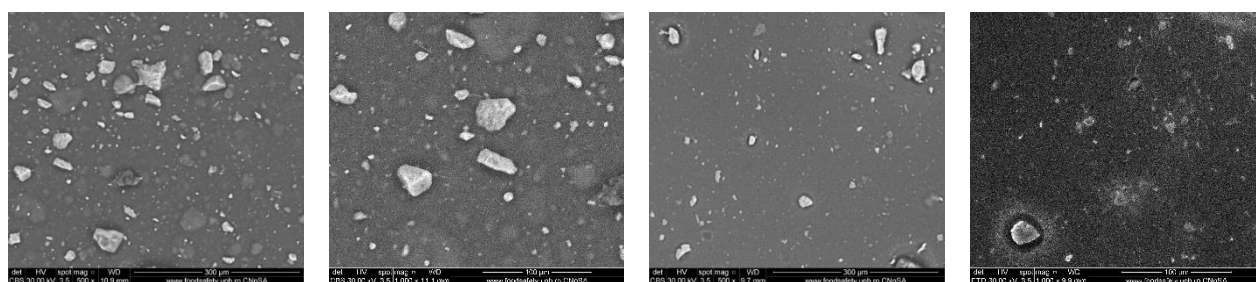
### Înglobarea MNP în matrice polimerică de alginat.

S-au realizat soluții formate din 3 grame alginat de sodiu, 0,3 grame magnetită (încărcată cu 0,03 g compus biologic activ) la 100 mL apă distilată, ce au fost lăsate să se omogenizeze cu agitare magnetică timp de 24 h. Ulterior, s-a realizat turnarea în plăci Petri a unor filme de aproximativ 1 mm grosime, ce au fost reticulate cu  $\text{CaCl}_2$  de concentrație 2% și 5% timp de 15 minute.



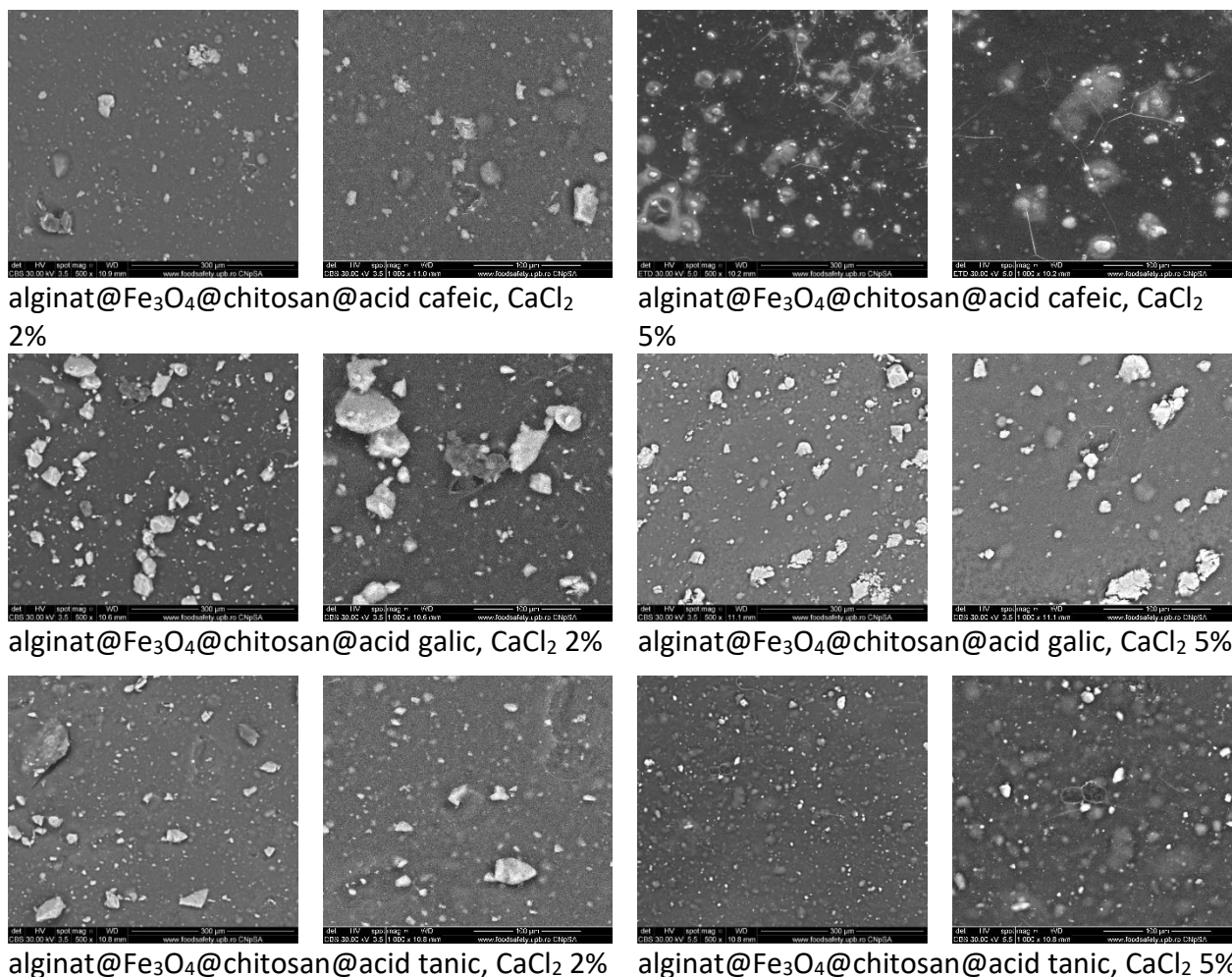
alginat@ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$  2%

