

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată **“Sisteme polimerice pentru bio-aplicații: compuși funcționali și rețele interpenetrate (nano)structurate”** prezintă rezultatele cercetărilor efectuate după finalizarea stagiului doctoral (septembrie 2007). Această teză este structurată în trei părți distincte: Secțiunea I - Prezentare generală a carierei profesionale și științifice; Secțiunea II - Realizări științifice din perioada postdoctorală; Secțiunea III - Direcții viitoare de cercetare.

SECȚIUNEA I - Prezentarea generală a carierei profesionale și științifice

Această secțiune prezintă o scurtă trecere în revistă a activității științifice, profesionale, desfășurate după susținerea tezei de doctorat, pe tărâm fundamental și aplicativ, folosind o abordare multidisciplinară, ceea ce a asigurat dezvoltarea următoarelor direcții de cercetare: - obținerea de hidrogeluri pH și termosensibile prin reglarea funcționalității chimice a structurii copolimerilor, respectiv includerea într-o rețea dublu interpenetrată; - obținerea de hidrogeluri cu organizare multi-membranară prin procese de gelifiere în mai multe etape; - obținerea și testarea sistemelor ce au încapsulate compuși bioactivi, pornind de la structuri macromoleculare funcționale avansate, realizate prin procese de auto-asamblare; - testarea posibilității de utilizare a hidrogelurilor ca sisteme de administrare controlată a medicamentelor.

De asemenea, se prezintă - pe lângă principalele direcții de cercetare abordate - și realizările semnificative obținute în aceste domenii. Sunt menționate publicațiile științifice în care au fost diseminate rezultatele cercetării, premiile și bursele obținute în această perioadă precum și proiectele naționale sau internaționale în care am fost implicată ca lider sau ca membru al echipei.

Astfel, am fost onorată să primesc în anul 2013 **Premiul "Nicolae Teclu" al Academiei Române** pentru *"contribuții științifice în domeniul materialelor polimerice biodegradabile/biocompatibile sensibile la stimuli externi pentru aplicații biomedicale"*, ceea ce a constituit un stimulent pentru scrierea acestei teze de abilitare .

Principalele rezultate obținute în această perioadă au fost incluse în peste **100 lucrări științifice publicate** ca și coautor în reviste indexate de Web of Science, **11 capitole de cărți, 2 cărți** și peste **100 de participări** la manifestări științifice naționale și internaționale. Activitatea inovatoare a fost inclusă în **10 brevete OSIM**, 9 premii (**7 medalii de aur și 2 de argint**) acordate la următoarele saloanele de invenții "Inventica", "Ecoinvent" și "ARCA".

SECȚIUNEA II – Realizări științifice din perioada postdoctorală

Această secțiune conține descrierea celor mai importante rezultate științifice obținute în domeniul sistemelor polimerice pentru bio-aplicații.

Utilizarea compușilor macromoleculari sintetici în medicină și terapeutică trebuie să rezolve problemele complexe care decurg din contactul temporar sau pe termen lung al materialelor polimerice cu țesuturile și substanțele biologice. Pentru aplicații biologice, se pot utiliza numai polimeri sau compozite polimerice care sunt atestate ca biocompatibile. Dintre aceștia, polimerii sensibili la temperatură și/sau pH sunt cei mai investigați. În diferite studii, sensibilitatea la temperatură a fost combinată cu sensibilitatea la pH, prin copolimerizarea diferiților monomeri cu specificitate cerută sau prin prepararea unor rețele polimerice interpenetrate (IPN). Structurile semi- și interpenetrate, sau alte materiale cu capacitate de gelifiere, pe bază de polimeri naturali sau sintetici aparțin unei clase privilegiate de sisteme polimerice studiate pe larg datorită aplicațiilor multiple pe care le pot oferi.

În cadrul studiilor de cercetare abordate s-a urmărit dezvoltarea sistematică a proceselor legate de obținerea de biomateriale bazate pe structuri macromoleculare funcționale avansate . Astfel, s-au sintetizat noi materiale polimerice complexe, pe

bază de polimeri naturali și sintetici, (structuri interpenetrante - IPN - sau complecși interpolimerici - IPC) cu caracteristici biodegradabile și biocompatibile, cu caracter pH și termo-sensibil pentru aplicații biomedicale.

În acest context activitatea științifică (secțiunea II) a fost împărțită în trei capitole după cum urmează:

Capitolul I: Structuri macromoleculare: sinteză și funcționalizare.

Capitolul II: Rețele polimerice.

Capitolul III: Complecși interpolimerici –posibilitati de obținere a compușilor bioactivi

Capitolul I "Structuri macromoleculare: sinteză și funcționalizare" prezintă compuşii macromoleculari sintetizați conform: (i) compuși biocompatibili și biodegradabili (ex. acid poli(aspartic)); (ii) compuși macromoleculari biocompatibili și parțial sau ne-biodegradabili (ex. copolimeri pe baza de sisteme de monomeri cum ar fi metacrilat de 2-hidroxietyl, N, N-dimetilacrilamidă, anhidridă maleica, anhidrida itaconica alaturi, de comonomeri cu grupari spiroacetalice); (iii) structuri macromoleculare obținute prin prelucrare reactivă (structuri controlate prin procesul de sinteză, structuri polimerice „imprinted”). Sistemele polimerice sintetizate au fost testate pentru aplicații biomedicale ca platforme de livrare a medicamentelor, ca sisteme sensibile la stimuli (matrice polimerice cu răspuns la pH și/sau temperatură), sau pentru realizarea de compozite magnetice. Compușii testați pentru aplicații biomedicale au fost examinați inclusiv prin studii *in vivo*, care au demonstrat un răspuns biochimic bun și o bună biocompatibilitate a acestora, fiind evidențiat caracterul netoxic al bioconjugatelor realizate.

