

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**



**METODE DE SINTEZA PENTRU EVALUAREA
FARMACO-TOXICOLOGICA A NANOPARTICULELOR
METALICE CU SAU FARA COMPUȘI NATURALI
BIOLOGIC ACTIVI ATAȘAȚI**

REZUMAT

Conferențiar Universitar Dr. Moacă Elena-Alina

**Timișoara
2024**

Teza actuală, intitulată "**Metode de sinteză pentru evaluarea farmacotoxicologică a nanoparticulelor metalice cu sau fără compuși naturali biologic activi atașați**", cuprinde cea mai semnificativă parte a activității de cercetare pe care am desfășurat-o în ultimii 10 ani, de când am finalizat prima teză de doctorat, rezumând, de asemenea, parcursul meu academic.

Nanoparticulele de oxid de fier (IONP) au apărut ca o clasă semnificativă de nanoparticule metalice, în special în domeniul administrării țintite de medicamente și al terapiei împotriva cancerului. Proprietățile lor magnetice unice, biocompatibilitatea și capacitatea de a fi funcționalizate pentru aplicații specifice le fac candidați potriviți pentru diverse aplicații biomedicale, inclusiv pentru imagistică și intervenții terapeutice. Versatilitatea IONP permite integrarea mai multor funcționalități, cum ar fi încărcarea cu medicamente, direcționarea magnetică și monitorizarea în timp real a eliberării medicamentelor, care sunt esențiale pentru creșterea eficacității tratamentelor împotriva cancerului, reducând în același timp la minimum efectele secundare sistemice.

Nanoparticulele de argint (AgNPs), un alt tip de nanoparticule metalice, au câștigat o atenție semnificativă datorită diverselor lor aplicații, inclusiv funcții antimicrobiene, bioimagistică și pansamente. Aceste nanoparticule metalice au dat rezultate promițătoare în diverse studii in vitro, demonstrând potențialul lor de a inhiba replicarea virusului hepatitei B, exercitând activitate anti-HIV prin acționarea ca agent virucid sau prin inhibarea intrării virale și prezentând efecte citotoxice asupra celulelor canceroase. În plus, AgNPs au demonstrat proprietăți antibacteriene împotriva agenților patogeni precum *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, precum și efecte de inhibare a biofilmului.

Nanoparticulele metalice pot fi sintetizate prin metode chimice și fizice, dar acestea sunt destul de costisitoare și potențial periculoase pentru mediu, deoarece implică utilizarea de substanțe chimice toxice, care sunt responsabile de diverse pericole biologice. În prezent, dezvoltarea de procese experimentale prin mecanisme biologice pentru sinteza nanoparticulelor metalice evoluează către o ramură importantă a nanotehnologiei (nanotehnologia verde). Metodele de sinteză ecologică au câștigat popularitate datorită naturii lor ecologice. Studiile au demonstrat succesul sintezei ecologice a nanoparticulelor metalice utilizând extracte de plante, extracte de fructe, microorganisme, bacterii, ciuperci, alge, viruși, drojdii etc. Unul dintre principalele avantaje ale sintezei ecologice este capacitatea de a controla dimensiunea, forma și cristalinitatea nanoparticulelor metalice, care afectează în mod direct proprietățile lor magnetice. Sinteza nanoparticulelor metalice, în special a IONP, implică de obicei metode precum coprecipitarea, descompunerea

termică și tehnicile solvotermice, care permit controlul asupra dimensiunii particulelor și a proprietăților de suprafață. Nanoparticulele superparamagnetice de oxid de fier (SPION) se remarcă în special prin toxicitatea redusă și suprafața mare, care facilitează mecanisme eficiente de încărcare și eliberare a medicamentelor. Suprafața acestor nanoparticule poate fi modificată cu diverși polimeri sau liganzi biocompatibili pentru a le spori stabilitatea și capacitățile de direcționare.

Una dintre cele mai promițătoare aplicații ale IONP este în domeniul terapiei împotriva cancerului, unde acestea pot fi utilizate pentru a administra agenți chimioterapeutici direct în zonele tumorale. Această abordare ținută este facilitată de aplicarea unui câmp magnetic extern, care permite localizarea precisă a nanoparticulelor încărcate cu medicament la locul tumorii, sporind astfel eficacitatea terapeutică și reducând efectele în afara țintei. Studiile au demonstrat că IONP pot fi conjugate cu liganzi de direcționare specifici, cum ar fi acidul folic, care se leagă de receptorii de folat supra-exprimați în multe celule canceroase, îmbunătățind în continuare specificitatea sistemelor de administrare a medicamentelor.

