



ACADEMIA ROMÂNĂ
INSTITUTUL DE BIOLOGIE SI PATOLOGIE CELULARĂ
“NICOLAE SIMIONESCU”



TEZĂ DE ABILITARE

REZUMAT

**TERAPII ȚINTITE BAZATE PE NANOCĂRĂUȘI
PENTRU REDUCEREA INFLAMAȚIEI VASCULARE**

Dr. Călin Manuela

Domeniul fundamental: Științe biologice și biomedicale
Domeniul de abilitare: Biologie și Biochimie

București, 2020

REZUMAT

Teza de abilitare “Terapii țintite bazate pe nanocărăuși pentru reducerea inflamației vasculare” sintetizează rezultatele științifice obținute în domeniul nanomedicinei de către Dr. Manuela Călin în perioada ulterioară obținerii titlului de doctor în biologie celulară în anul 2005 și, de asemenea, prezintă principalele realizări profesionale și planul de evoluție a carierei profesionale, științifice și academice ale autoarei.

Lucrarea este redactată în limba engleză și cuprinde trei secțiuni. Prima secțiune “Realizări științifice, profesionale și academice” este organizată în 3 capitole: Capitolul 1. “Abordări bazate pe nanocărăuși pentru reducerea inflamației vasculare: stadiul actual și contribuția personală la cunoaștere”, Capitolul 2. “Contribuții originale” și Capitolul 3, “Realizări profesionale și academice”. A doua secțiune cuprinde planuri de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale, iar a treia secțiune include lista de referințe care susțin datele prezentate în teza de abilitare.

Rezultatele științifice reprezentative sunt cuprinse în capitolul 2 “Contribuții originale” și sunt prezentate grupat în trei direcții de cercetare și anume: 2.1. Dezvoltarea de nanocărăuși adecvați pentru livrarea specifică și eficientă a agenților farmacologici la celulele endoteliale disfuncționale, 2.2. Dezvoltarea de nanocărăuși pentru administrarea agenților terapeutici la monocite/macrofage și 2.3. Dezvoltarea și testarea de nanocărăuși și nanoplatforme care să funcționeze ca vectori pentru transportul și eliberarea controlată a acizilor nucleici. Rezultatele sunt susținute de portofoliul de publicații în reviste cotate ISI cu factor de impact care sunt menționate la începutul fiecărei direcții de cercetare. Principalele rezultate originale pot fi sintetizate după cum urmează: (i) VCAM-1 este o țintă adecvată pentru transportul direcționat de medicamente la celulele endoteliale activate cu ajutorul nanoparticulelor, (ii) Liposomii țintă-senzitivi direcționați către VCAM-1 și care transportă antagoniști CCR2 se leagă de endoteliul activat, diminuează adeziunea și transmigrarea monocitelor, reduc leziunile aterosclerotice la șoarecii cu deficit de ApoE și previn generarea de metastaze pulmonare, (iii) Nanoemulsiile lipidice încărcate cu polifenoli și direcționate către VCAM-1 reduc infiltrarea monocitelor printr-un mecanism care implică blocarea translocării factorului de transcripție NF- κ B și un nivel redus al chemokinei MCP-1, (iv) Curcumina încapsulată în nanoparticule polimerice prezintă activitate anti-inflamatoare în celulele endoteliale activate cu TNF- α prin reducerea fosforilării p38 MAPK, (v) Nanoemulsiile lipidice funcționalizate cu peptide penetrante și încărcate cu curcumină sunt preluate eficient de către celulele endoteliale și au efecte anti-inflamatorii; administrate intravenos la șoareci prezintă o acumulare crescută în ficat și plămâni, (vi) Nanoemulsiile lipidice încărcate cu dexametazonă și direcționate către P-Selectină reduc selectiv activarea endoteliului și infiltrarea monocitelor și diminuează semnificativ inflamația plămânilor, într-un model de șoarece cu inflamație acută, (vii) Liposomii cationici PEGilați direcționați către P-selectină se leagă în mod specific la celulele endoteliale activate și livrează siRNA cu eficiență ridicată în celule, care ulterior reduce expresia de mRNA a genei țintă, (viii) Inflamația indusă de lipopolizaharide în monocite/macrofage este blocată de livrarea inhibitor de proteine Gi cu ajutorul liposomilor, (ix) nano-poliplexele fulerenă (C60)-polietilenimină (PEI)/shARN specific pentru Runx2 reduc expresia genică și proteică a Runx2 conducând la o reducere semnificativă a expresiei proteinelor osteogene în celulele interstițiale