Capitolul II "Rețele polimerice" prezintă rezultatele obținute în realizarea de geluri cu aplicații medicale: (i) structuri multistrat preparate prin procese de gelifiere în mai multe etape; (ii) nanogeluri multifuncționale cu răspuns dual la temperatură și pH; (iii) geluri hibride. Rețelele polimerice preparate au evidențiat sensibilitate duală la temperatură și pH și au fost încărcate cu medicamente și alte substanțe bioactive, fiind testate ca sisteme potențiale de administrare a acestora. Tehnologia chimică în infraroșu apropiat asociată cu imagistica chimică - tehnica NIR-CI – au evidențiat gradul de omogenitate privind dispersarea substanței bioactive în matricele polimerice inovative sintetizate, precum și capacitatea de încărcare a acestora cu medicament. Studiile *in vivo* (testele de biocompatibilitate, modelul experimental somatic nociceptiv (testul flick-tail) și modelul experimental nociceptiv visceral (testul Writhing)) au atestat potențialul de utilizare al acestor compuși în scop biomedical.

Capitolul III "Complecși interpolimerici - posibilitati de obținere de matrici pentru compuși bioactivi"

Prepararea complecșilor interpolimerici pe bază de polimeri sintetici (pluronic, acid poli(aspartic)) și naturali (ex. colagen, albumina) asigură obținerea de amfifili biodegradabili și biocompatibili cu proprietăți hidrofil/hidrofobe echilibrate sub formă de nanoparticule, filme și geluri. Prezența diferitelor grupări funcționale asigură cuplarea la sistemele interpolimerice de structuri sensibile și/sau bioactive prin realizarea de legături fizice. Natura amfifilă va asigura, de asemenea, condiții pentru imobilizarea produșilor bioactivi sau liposolubili, aceasta fiind una dintre cerințele pentru matricea de polimer purtător de medicamente. Un aspect important a fost evaluarea interacțiunilor specifice între structurile complexe care determină comportamentul particular și performanța noilor rețele. Complecșii interpolimerici au fost obținuți ținând cont de caracteristicile specifice ale componentelor implicate și pentru a le aduce prin sinergism la sistemele matriceale finale.

SECȚIUNEA III. Direcții viitoare de cercetare: provocări și posibilități reale

Datorită capacității lor de a imita caracteristicile matricei extracelulare (structură poroasă, rigiditate adecvată și proprietăți mecanice controlate) care permit studiul *in vitro* al creșterii și proliferării celulare, hidrogelurile au atras din ce în ce mai mult interes deosebit în domeniul biomedical. Cu toate acestea, pentru a-și îmbunătăți în continuare proprietățile, proiectarea hidrogelurilor trebuie să abordeze și alte cerințe care includ: (i) gelifierea in situ la locul defectului (injectabilitatea), (ii) auto-repararea („self-healing”) și (iii) îmbunătățirea proprietăților mecanice. Natura oferă o gamă largă de polimeri naturali (ex. alginat, gelatină, acid hialuronic) biocompatibili, ieftini, care pot forma cu ușurință hidrogeluri cu proprietăți bune de auto-reparare. Deși polimerii naturali au fost utilizați pe scară largă ca bază pentru realizarea hidrogelurilor ei au dezavantajul că nu se pot adapta în medii biologice diferite, prezintă rezistența scăzute la compresiune și sunt nereproductibili, ceea ce le reduce potențialul. Pentru a depăși aceste limitări, sunt concepute rețelele interpolimerice. IPN-urile pe care le-am realizat au fost concepute prin intercalarea între două rețele de compus macromolecular, respectiv unul natural și unul sintetic, în timpul gelifierii. În acest fel, s-au realizat structuri de tip gel având avantajele atât ale compusului natural (biodegradabilitate, biocompatibilitate, capacitate de vindecare), cât și ale celui sintetic (rigiditate reglabilă, reproductibilitate și rezistență la compresiune), care sunt caracteristici ideale impuse de matricea extracelulară. Mai important, multe hidrogeluri tradiționale nu prezintă activitate biologică, organizare ierarhică și integritate structurală care sunt necesare pentru a facilita infiltrarea celulelor și neovascularizarea ceea ce încurajează adoptarea de noi strategii în domeniu.

Următoarele direcții de cercetare vor fi luate în considerație:

(a) Noi studii teoretice și experimentale în domeniul realizării gelurilor:

(a₁) Auto-asamblare supramoleculară a reticulanților cu masă moleculară mică (LMWGs)

- Înțelegerea și explicarea activității LMWGs în rețele tridimensionale.
- Dezvoltarea LMWGs și a reticulanților pe bază de polimeri. Punerea în valoare a forțelor motrice implicate în gelifiere.

(a₂) Sisteme multicomponente: creșterea funcționalității gelurilor prin utilizarea suplimentară de componente favorabile, ca o nouă strategie de sinteză.

- Combinarea proprietăților benefice în realizarea gelurilor supramoleculare sensibile la stimuli formate prin autoasamblarea LMWGs cu geluri polimerice.

(b) Platforme de utilizare ale gelurilor sintetizate

(b₁) Geluri cu capacitate de auto-reparare („self-healing gels”) pentru aplicații biomedicale

- Obținerea de complecși bioactivi pe bază de noi structuri tip gel cu capacitate de auto-reparare și compuși cu aplicabilitate specifică (ex. incluziunea și/sau complexarea de compuși antibacterieni pentru biomateriale având rol în minimizarea infecțiilor bacteriene)
- Noi generații de purtători cu capacitate injectabilă pentru transportul la țintă al medicamentelor.

(b₂) cerneluri gel („gels ink”) pentru imprimare 3D/4D, medii de cultură celulară 3D, sau inginerie tisulară.