Explorarea principiilor active derivate din plante a atras o atenție semnificativă atât în medicina tradițională, cât și în cea modernă. Acești compuși activi, denumiți adesea fitochimicale, sunt substanțe bioactive care prezintă o serie de activități biologice, inclusiv proprietăți antioxidante, antimicrobiene, antiinflamatorii și anticancerigene. În plus, rolul fitochimicelor în prevenirea și tratarea cancerului a făcut obiectul unor cercetări ample. Compuși precum flavonoidele și alcaloizii au fost identificați ca având efecte antiinflamatorii și imunomodulatoare, care sunt cruciale în gestionarea mai multor afecțiuni. Efectele terapeutice ale acestor compuși sunt atribuite capacității lor de a modula diverse căi biochimice implicate în inflamație și proliferare celulară, oferind astfel o alternativă naturală la medicamentele sintetice, cu efecte secundare potențial mai reduse.

Nanotehnologia a apărut ca o abordare promițătoare pentru îmbunătățirea biodisponibilității și bioactivității medicamentelor pe bază de plante. Diferiți nano-transportori cum ar fi nanoparticulele solide-lipidice (SLN) și nanoemulsiile, au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți proprietățile farmacocinetice ale extractelor din plante, sporind astfel potențialul lor terapeutic. Aceste progrese nu numai că îmbunătățesc eficacitatea formulărilor pe bază de plante, dar abordează și provocările legate de solubilitatea și stabilitatea ingredientelor active, care sunt adesea factori critici în dezvoltarea de produse farmaceutice eficiente. Integrarea nanotehnologiei cu substanțele fitochimice a deschis noi căi pentru sistemele de administrare a medicamentelor.

Nanoparticulele pot spori solubilitatea și biodisponibilitatea substanțelor fitochimice, permițând aplicații terapeutice mai eficiente. Această abordare nu numai că îmbunătățește profilurile farmacocinetice ale acestor compuși, dar minimizează și potențialele efecte secundare, deoarece multe substanțe fitochimice prezintă o toxicitate mai scăzută în comparație cu omologii lor sintetici. S-a demonstrat că încapsularea substanțelor fitochimice în nano-transportori facilitează administrarea țintită, în special în terapia cancerului, unde precizia este crucială pentru a minimiza deteriorarea țesuturilor sănătoase.

Explorarea formulărilor farmaceutice bazate pe principii active derivate din plante a câștigat o atracție considerabilă în domeniul biomedical și farmaceutic. Complexitatea acestor compuși, inclusiv interacțiunile lor cu sistemele biologice, subliniază potențialul lor ca ingrediente farmaceutice active (API) în formulările de medicamente. De exemplu, substanțele fitochimice au fost identificate ca fiind factori cheie în terapiile anticancer, influențând multiple căi biochimice și reprezentând o alternativă viabilă la medicamentele sintetice. Unul dintre principalele avantaje ale utilizării compușilor derivați din plante este bioactivitatea lor inerentă, care poate fi exploatată prin diverse metode de extracție. Alegerea solventului de extracție este esențială, deoarece poate afecta semnificativ randamentul și eficacitatea compușilor bioactivi extrași din matrici vegetale. Procesul de extracție în sine este esențial în izolarea principiilor active din materialele vegetale. În plus, sinteza și caracterizarea complexelor de argint cu agenți farmaceutici s-au dovedit promițătoare pentru aplicații clinice datorită profilurilor lor citotoxice. Încorporarea extractelor de plante în formulările farmaceutice necesită adesea utilizarea de excipienți, care pot spori eliberarea și eficacitatea ingredientelor active.