alginat@ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$  5%



alginat@ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @chitosan,  $\text{CaCl}_2$  2%

alginat@ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @chitosan,  $\text{CaCl}_2$  5%



**Figura 7.** Imagini SEM pentru MNP-chitosan-polifenoli inglobate in matrici de alginat cu 2%, respective 5% CaCl<sub>2</sub>.

**f) Stabilirea unui model in vitro relevant pentru urmarirea efectelor terapeutice ale polifenolilor in inflamatia vasculara**

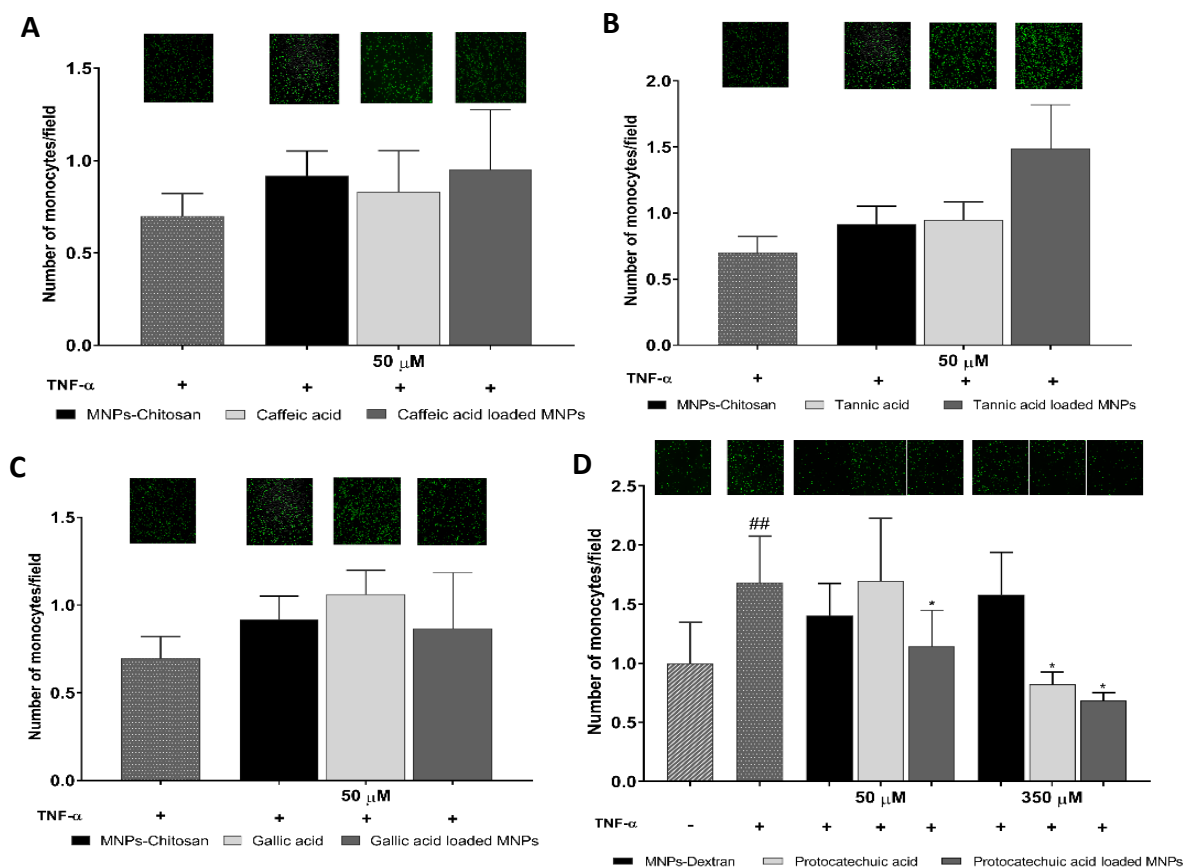
**g) Testarea efectelor antiinflamatoare ale nanoparticulelor incarcate cu polifenoli pe celule in cultură**

