

**RAPORTARE STIINTIFICA SI TEHNICA (RST)**

**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**

**Faza III-2020**

# PROIECT INTERA-1

## **Incapsularea celulelor eucariote manipulate genetic pentru eliberarea controlată a unor produse farmacologici activi**

### **Parteneri implicati:**

**IC: Universitatea Politehnica din Bucuresti**

**P1: Institutul de Biologie și Patologie Celulară „N. Simionescu”, Bucuresti**

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

### **Etapa 2020 – Testarea capacității de secreție a peptidelor active a celulelor încapsulate**

În cadrul acestei etape au fost realizate activitățile programate, atât cele cu privire la realizarea capsulelor cât și la studiul secreției și difuziei moleculelor prin capsule. Capsulele prezintă caracteristici importante (viabilitate celulară, capacitate de difuzie a moleculelor secretate) și se vor putea utiliza în experimentele din etapa viitoare, în modele animale. În acest an au fost revizuite și publicate 2 articole în reviste ISI și au fost realizate 3 comunicări științifice.

#### **- Activități de diseminare**

**Indicatori de realizare:** Pregătire și trimitere cerere brevet; - Brevetul a fost trimis încă din prima etapă a proiectului, deci indicatorul a fost realizat.

**Un serviciu nou** a fost afișat în platforma ERRIS (Incapsulare celulară) - <https://eeris.eu/ERIF-2000-000H-0593>. A fost menținută procurarea aparaturii de încapsulare din proiectul INTERA1.

#### **Lucrări publicate în reviste ISI:**

1. Simple and dual cross-linked chitosan millicapsules as a particulate support for cell culture. Fundueanu G, Constantin M, Bucatariu S, Nicolescu A, Ascenzi P, Moise LG, Tudor L, Trusca VG, Gafencu AV, Fikai D, Fikai A, Andronescu E. *Int J Biol Macromol*. 2020 Jan 15;143:200-212. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.045. PMID: 31816371 (Factor de impact:4.78 – Q1).
- 2) An efficient method for adenovirus production, Madalina Dumitrescu, Violeta G. Trusca, Ioana M Fenyo, A.V. Gafencu – lucrare acceptată la JoVE (Factor de impact 1.3 – Q2)

#### **Comunicări orale**

1. Pectin beads for cell encapsulation; M. Lupei, M. Constantin, I. Popescu; *International Congress of the “Apollonia” University of Iasi “By promoting excellence, we prepare the future” XXX-th Edition*, Iasi, Romania, 27 Februarie - 1 Martie 2020
2. New amphiphilic polysaccharide for advanced biomaterials; D.M. Suflet; *International Congress of the “Apollonia” University of Iasi “By promoting excellence, we prepare the future” XXX-th Edition*, Iasi, Romania, 27 Februarie - 1 Martie 2020
3. Intelligent micro-vehicles for drug transport and controlled release to cancer cells; G. Fundueanu, M. Constantin; *The 5-th International Conference on Chemical Engineering (ICCE 2020)*, Iasi, Romania, 28 – 30 Octombrie 2020

## PROIECT INTERA-2

**Etapa 2020 - Realizarea unei bio-matrici 3D cu structura similara cu a foitei valvulare cu celule incapsulate prin electrofilare**

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

**P1: INCD Fizica Materialelor**

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

Obiectivul etapei a III-a a proiectului P2-INTERA a fost indeplinit in totalitate, atat obiectivele fazei 3, cat si livrabile prevazute fiind realizate in totalitate.

***Diseminarea si valorificarea rezultatelor cercetarii***

<https://onedrive.live.com/?authkey=%21ApgpVWIK%5FvVymYc&id=34DF5A3D6499FBF3%21734&cid=34DF5A3D6499FBF3>

**Lucrari publicate: 4**

1. Ciortan L, Macarie RD, Cecoltan S, Vadana M, Tucureanu MM, Mihaila AC, Droc I, Butoi E, Manduteanu I. Chronic High Glucose Concentration Induces Inflammatory and Remodeling Changes in Valvular Endothelial Cells and Valvular Interstitial Cells in a Gelatin Methacrylate 3D Model of the Human Aortic Valve. *Polymers (Basel)*. 2020 Nov 25;12(12):E2786.

