

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZA DE ABILITARE

**Nanotehnologia in Medicina:
Geneza, actualitati, si tendințe pentru viitor.**

Rezumatul activității postdoctorale și planul de dezvoltare academică

Șef de lucrări Dr. MOCAN TEODORA

Cluj-Napoca

2017

Rezumatul activității de cercetare

Teodora Mocan este șef de lucrări în cadrul Catedrei de Fiziologie a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca și cercetător în cadrul Departamentului de Nanomedicină a Institutului Regional de Gastroenterologie –Hepatologie “Prof. Dr. Octavian Fodor” Cluj-Napoca. Alături de implicarea sa în studii clinice, în ultimii 10 ani, eforturile sale de cercetare s-au concentrate în domeniul bio-nano-medical, incluzând nano-toxicologie, imagistică neoplazică pe baze nanotehnologice, nano-microbiologie precum și tratamente pe baza nanomaterialelor bioconjugate. Deși resurse semnificative de cercetare la nivel internațional au fost direcționate către terapii țintite la nivelul celulelor tumorale, procesele care stau la baza interacțiunii nanostructuri-celule sunt încă incomplete elucidate și controlate. Printre primele dintre contribuțiile originale ale doamnei doctor Mocan și colaboratorilor au fost reprezentate de dezvoltarea de metode de terapie fototermică selectivă pentru ablația neoplaziilor digestive prin iradiere laser. Cea mai recentă dintre aceste cercetări s-a bazat pe nanoparticule de aur (GNPs) funcționalizate cu albumină (Alb) în calitate de agenți fototermici antineoplazici. Lucrarea a fost publicată în prestigiosul jurnal *Biomaterials* (impact factor 8.8, jurnal cotate pe primul loc în ierarhia domeniului său (Mocan T. et al/ *Biomaterials* 2017 (119) 33-42).

Datorită nevoii de generare de noi structuri precum și a nevoii de testare a noilor structuri sintetizate, doamna doctor Mocan a depus eforturi constante de evaluare a răsunsetului acestora din punctul de vedere al capacității pro- inflamatorii și de inducere a stresului oxidativ, precum și a funcției de organ pentru stațiile majore a diverselor nanomateriale.

O alta direcție abordată de către doamna doctor Mocan și colaboratorilor săi a fost aceea de generare de terapii fototermice antimicrobiene. Într-o publicație recentă apărută în jurnalul *Nature Scientific Reports* (Mocan T. al *Selective in vitro photothermal nano-therapy of MRSA infections mediated by IgG conjugated gold nanoparticles. Sci Rep. 2016 Dec 23;6:39466*) s-a realizat sinteza nanoparticulelor de aur (GNPs), urmată de bio-funcționalizarea acestora cu molecule de imunoglobulină G. După administrarea noului produs IgG-GNPs culturilor de *Stafilococ aureus* Meticilino- Rezistent (MRSA) în concentrații variate și incubarea cu acesta pentru interval diferite de timp, s-a realizat iradierea laser în scopul obținerii unui efect fototermic. Evaluarea selectivității și specificității tratamentului propus, s-au utilizat următoarele metode: flow-citometrie, microscopie în contrast de fază și microscopie de fluorescență. Rezultatele studiului nostru indică faptul că tratamentul nanostructurat testat

induce un efect selectiv și extins. Moartea celulelor bacteriene s-a demonstrat a fi, în egală măsură, dependent de concentrație și timp de incubare.

O altă abordare, publicată în *Journal of Biomedical Nanotechnology* (Mocan T et al Selective Laser Ablation of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus with IgG Functionalized Multi-Walled Carbon Nanotubes. *J Biomed Nanotechnol.* 2016 Apr;12(4):781-8.) a utilizat nanotuburile de carbon cu pereți multipli (MWCNTs) funcționalizați prin legare covalentă cu imunoglobulină G (antagonist al proteinei stafilococice de membrană A-SpA pentru Stafilococului aureus Meticilino- Rezistent) that multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) covalently functionalized with immunoglobulin G După incubarea la concentrații diferite și pentru interval de timp diferite, culturile au fost iradiate utilizând o diodă de 808nm și 2W. Ratele de moarte celulară post-iradiere au variat de la 39.6% (pentru 1 mg/L) la 79.2% (pentru 50 mg/L) at 60 seconds ($p < 0.001$), în timp ce la 30 minutes, rata de deces a crescut de la 45.2% (1 mg/L) la 85.72% (50 mg/L), $p < 0.001$. S-a obținut o terapie laser nanomediată individualizată a infecției cu Stafilococ aureus Meticilino- Rezistent, inductoare de efecte bactericide localizate.