***Evaluarea in vitro a efectului nanoparticulelor magnetice incarcate cu polifenoli asupra adeziunii monocitelor la celulele endoteliale EA.hy926***

Pentru a valida potentialul anti-inflamator al nanoparticulelor magnetice incarcate cu polifenoli testul de adeziune a monocitelor la suprafata celulelor endoteliale (EA.hy926). Celulele endoteliale au fost activate timp de 18 ore cu TNF- $\alpha$  (20 ng/ml) iar apoi au fost tratate timp de 24 de ore cu 50  $\mu$ M polifenoli liberi sau incorporati in nanoparticule. Dupa ceea, a fost realizat testul de adeziune a monocitelor la celulele endoteliale. Din testarile realizate s-a putut observa ca tratarea celulelor endoteliale cu 50  $\mu$ M acid cafeic, acid tanic si acid galic atat in forma libera cat si formulata in MNP-chitosan nu determina o scadere a numarului de monocite aderate la suprafata celulelor endoteliale (Figura 22 A, B, C). In cazul MNP-dextran incarcate cu acid protocatehuic (PCA) au fost testate 2 concentratii de polifenol (liber sau in MNP), 50  $\mu$ M si 350  $\mu$ M. Se poate observa in Figura 22D o crestere a adeziunii monocitelor la celulele EA.hy926 in cazul activarii acestora cu TNF- $\alpha$  si o scadere semnificativa (de aprox. 20%) a adeziunii monocitelor la EA.hy926 in cazul MNP-dex



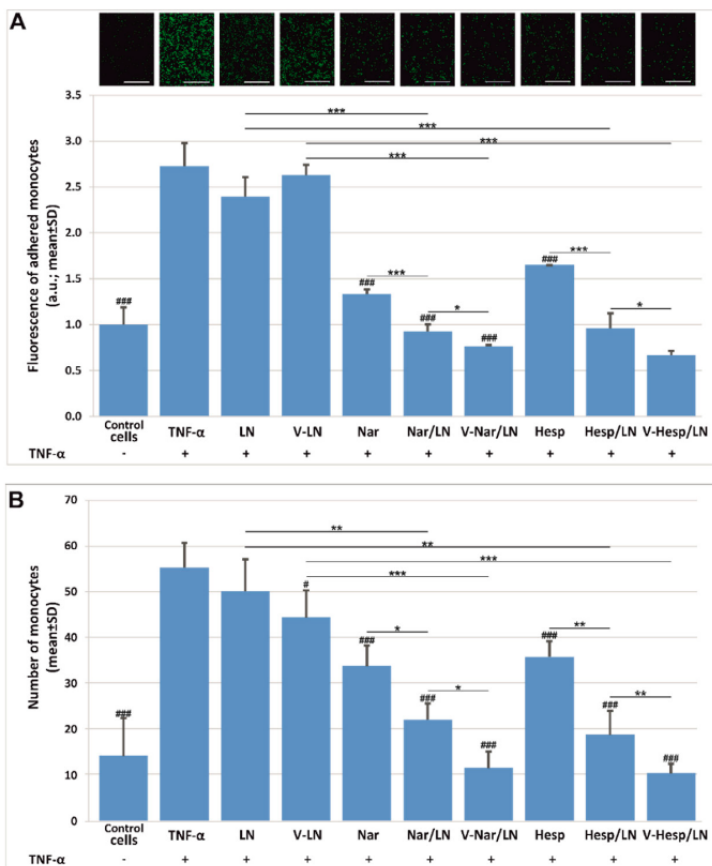
incarcate cu PCA la concentratia de 50  $\mu$ M. La o concentratie de 350  $\mu$ M, PCA atat liber cat si incorporat in MNP-dex reduce adeziunea monocitelor la celulele endoteliale cu aproximativ 50%.