2. Cellulose-based hydrogels as sustained drug delivery systems, D. Ciolacu, R. Nicu, F. Ciolacu, *Material* 13(22), 5270, 1-37 (2020).

3. Serban A, Evanghelidis A, Onea M, Diculescu V, Enculescu I, Barsan MM, Electrospun conductive gold covered polycaprolactone fibers as electrochemical sensors for O<sub>2</sub> monitoring in cell culture media, *Electrochemistry Communications*, Volume 111, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2020.106662>.

4. Vadana M, Cecoltan S, Ciortan L, Macarie RD, Tucureanu MM, Mihaila AC, Droc I, Butoi E, Manduteanu I. Molecular mechanisms involved in high glucose-induced valve calcification in a 3D valve model with human valvular cells. *J Cell Mol Med*. 2020 Jun;24(11):6350-6361.

**Capitole de carti: 4**

1. D. Rusu, D. Ciolacu, Cellulose-based hydrogels: design, structure-related properties and medical applications, in *Pulp Production and Processing High-Tech Applications*, Ed V.I.Popa, De Gruyter, Walter de Gruyter GmbH, Berlin, Germany, chapter 10, pp. 287–316 (2020).

2. D. Ciolacu, V.I. Popa, Nanocelluloses: preparations, properties and applications in medicine, in *Pulp Production and Processing High-Tech Applications*, Ed. V.I.Popa, De Gruyter, Walter de Gruyter GmbH, Berlin, Germany, chapter 11, pp. 317–340 (2020).

3. D. Ciolacu, Sustainable hydrogels from renewable resources, in *Sustainability of biomass through bio-based chemistry*, Ed. V.I. Popa, Editura CRC Press, Taylor and Francis Group, chapter 6 (2020).

4. R. Nicu, D. Ciolacu, Bio-based stimuli-responsive hydrogels with biomedical applications, in *Sustainability of biomass through bio-based chemistry*, Ed. V.I. Popa, Editura CRC Press, Taylor and Francis Group, chapter 9 (2020).

**Conferinte: 2**

1. Congresso Online Nacional de Quimica Analitica e Ambiental/ prezentare orala/ Newly synthesized micro- and nano- materials for electroanalysis/2020

2. "Newly synthesized micro- and nano- materials for electroanalysis" M.M. Barsan, V.C. Diculescu, I. Enculescu, A. Evanghelidis, E. Matei, M. Enculescu, A., Aldea, R.J. Branco Leote, G.E. Stan, N. Apostol International Workshop of Materials Physics - „Materials and structures for bio-applications”, 21 September 2020, Magurele, Romania.

**Postere:** ydrogels based on exopolysaccharides biosynthesis by lactic acid bacteria strain, D. Ciolacu, A. R. Petrovici, A. C. Mihaila, E. Butoi, The 24th International Exhibition of Inventics “INVENTICA 2020”, Iasi, Romania, 29-31 July (2020).

**Premii ale societatile stiintifice nationale obtinute prin procese de selectie:** 1 Hydrogels based on exopolysaccharides biosynthesis by lactic acid bacteria strain, D. Ciolacu, A.R. Petrovici, A.C. Mihaila, E. Butoi, Diploma of Honor and Medal INVENTICA 2020, Iasi, Romania, 29-31 July (2020).