Triterpenele pentaciclice (PCT) sunt o clasă diversă de metaboliți secundari găsiți în diferite specii de plante, caracterizați prin structura lor unică care cuprinde cinci inele de carbon interconectate. Acești compuși naturali care au captat o atenție semnificativă în ultimii ani datorită efectelor lor terapeutice variate. Acești compuși, care includ membri bine cunoscuți precum acidul oleanolic, acidul ursolic și acidul betulinic, provin în principal din diverse plante medicinale și s-au dovedit a prezenta o multitudine de activități biologice, inclusiv proprietăți antiinflamatorii, anticancerigene, antivirale și antimicrobiene. Diversitatea lor structurală și semnificația lor biologică le transformă într-un punct central al cercetării farmacologice, în special în contextul dezvoltării de noi agenți terapeutici.

În concluzie, sinteza ecologică a nanoparticulelor metalice reprezintă o abordare promițătoare care combină durabilitatea mediului cu știința avansată a materialelor.

Utilizarea extractelor de plante și a altor materiale biologice pentru sinteza nanoparticulelor metalice nu numai că sporește biocompatibilitatea produselor rezultate, dar oferă și o alternativă rentabilă și ecologică la metodele tradiționale. Pe măsură ce domeniul nanotehnologiei continuă să evolueze, integrarea principiilor chimiei ecologice va juca un rol crucial în dezvoltarea unor metode durabile și eficiente pentru producerea nanoparticulelor. Aplicațiile potențiale ale nanoparticulelor metalice sintetizate ecologic în biomedicină, remedierea mediului și nu numai se vor extinde probabil și vor deschide noi căi pentru soluții inovatoare la provocările contemporane. Utilizarea formulărilor farmaceutice bazate pe principii active din plante reprezintă o intersecție dinamică între cunoștințele tradiționale și știința modernă. Beneficiile multiple ale extractelor de plante, inclusiv activitatea lor biologică, proprietățile antioxidante și potențialul lor ca excipienți, subliniază importanța lor în dezvoltarea medicamentelor. Deși potențialul terapeutic al acestor formulări este bine recunoscut, provocările legate de siguranță, eficacitate și standardizare trebuie abordate pentru a le integra pe deplin în practica medicală contemporană.

Principalele mele domenii de cercetare au fost terapia cancerului, în special hipertermia magnetică datorată proprietăților magnetice ale IONP, și analiza unor compuși de origine naturală, atașați sau nu la suprafața nanoparticulelor metalice, cu potențial terapeutic pentru a evidenția mecanismul de acțiune asociat efectului antitumoral. Aceste direcții au fost stabilite după finalizarea studiilor doctorale și obținerea titlului de doctor în Farmacie. Studiile doctorale au reprezentat baza fundamentală a acestor direcții de cercetare, dat fiind faptul că, în timpul studiilor doctorale, am dezvoltat IONPs prin metoda combustiei, metodă optimizată de grupul de cercetare din care făceam parte la acea vreme. Următorii ani, după finalizarea studiilor doctorale, au fost decisivi în ceea ce privește definirea mai clară a direcțiilor mele viitoare de cercetare, respectiv am dezvoltat obținerea IONP printr-o metodă la fel de simplă ca metoda combustiei, dar mai sigură și ecologică din punct de vedere al protecției mediului. În plus, am dezvoltat formulări farmaceutice bazate pe nanoparticule solid-lipidice (SLN), cu un nucleu magnetic sau metalic (Ag) și un înveliș format din compuși bioactivi naturali (proveniți din plante), la suprafața cărora au fost sau nu încorporați compuși sintetici cu o puternică activitate antitumorală (de exemplu, acid oleanolic, lupeol etc.).

Cercetările efectuate au fost facilitate și de obținerea a două granturi interne, finanțate de UMFVBT, unul doctoral (4DOC/1276/30.01.2020 - Nanoparticulele magnetice ca suport pentru principii active antitumorale triterpenice) și celălalt postdoctoral (ctr. nr.

1682/26.01.2024 - Noi progrese în dezvoltarea nanoparticulelor magnetice inteligente utilizate în patologia canceroasă). Pentru fiecare probă sau formulare farmaceutică sintetizată, au fost stabilite atât profilul de siguranță in vitro și in vivo, cât și efectele terapeutice in vitro, in vivo și in ovo. Colaborările stabilite în această perioadă au adăugat noi direcții de cercetare tangente la direcțiile inițiale, la care am contribuit prin aplicarea competențelor tehnice dezvoltate și a cunoștințelor acumulate pe parcursul întregii activități științifice.