**Figura 8.** Efectul tratamentului cu MNP neîncărcate (MNPs-Chitosan și MNPs-Dextran), polifenoli liberi (acid cafeic, acid tanic, acid galic, acid proto-catehuic) și MNP încărcate cu polifenoli asupra adeziunii monocitelor THP-1 la celulele endoteliale EA.hy926; ##  $p < 0.01$  (celule neactivate versus celule activate cu TNF- $\alpha$ ); \*  $p < 0.05$  (comparații în raport cu celule activate cu TNF- $\alpha$ ).

### Evaluarea in vitro a efectului nanoemulsiilor lipidice incarcate cu polifenoli asupra adeziunii monocitelor la celulele endoteliale EA.hy926

Testul de adeziune a monocitelor la suprafata celulelor EA.hy926 a aratat ca la o concentratie de flavonoid (naringenina si hesperetina) incorporat de 50  $\mu$ M, nanoparticulele au redus adeziunea monocitelor (Figura 23A) intr-o masura mai mare decat compusii liberi corespunzatori. De asemenea, a existat o reducere suplimentara mica, dar semnificativa de catre nanoemulsiile tintite catre VCAM-1 incarcate cu flavonoide comparativ cu cele netintite. Astfel, in reducerea adeziunii monocitelor, diferenta a fost de aproximativ 9.5% pentru particule cu naringenina, si respectiv 5% pentru particule cu hesperetina, in cazul nanoemulsiilor tintite la VCAM-1 comparativ cu cele netintite.



**Figura 9.** Rolul funcțional al nanoemulsiilor tîntite către VCAM-1 și încarcate cu flavonoide în reducerea adeziunii monocitelor (A) și transmigrării (B) la/prin celulele EA.hy926 activate cu TNF- $\alpha$ , comparativ cu aceeași concentrație de flavonoide libere (50  $\mu$ M). Rezultatele sunt prezentate ca media  $\pm$  S.D. unui experiment reprezentativ din 3 experimente efectuate în triplicat; \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.005$ .

### DISEMINARE INTERA-3 2019:

- A fost actualizată pagina web a proiectului care poate fi găsită la adresa: [http://www.icbp.ro/static/en/en-networking\\_grants-grants-national\\_grants/intera.html](http://www.icbp.ro/static/en/en-networking_grants-grants-national_grants/intera.html)
- Aplicația de brevet A/01055/05.12.2018 cu titlul: „Separator (electro)magnetic vertical a nanoparticulelor izomagnetice” a fost înregistrată la OSIM încă de la sfârșitul anului 2018 pentru protejarea drepturilor de proprietate intelectuală în vederea diseminării ulterioare a rezultatelor. Brevetul a obținut următoarele premii la Saloanele de invenția:

#### 1) International Salon for Scientific Research, Innovation and Inventions, “ProInvent”, 20-22 March 2019, Cluj Napoca, Romania

- Premiu special acordat de Corneliu Group
- Premiu special acordat de Romanian Association for Alternative Technologies

#### 2) 11th Edition of EUROINVENT- European Exhibition of Creativity and Innovation, 16-18 may 2019, Iași, Romania

- Medalia de aur acordată de EUROINVENT
- Innovation Award acordat de Asociația Română de PTERIDOLOGIE

- Innovation Award acordat de Universitatea de medicină și farmacie „CAROL DAVILA”
- Innovation Award acordat de Universitatea de științe agronomice și medicină veterinară din București
- Innovation Award acordat de NIRD URBAN – INCERC

### **3) IDEA-EXPO 2019 IDEA, Novelty, Invention, Art and Crafts International Exhibition and Fair, 06-07 April 2019, Szolnok, Hungary**

- Diploma Invention - Creation

### **4) Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT”- Ediția a XVI-a, 20-23 Noiembrie 2019, Chișinău, Republica Moldova**

- Diplomă de excelență cu medalie acordat de Universitatea de stat de medicină și farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
- Medalia de aur acordate de Agenția de stat pentru proprietatea intelectuală a Republicii Moldova  
Link interviu TV Moldova, (minutul 22:00): <http://trm.md/ro/mesager/mesager-din-20-noiembrie-2019>

● A fost organizată Școala de Vară “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare și aplicații”, 23-24 mai 2019, București (programul școlii de vară a fost postat pe pagina web a proiectului). Școala de Vară a oferit o imagine de ansamblu în folosirea nanoparticulelor inteligente pentru livrarea compușilor bioactivi, acoperind fundamentele formării și stabilității nanoparticulelor organice și anorganice, împreună cu metode de caracterizare a acestora și folosirea lor pentru transportul direcționat. Cursurile teoretice au furnizat informații despre diferite tipuri de nanoparticule inteligente, inovatoare pentru livrarea de medicamente, tehnologiile de încapsulare și tehnicile de caracterizare a nanoparticulelor, ce au fost urmate de o serie de demonstrații practice în laboratoarele din Universitatea POLITEHNICA din București.