**Serviciu platforma ERRIS: 1** (<https://eiris.eu/ERIF-2000-000R-0336>)

## PROIECT nr. 3

### Nanobioparticule inteligente concepute pentru vectorizarea compușilor bioactivi pentru terapia inflamației vasculare

#### Parteneri:

**CO: Institutul de Biologie și Patologie Celulară „N. Simionescu”, București**

**P1: Universitatea Politehnică din București**

**P2: Institutul De Chimie Macromoleculară “Petru Poni”, Iași**

**Etapa 2020 – Validarea preclinică a nanobioparticulelor încărcate cu polifenoli**

În cadrul etapei 3, proiect component INTERA 3 a fost evaluată biocompatibilitatea nanobioparticulelor lipidice prin testarea efectului diferitelor concentrații asupra integrității eritrocitelor, s-a urmărit distribuția nanoparticulelor lipidice încărcate cu polifenoli, direcționate specific către ținte moleculare exprimate pe suprafața endoteliului activat, în diferite organe, după administrarea intravenoasă a acestora într-un model animal cu inflamație vasculară sistemică și a fost determinată concentrația de polifenoli transportată la situsurile vizate cu ajutorul nanoparticulelor.

Obiectivul etapei 3 a proiectului P3-INTERA a fost îndeplinit în totalitate. Au fost îndepliniți toți indicatorii de realizare propuși, și anume: **1** raport de caracterizare a biocompatibilității nanobioparticulelor, **1** Raport de analiză a localizării nanoparticulelor în diferite organe, **1** raport de analiză a concentrației de polifenoli transportată la situsurile vizate cu ajutorul nanoparticulelor, **diseminarea rezultatelor** prin actualizarea **paginii web** a proiectului, participarea cu lucrări la **Conferințe Naționale (1 prezentare orală)**, **publicarea unui articol într-o revistă cotate ISI, și a două capitole de carte** la Editurile ELSEVIER și SPRINGER. În plus au fost afișate **3 servicii de cercetare pe platforma EERIS**.

#### Diseminarea și valorificarea rezultatelor cercetării (IBPC, UPB, ICMPP)

*Indicatori de realizare: Actualizare pagina web a proiectului*

- 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)

- A fost **publicată lucrarea** „Evaluation of VCAM-1 Targeted Naringenin/Indocyanine Green-Loaded Lipid Nanoemulsions as Theranostic Nanoplatfoms in Inflammation” (2020) Fuior E.V.; Mocanu C.A.; Deleanu M.; Voicu G.; Anghelache M.; Rebleanu D.; Simionescu M.; Calin M. *Pharmaceutics* 2020, 12, 1066. doi: 10.3390/pharmaceutics12111066, factor de impact 4.421,

iar lucrarea „Synthesis and Applications of Magnetite –Silica Core/ Shell Nanostructures. A Review”; Spoială Angela, Ilie Cornelia -Ioana, Ficai Denisa, Ficai Anton, Andronescu Ecaterina este în revizua a 2-a.

#### • Capitole în monografii

1) Fuior EV, Calin M (2020), 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, 343-382, Academic Press, ELSEVIER, ISBN: 978-0-12-819666-3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819666-3.00012-2>.

2) Fifere A., Turin Moleavin I.-A., Lungoci A.-L., Marangoci N. L., Pinteala M. (2020), *Inorganic nanoparticles as free radical scavengers in New Trends in Macromolecular and Supramolecular Chemistry for Biological Applications*; (Eds.) M. Abadie, M. Pinteala, and A. Rotaru; Springer, ISBN 978-3-030-57456-7.

- Au fost afișate 3 servicii de cercetare pe platforma EERIS:
  - IBPC-NS: „Synthesis and characterization of polyphenol-loaded nanoparticles” <https://eeris.eu/ERIF-2000-000R-0336> ;
  - UPB: „Advanced synthesis and manufacturing” <https://eeris.eu/ERIF-2000-000H-0593> ;
  - ICMPP: „Magnetic nanoparticles for biomedical applications” <https://eeris.eu/ERIF-2000-000Z-0217>.

- Participari la manifestari stiintifice nationale:

1) Cornelia-Ioana ILIE, Anton FICAI, Angela SPOIALĂ, Lia-Mara DIȚU, Doina-Roxana TRUȘCĂ, Adrian-Vasile SURDU, Adrian-Ionuț NICOARĂ, Ovidiu-Cristian OPREA, Denisa FICAI, Manuela CĂLIN, Ecaterina ANDRONESCU; *Sisteme magnetice inteligente cu eliberare controlată pentru aplicații medicale, Aplicații ale Chimiei în Nanoștiințe și Ingineria Biomaterialelor*- Academia Oamenilor de Știință din România, 16-17 iulie 2020, conferința online, prezentare orală.