De asemenea, o cercetare recent publicată (Mocan T et al Surface plasmon resonance-induced photoactivation of gold nanoparticles as bactericidal agents against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Int J Nanomedicine.* 2014 Mar 22;9:1453-61.) utilizează nanoparticulele de aur sintetizate și fotoexcitate utilizând o diodă de 808 nm, 2 W . Acestea au fost administrate culturilor de MRSA, efectele fiind evaluate prin flow-cytometrie, microscopie în contrast de fază, microscopie de fluorescență. Doamna doctor Mocan și colaboratorii au demonstrat că interacțiunile fonon-fonon după fotoexcitarea laser a nanoparticulelor de aur induc rate de necroza a MRSA superioare celor prezente după administrarea nanoparticulelor de aur ne-activate.

Ca rezultat al cercetărilor în domeniul terapilor nanomediate (incluzand efectul antibacterian), în ultimii 3 ani au fost emise 5 brevete pe numele dr. Mocan. (125818 A2 -RO-BOPI 11/2010; 13790 A2 -RO-BOPI 12/2015; 130791 A2 -RO-BOPI 12/2015; 130792 A2 -RO-BOPI 12/2015; 130737 A2- RO-BOPI 12/2015).

Dr. Mocan și colaboratorii au beneficiat de expertiza, suportul logistic și schimburi mutual ale unor centre cu renume internațional: University College of London, Universidade Nova(Lisbon, Portugal), sau University of Medicine and Pharmacy (Valencia, Spain).

Doamna Mocan Teodora a fost membru în 15 granturi naționale de cercetare și este director a 3 proiecte de grant. Aceste proiecte au permis perfecționarea proprie dar și a numeroși colaboratori (inclusive studenți/medici rezidenți) în tehnici de vârf în cercetare prin cursuri

internaționale de training de tip hands-on ► Biologie Moleculară , Studii de Transfecție și Funcționale - Societatea de Fiziologie și University College of London, 26-29 martie- Londra 2012 ► Hands-On Course în Sample Preparation using nanoparticles for Proteomics, Biochemical and Medical Diagnosis- European Proteomic Association, PROTEOMASS Scientific Society, BIOSCOPE Research Group și Departamentul de Chimie al Facultății de Știință și Tehnologie a Universității NOVA, Lisabona, Portugalia, 28-30 Martie 2013 ► Cell culturing course –LabMagister Training Ltd. Budapesta 25-27 iunie 2014 ► Basic Course ELIȘA Lab- Academy GmbH. 7-8 mai 2012 ► Internațional Summer School on Cytometry- Modulul „Basic Flow Cytometry”, Universitatea Valencia, Spania, 8-13 iulie 2013 ► Cell culturing course –LabMagister Training Ltd. Budapesta 25-27 iunie 2014

Cariera științifică a dr. Mocan s-a concretizat prin apariția a 11 capitole de carte în domeniul Nanomedicinii, and 67 ISI research articles with high impact factors (of whom 19 as main author), 16 premii CNCSIS, 5 brevete OSIM and 11 aplicații de brevet OSIM. Valoarea H-index este de 21 , iar M index este de 2.6.

Plecând de la experiența acumulată pe parcursul perioadei post-doctorale, dr. Mocan își propune continuarea cercetărilor legate de mecanismele fiziologice la interfața celulă-nanostructure. Eforturile sale vor fi direcționate către înțelegerea acestor mecanisme, dar și manipularea acestora în scop terapeutic profilactic sau diagnostic. Îmbunătățirea continua a pregătirii tehnice proprii, dar mai ales a colaboratorilor săi (studenți/doctoranzi/ medici rezidenți) reprezintă, în egală măsură, o direcție pe care dr. Mocan o va continua pe viitor. Continuarea eforturilor de aliniere a standardelor și direcțiilor de cercetare ale echipelor din care va face parte la cele internaționale reprezintă dezideratul major al dr. Mocan, urmarindu-se prin aceasta creșterea vizibilității internaționale a eforturilor de cercetare viitoare.