● **17 Participari la manifestari stiintifice nationale/internationale (9 participari la manifestari nationale: 7 prezentari orale si 2 postere, 7 participari la manifestari internationale: 1 prezentari orală si 6 postere)**

#### **- Participari la manifestari stiintifice nationale:**

1) Manuela Călin, Folosirea nanoparticulelor lipidice pentru transportul direcționat de agenți terapeutici la peretele vascular, Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019-**Prezentare orală.**

2) Elena-Valeria Fuior, Reducerea activării endoteliului cu ajutorul nanoemulsiilor lipidice încărcate cu polifenoli, Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019- **Prezentare orală.**

3) Daniela Rebleanu, Tehnici de obținere și caracterizare a nanoparticulelor lipidice direcționate specific, Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019-**Prezentare orală.**

4) Anca Petrovici, Nanoparticule de oxid de fier acoperite cu dextran biosintetizat ca platforma pentru transportul polifenolilor, Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019- **Prezentare orală.**



5) Adrian Fifere, Nanoparticule magnetice folosite ca sisteme de transport a compusilor bioactive, Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019- **Prezentare orală**.

6) Anton Ficai, Denisa Ficai, Obținerea și caracterizarea nanoparticulelor magnetice; nanoformulari cu polifenoli, Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019- **Prezentare orală**.

7) Cornelia Ioana Ilie, Sinteza și caracterizarea nanoparticulelor magnetice acoperite cu polizaharide Școala de Vară INTERA 3 “Nanoparticule inteligente pentru livrarea direcționată de compuși bioactivi: preparare, caracterizare, aplicații”, București, România, 23-24 mai, 2019- **Prezentare orală**.

8) Fuior E.V., Deleanu M., Constantinescu C. A., Rebleanu D., Voicu G., Simionescu M., Calin M. “Flavonoids-loaded lipid nanoemulsions protect against endothelial inflammation by a mechanism involving NF-KB transcription factor and MCP-1 chemokine”, Al 11 lea Congres National cu participare internationala si a 37a sesiune anuala a Societatii Romane de Biologie Celulara (sub egida Academiei Romane), 20-23 iunie 2019, Constanta, Book of Abstracts p. 128- **Poster**.

9) Fuior E.V., Voicu G., Deleanu M., Rebleanu D., Constantinescu C.A., Safciuc F., Simionescu M., Călin M., VCAM-1 targeted flavanone-loaded lipid nanoemulsions exert anti-inflammatory effects on activated endothelial cells – Simpozion aniversar IBPC „O călătorie fascinantă de 40 de ani pentru descoperirea secretelor celulei în beneficiul sănătății omului”/“An incredible 40-year journey to uncover cell’s secrets for the benefit of human health”, 19-20 septembrie 2019, Bucuresti, - **Poster**.

#### - Participari la manifestari stiintifice internationale:

1) Manuela Călin, P-selectin targeted nanocarriers are efficient drug delivery systems to activated

endothelium, “3rd Edition of Global Conference on Pharmaceutics and Drug Delivery Systems (PDDS 2019)”, Paris, Franta, 24-26 iunie, 2019 – invited speaker, **comunicare orală**.

2) Fuior E.V., Voicu G., Deleanu M., Rebleanu D., Constantinescu C. A., Safciuc F., Simionescu M., Calin M.: *VCAM-1 targeted flavanone-loaded lipid nanoemulsions exert anti-inflammatory effects on activated endothelial cells*, BAHH2 Workshop “Modern Biotechnological Advances for Human Health” organizat de INCDSB si International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, 28-31 mai 2019, Bucuresti, Book of Abstracts p.75, **Poster**.

3) Vasincu I., Apotrosoaei M., Vasincu A., Petrovici A.R., Profire L., Constantin S., The development of chitosan nanoparticles using ionic gelation method, 9th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Valahia University of Targoviste, Targoviste, Romania, 8 - 11 Mai, 2019, **Poster**.