## PROIECT INTERA 4

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

**P1: Institutul De Chimie Macromoleculara “Petru Poni”, Iasi**

**Etapa 2020 – Complexarea conjugatelor "CORE-PEI" si a "CORE-PEI-R" cu plasmide de interes; testare in vitro**

În cadrul etapei 3, proiect component INTERA 4 a fost sintetizat un lot stoc de NPM-PEI, au fost complexate conjugatele „CORE-PEI” și „CORE-PEI-R” cu plasmide de interes iar poliplexii obținuți au fost caracterizați și testați in vitro, pe culturi celulare, pentru evaluarea citotoxicității și a randamentului de transfecție.

Obiectivul etapei 3 a proiectului P4-INTERA a fost îndeplinit in totalitate. Au fost îndepliniți toți indicatorii de realizare propusi, si anume: **1 raport de sinteză** a nanoparticulelor NPM-PEI; **1 raport de obținere poliplexe**, **1 raport privind citotoxicitatea și eficienta transfecție a poliplexelor**, **diseminarea rezultatelor prin publicarea a doua articole** în reviste cotate ISI și participarea cu lucrări la **Conferinte Nationale (2) și Internationale (1)**.

**–Diseminarea și valorificarea rezultatelor cercetării**

● **Lucrări publicate în reviste indexate ISI:**

- 1) *Nano-Polyplexes Mediated Transfection of Runx2-shRNA Mitigates the Osteodifferentiation of Human Valvular Interstitial Cells*”, Geanina Voicu, Daniela Rebleanu, Cristina Ana Constantinescu, Elena Valeria Fuior, Letitia Ciortan, Ionel Droc, Cristina Mariana Uritu, Mariana Pinteala, Ileana Manduteanu, Maya Simionescu, Manuela Calin, *Pharmaceutics* 2020, **PMID 32498305**.
- 2) *Effect of TAT-DOX-PEG irradiated gold nanoparticles conjugates on human osteosarcoma cells*, R.V. Lupusoru, D.A. Pricop, C. M. Uritu, A. Arvinte, A. Coroaba, I. Esanu, M. F. Zaltariov, M. Sillion, C.Stefanescu, M. Pinteala, *Scientific Reports*, (2020) 10:6591, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63245-8>

● **Conferinte:**

- 1) Iron oxide nanoparticles conjugated with cerium oxide nanoparticles as free radical scavengers with magnetic properties; PREZENTARE – A.Fifere, A.-L. Lungoci, I. A. Turin Moleavin, N. L. Marangoci, Anca Roxana Petrovici, Mariana Pinteală, 5 th International Conference on Chemical Engineering Romania, ICCE 2020, Iași, 28 – 30 octombrie 2020, Celebrating 100 years since the birth of Prof. Cristofor I. Simionescu.
- 2) Cannabidiol-rich hemp oil induces apoptosis in cancer cell lines, N. Simionescu, A. I. Sandu, V. Paraschiv, M. Sillion, A. R. Petrovici, M. Pinteală, 5 th International Conference on Chemical Engineering Romania, ICCE 2020, Iași, 28 – 30 octombrie 2020, Celebrating 100 years since the birth of Prof. Cristofor I. Simionescu.
- 3) Inclusion complexes of new ibuprofen thiazolidin-4-ones with  $\beta$ -cyclodextrin, I. Vasincu, A. R. Petrovici, M. Apotrosoaei, F. Lupașcu, M. Pinteală, N. Marangoci, L. Profire; The 1st International Electronic Conference on Pharmaceutics, 01-15 decembrie 2020;

Un serviciu nou a fost afisat in platforma ERRIS (design plasmide si strategii clonare moleculara) - <https://eeris.eu/ERIF-2000-000Z-0332>, mentionandu-se procurarea softului necesar efectuării acestui serviciu din proiectul INTERA.