valvulare expuse la factori osteogenici, (x) dezvoltarea și validarea unor nanocărăuși și nanoplatforme biomimetici capabile să funcționeze ca vehicule sigure și eficiente de transfecție genică.

O parte din rezultate au fost obținute în colaborare cu grupuri de cercetare din țară și din străinătate în cadrul unor proiecte de cercetare câștigate în parteneriat. Rezultatele obținute au fost publicate în reviste științifice indexate ISI cu factor de impact (36 articole) precum Journal of Controlled Release, International Journal of Nanomedicine, Journal of Nanoparticle Research, Cell and Tissue Research, Pharmaceutics, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Materials Science and Engineering: C etc. De asemenea, am publicat 3 capitole de carte la edituri prestigioase (Springer, Elsevier, Jon Wiley and Sons) și am obținut un patent la Oficiul European de patente (EPO). Alte 4 aplicații de patent au fost depuse și sunt în evaluare, una la EPO și trei la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci (OSIM). Vizibilitatea cercetării științifice este dovedită de numărul de citări (919/WoS, 943/Scopus, 1330/ Google Scholar și de indicele Hirsh $h=18$ (WoS); 19 (Scopus); 22 (Google Scholar).

O confirmare a activității profesionale desfășurate de la momentul obținerii titlului de doctor o reprezintă numărul de proiecte naționale și internaționale în care am fost implicată în calitate de director de proiect (4 granturi naționale), responsabil de partener (2 granturi europene) sau expert (7 granturi naționale). De asemenea, am primit 7 premii printre care menționez premiul "Nicolae Simionescu" al Academiei Române, secția Biologie pentru seria de lucrări publicate în domeniul folosirii nanoterapiilor țintite în inflamație (2015), premiul de excelență "Herbert Berler Barbu" oferit de Academia Română de Științe Medicale (2015), premiul "Constantin Velican" al Societății Române de Biologie Celulară (2012) și premiul de excelență oferit de Asociația Medicală Română (2010). În prezent, coordonez laboratorul "Bionanotehnologii Medicale și Farmaceutice" din cadrul Institutului de Biologie și Patologie Celulară "N. Simionescu" și sunt membru al Consiliului Științific al institutului.

Cea de-a doua secțiune a tezei este dedicată perspectivelor de dezvoltare științifică, profesională și academică în raport cu stadiul actual al cunoașterii și experiența profesională dobândită, fiind propuse o serie de acțiuni clare pentru atingerea obiectivelor. Sunt prezentate proiectele pe care le am în vedere pentru perioada următoare în planul activității științifice cu scopul de a elabora nanoparticule inovatoare pentru livrarea locală de agenți terapeutici în vederea îmbunătățirii terapiilor existente pentru tratarea bolilor cardiovasculare. Pentru îndeplinirea acestui scop științific am în vedere consolidarea colaborărilor existente și stabilirea altor colaborări cu grupuri de cercetare din țară și din străinătate, obținerea de fonduri pentru finanțarea cercetării și recrutarea de tineri absolvenți cu potențial de a evolua și a construi o carieră în cercetarea științifică. Prin urmare, intenționez să continui și să consolidez activitățile de mentorat în calitate de conducător de doctorat. Intenționez să ghidez doctoranzii ca să-și îmbunătățească permanent cunoștințele și să-i încurajez să-și dezvolte ideile pentru a deveni cercetători independenți care să contribuie la avansarea științei.