

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0296****Potenciálne riziko nanočastíc kovov a oxidov kovov používaných v nanomedicíne: vplyv na reprodukčný a imunitný systém a mozog**Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Soňa Scsuková, CSc.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej endokrinológie****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**

1. Biomedicínske centrum SAV – Ústav experimentálnej endokrinológie
2. Univerzita Komenského v Bratislave - Lekárska fakulta
3. Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre - Fakulta prírodných vied
4. Ústav polymérov SAV

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Instituto de Síntesis Orgánica (ISO) and Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Alicante, Spain

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Neboli udelené alebo podané.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

- 1) Dvorakova M, Rollerova E, Scsukova S, Bujnakova Mlynarcikova A, Laubertova L, Zitnanova I. Effect of Neonatal Exposure to Poly(Ethylene Glycol)-block-Poly(Lactic Acid) Nanoparticles on Oxidative State in Infantile and Adult Female Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 7430435, 2017. (IF=4,593). doi: 10.1155/2017/7430435. PMID: 29081892
- 2) Sirotkin AV, Radosová M, Tarko A, Fabova Z, Martín-García I, Alonso F. Abatement of the Stimulatory Effect of Copper Nanoparticles Supported on Titania on Ovarian Cell Functions by Some Plants and Phytochemicals. *Nanomaterials (Basel)* 10(9), 1859, 2020. (IF2019=4,324) doi: 10.3390/nano10091859.
- 3) Sirotkin AV, Radosová M, Tarko A, Martín-García I, Alonso F. Effect of morphology and support of copper nanoparticles on basic ovarian granulosa cell functions. *Nanotoxicology* 14(5), 683-695, 2020. (IF2019=4,925) doi: 10.1080/17435390.2020.1736680.
- 4) Sirotkin AV, Bauer M, Kadasi A, Makovicky P, Scsukova S. The toxic influence of silver and titanium dioxide nanoparticles on cultured ovarian granulosa cells. *Reprod Biol* 21(1), 100467, 2020. (IF2019=1,862) doi: 10.1016/j.repbio.2020.100467. Epub ahead of print.
- 5) Scsukova S, Bujnakova Mlynarcikova A, Kiss A, Rollerova E. Adverse effects of polymeric nanoparticle poly(ethylene glycol)- block-poly(lactide methyl ether) (PEG-b-PLA) on steroid hormone secretion by porcine granulosa cells. *Endocr Regul* 51(2), 96-104, 2017. doi: 10.1515/enr-2017-0009. PMID: 28609289

6) Scsukova S, Bujnakova Mlynarcikova A, Rollerova A. The use of ex vivo ovary culture for assessment of alterations in steroidogenesis following neonatal exposure to poly(ethylene glycol)-block-poly lactide methyl ether or titanium dioxide nanoparticles in Wistar rats. *Endocr Regul* 54(1), 53-63, 2020. doi: 10.2478/enr-2020-0007.

Uplatnenie výsledkov projektu

Unikátne fyzikálno-chemické vlastnosti nanomateriálov/nanočastíc umožňujú ich širokospektrálne využitie v rôznych oblastiach priemyslu, farmácie, medicíny a produktoch dennej potreby, čím sa zvyšuje riziko expozície ľudí nanočasticami. Nanočastice kovov a oxidov kovov patria medzi najpoužívanejšie nanočastice, preto je potrebné poznať ich možné toxické a vedľajšie negatívne účinky na ľudský organizmus a životné prostredie. Výsledky našich experimentov potvrdzujú hypotézu, že veľkosť, tvar, a povrchová úprava nanočastíc ovplyvňujú ich biologické účinky v závislosti od použitého biologického modelu. Získané výsledky v priebehu riešenia projektu predstavujú cenný príspevok v oblasti nanotoxikológie a nanotechnológie, môžu prispieť k rozšíreniu vedomostí o možných rizikách úmyselne/neúmyselne používaných nanočastíc pre ľudské zdravie, čo môže pomôcť pri vývoji nových bezpečných nanočastíc a k modifikácii už používaných nanomateriálov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Výsledky in vitro experimentov získané počas riešenia projektu ukazujú, že nanočastice kovov (striebro, zlato, meď, oxid titaničitý) môžu ovplyvniť základné funkcie gonadálnych buniek (primárne granulózne bunky, línie COV434 a TM3), pričom charakter pôsobenia testovaných nanočastíc závisel od ich veľkosti, tvaru a povrchovej modifikácie. Testované nanočastice indukovali pokles viability a nárast apoptózy buniek, modifikovali expresiu markerov proliferácie a apoptózy, a sekréciu steroidných hormónov gonadálnymi bunkami v závislosti od koncentrácie a času. Podobné účinky testovaných kovových nanočastíc sme pozorovali aj v bunkových líniách z rôznych tkanív (SH-SY5Y, PC12, MCF-7, A431). So zvyšujúcou koncentráciou testovaných nanočastíc sme zaznamenali aj zvýšenú tvorbu ROS vo vybraných bunkových líniách, čo môže byť jeden z mechanizmov cytotoxických účinkov nanočastíc. Najvýraznejšie účinky na sledované procesy sme zaznamenali účinkom strieborných nanočastíc s veľkosťou 10 nm a povrchovou úpravou PVP, ktorá pravdepodobne uľahčuje ich prienik do buniek a bunkových kompartmentov, podobne aj sférický tvar nanočastíc, ako sme pozorovali u medených nanočastíc. Zistili sme špecifické účinky zlatých nanočastíc na parametre oxidačného stavu v závislosti od použitej bunkovej línie (HEK293T, A375, A549), ktoré pochádzajú z rôznych tkanív (obličky, epitel, pľúca). Zistené zmeny v celkovej antioxidačnej aktivite a aktivite antioxidačných enzýmov, ako aj hladiny markerov oxidačného poškodenia lipidov a proteínov, boli závislé na veľkosti a koncentrácii nanočastíc, a dobe ich pôsobenia v sledovaných bunkových líniách. Najvýraznejšie účinky sme pozorovali na aktivitu katalázy a koncentráciu karbonylov proteínov vo všetkých bunkových líniách.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The results of in vitro experiments obtained during the project solution indicate that metal nanoparticles (silver, gold, copper, titanium dioxide) may affect basic functions of gonadal cells (primary granulosa cells, cell lines COV434 and TM3), whereas the character of action of the nanoparticles tested was dependent on the size, shape and surface modification. Nanoparticles tested induced cell viability decrease and apoptosis increase, modified the expression of proliferation and apoptosis markers, and steroid hormone secretion by gonadal cells dependent on concentration and time. Similar effects of the metal nanoparticles tested were observed in cell lines from different tissues (SH-SY5Y, PC12, MCF-7, A431). The increased ROS formation in selected cell lines was observed with the increasing concentration of nanoparticles, what may represent one of the mechanisms of nanoparticle cytotoxic effects. Most distinct effects on the processes investigated were found after the treatment with silver nanoparticles having a size of 10 nm and surface modification by PVP, which probably make easier their incorporation into the cells and cell compartments, likewise the spheric shape of copper nanoparticles. We found specific

effects of gold nanoparticles on the cell oxidative status dependent on the cell lines used (HEK293T, A375, A549) from different tissues (kidney, epithelium, lung). The observed changes in total antioxidant activity and the antioxidant enzyme activities as well as levels of markers of lipid and protein damage were dependent on nanoparticle size and concentration, and the incubation period. Most distinct effects were found on the catalase activity and protein carbonyls concentration in all cell lines tested.