4) Maria Anghelache, Cornelia-Ioana Ilie, Denisa Ficai, Anton Ficai, Manuela Calin, Cytotoxicity evaluation of polyphenol-loaded magnetic nanoparticles on human endothelial cells, “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”, Chișinău, Republica Moldova, 9-11 octombrie, 2019-**Poster**.

5) Mariana Deleanu, Elisabeta E. Popa, Mihaela Carnuta, Mona E. Popa, Composition, antioxidant and antifungal activity of wild oregano (*origanum vulgare*) essential oil, “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”, Chișinău, Republica Moldova, 9-11 octombrie, 2019-**Poster**.

6) Cornelia-Ioana Ilie, Angela Spoiala, Denisa Ficai, Anton Ficai, Adrian Ionut Nicoara, Bogdan Stefan Vasile, Vasile-Adrian Surdu, Maria Anghelache, Manuela Calin, Ecaterina Andronescu, *Synthesis and characterization of a new polysaccharide-coated magnetic nanoparticles*, “21st

Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE)", Mamaia-Constanța, România, 4-7 septembrie, 2019-**Poster**.

**7)** Cornelia Ioana Ilie, Angela Spoiala, Laura Moise, Maria Anghelache, Denisa Ficai, Ioana Lavinia Ardelean, Roxana Doina Trusca, Anton Ficai, Manuela Calin, Anca Gafencu, Ecaterina Andronescu, *Smart alginate-based magnetic platforms for drug delivery*, 5<sup>th</sup> World Congress on New Technologies (NewTech'19) - International Conference on Nanotechnology. Fundamentals and Applications (INCFA), Lisabona, Portugalia în perioada 18-20 august 2019- **Poster**.

#### ● **Articole publicate in reviste ISI**

- 1) Fuior EV, Deleanu M, Constantinescu CA, Rebleanu D, Voicu G, Simionescu M, Calin M. Functional Role of VCAM-1 Targeted Flavonoid-Loaded Lipid Nanoemulsions in Reducing Endothelium Inflammation. *Pharmaceutics*. 2019; 11(8). pii: E391.doi: 10.3390/pharmaceutics11080391. PMID: 31382634, factor de impact 4.773.
- 2) Antioxidant, antimicrobial and photocatalytic activities of silver nanoparticles obtained by bee propolis extract assisted biosynthesis; A. Corciova, C. Mircea, A. F. Burlec, O. Cioanca, C. Tuchilus, A. Fifere, A. L. Lungoci, N. Marangoci, M. Hancianu; *Farmacia*, 67, 482-489 (2019), factor de impact 1.527.

#### ● **Capitole în monografii**

- 1) Fuior EV, Calin M (2019), Nanoparticle-based delivery of polyphenols for the treatment of inflammation-associated diseases. In Book: *Advances and Avenues in development of novel carriers for Bioactives and biological agents*, Editors: Manju Rawat Singh, Deependra Singh, Jagat Kanwar, Nagendra Singh Chauhan, in curs de publicare. <https://www.elsevier.com/books/advances-and-avenues-in-the-development-of-novel-carriers-for-bioactives-and-biological-agents/singh/978-0-12-819666-3>

#### **CONCLUZII:**

Obiectivul etapei 2 a proiectului P3-INTERA a fost indeplinit in totalitate. Au fost indepliniți toți indicatorii de realizare propusi, si anume: **1** model optimizat de nanoparticule magnetice pentru transportul terapeutic de polifenoli, **1** raport de caracterizare a profilului de eliberare a polifenolilor din structura nanoparticulelor magnetice in medii biologice, **1** raport de caracterizare a stabilitatii nanoparticulelor lipidice in medii biologice, **1** raport de caracterizare a citotoxicitatii celor doua tipuri de nanoparticule incarcate cu polifenoli, **1** model experimental de matrici polimerice cu nanoparticule magnetice inglobate si **1** Raport de sinteza a acestora, **1** model experimental pentru urmarirea efectelor terapeutice ale polifenolilor, **1** raport de caracterizare a efectelor anti-inflamatoare ale nanoparticulelor incarcate cu polifenoli, **diseminarea rezultatelor** prin participarea cu lucrari la **Conferinte Nationale (7 prezentări orale si 2 postere)** si **Internationale (1 prezentare orala si 6 postere)**, **publicarea a doua articole in reviste cotate ISI si un capitol de carte** in curs de publicare, organizarea unei **scoli de vara**, **1 cerere de brevet** si actualizarea **paginii web** a proiectului.