Pe baza acestor considerente, teza de abilitare a fost structurată după cum urmează:

- primul capitol este dedicat realizărilor științifice, în care descriu în detaliu activitatea mea științifică. Aici sunt incluse cele mai relevante cercetări privind domeniul meu de expertiză, precum și rezultatele obținute (cărți, articole, participarea la manifestări științifice, inclusiv premii).
- un alt capitol se referă la realizările mele privind activitatea didactică, urmat de o prezentare detaliată privind activitatea mea profesională (educație și formare, cursuri, respectiv experiență profesională).
- teza de abilitare se încheie cu un capitol generos referitor la perspectivele didactice și științifice pe care mi le propun să le dezvolt în continuare.

În ceea ce privește domeniul meu de expertiză, prezint în detaliu aplicarea metodei de ardere, precum și a metodei ecologice pentru obținerea IONPs. În plus, metoda ecologică este descrisă și pentru obținerea altor tipuri de nanoparticule metalice (și anume AgNPs). Fiecare subcapitol se încheie cu o detaliere a aplicațiilor medicale și industriale ale acestor nanoparticule metalice. Ultimul subcapitol vorbește despre sinteza, caracterizarea și aplicațiile în domeniul biomedical, ale preparatelor pe bază de extracte vegetale sau ale formulărilor farmaceutice care conțin nanoparticule metalice încapsulate obținute, cu suprafața încărcată fie cu compuși bioactivi naturali extrași din plante, fie cu compuși cu efect terapeutic, sintetizați chimic.

Rezultatele științifice obținute după finalizarea tezei de doctorat și până în prezent, au constat în:

- 76 articole full-text indexate ISI;
- 5 articole full-text proceedings indexate ISI;
- 9 rezumate indexate ISI;
- 25 rezumate publicate într-un volum de rezumate cu ISBN;
- 2 articole full-text indexate BDI;

- 3 capitole de carte publicate în edituri internaționale;
- 2 cărți publicate în edituri naționale;
- 1 - brevet
- 69 - comunicări la conferințe/laboratoare internaționale/naționale;
- 18 - proiecte de cercetare: (în calitate de manager - 2 proiecte naționale interne; în calitate de membru - 14 proiecte naționale și 2 proiecte internaționale)

Recunoașterea și impactul întregii mele activități sunt subliniate de cele 76 de lucrări detectate de sistemul ISI, mai mult de jumătate dintre acestea fiind citate în reviste cotate ISI Thomson Reuters, totalizând un număr de 1160 citări (fără autocitări), acumulând un indice Hirsch $H = 19$. Prin urmare, activitatea de cercetare pe care am desfășurat-o ca membru al echipei de cercetare mi-a conferit capacitatea de a lucra într-o echipă multidisciplinară și bune abilități de comunicare.

Pe lângă activitățile didactice și de cercetare desfășurate, am îndeplinit și sarcini administrative la nivelul Facultății / Universității; astfel, sunt membru activ în peste 10 comisii constituite pentru rezolvarea problemelor interne privind Facultatea de Farmacie. Perspectivile științifice pe care doresc să le dezvolt în curând, cuprind dezvoltarea de noi nanomateriale inteligente pe bază de oxid de fier pentru aplicații biomedicale. Îmi propun să explorez utilizarea biomedicală a MIONP sintetizate prin două metode de sinteză - cea biologică (sinteză verde) și cea chimică (combustie), precum și printr-o tehnică care implică combinarea celor două metode.

Fiind conștient de propriile nevoi și procese de învățare, mă voi baza pe cunoștințele și experiența dobândite pentru a utiliza și aplica competențele într-o varietate de contexte. Construirea carierei s-a bazat și se bazează pe: feedback atât din partea colaboratorilor, cât și a colegilor, transparență, deschidere către noutate, comunicare și, nu în ultimul rând, lucru în echipă. Îmi propun să ating cât mai multe dintre obiectivele didactice și științifice necesare care îmi revin ca și cadru didactic, cercetător și coleg, folosind ca instrumente în îndeplinirea planului de dezvoltare atât menținerea și creșterea standardelor de excelență academică și profesională, cât și colaborarea directă cu cercetători, cadre didactice și studenți.