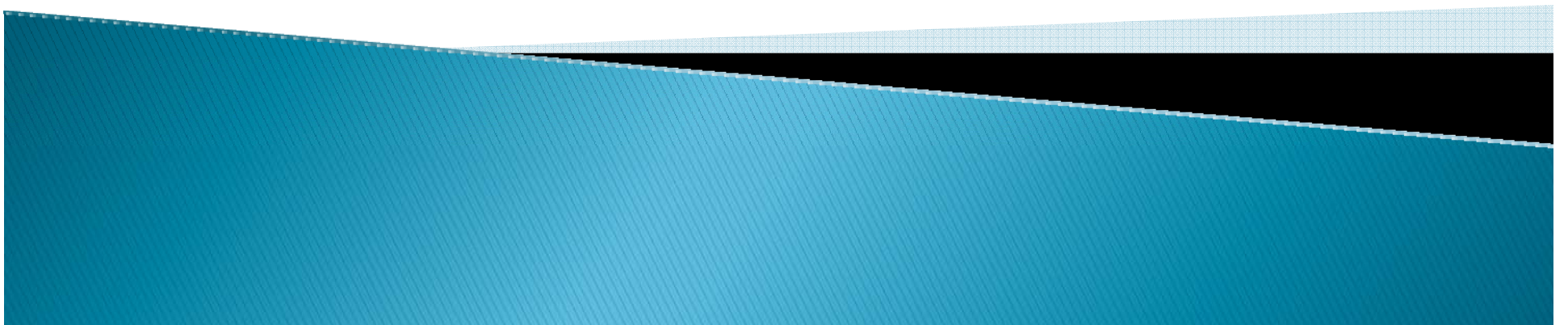


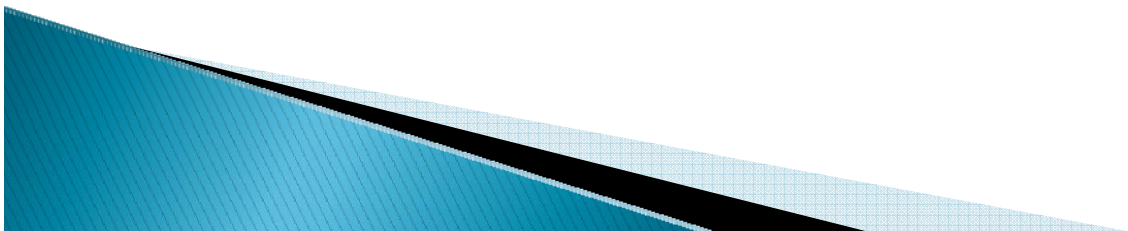
INSIDE LOOKING OUT

O perspectiva biomedicală asupra
nanotehnologiilor



CONTINUT

1. Does size matter?
2. Nano... problems
3. Nano... whats?
4. Nano... whys?
5. Nano... ways?
6. Nano... utopia
7. Nano... who?
8. Nano... futures?
9. Nano... glimpse
10. Giga... thanks

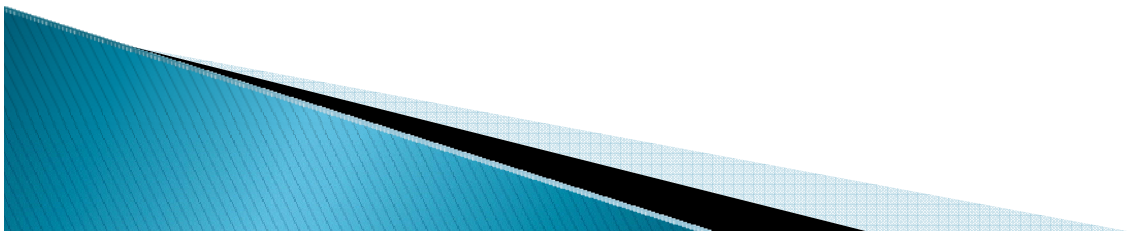


THE **BIG** QUESTION

Does size matter?

size does not matter! **SIZE IS CRITICAL!**

Definitia: cel puțin o dimensiune cuprinsa între 1 și
100 nm



THE **BIG** QUESTION

Does size matter?

Molecule mici: 0,1–0,3 nm

Membrana plasmatica: 7–10 nm

Proteine: 2–40 nm (ex. raza hidrodinamica a albuminei 3,68 nm)

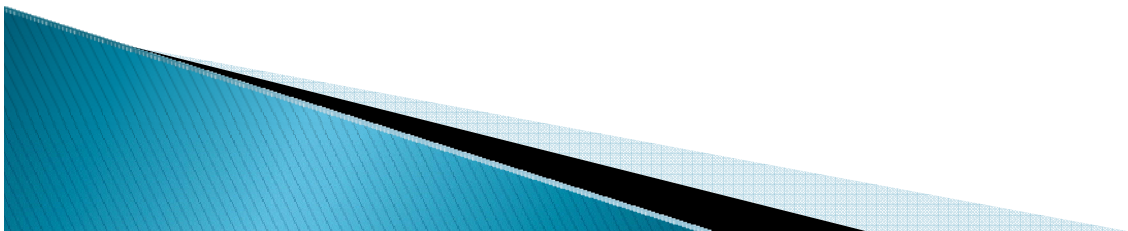
Por nuclear: 120 nm (deschidere: 9nm)

Ribozomi: 20–30 nm

Virusuri: 5–100 nm (400 nm)

Bacterii: 500–10000 nm

Celule: $>10 \mu$



NANO... PROBLEMS

Amenintari?

Comportament: distinct de al omologului chimic in stare moleculara ori in stare solida...

Se schimba:

- Reactivitatea chimica
- Proprietati farmacocinetice (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare)
- Proprietatile toxicologice
- Raspunsuri celulare si raspunsuri sistemice

(sufixul adecvat... n sau G?)



NANO... PROBLEMS

Sperante?

- Proprietati farmacocinetice (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare)
- Raspunsuri celulare si raspunsuri sistemice
- Functionalizare si functionalitate
- Transferul prin membrane biologice
- Transport dirijata
- Eliberare dirijata si controlata
- Terapii moleculare (genica si epigenetica)
- Dincolo de limitele actuale atinse de tehnologia farmaceutica "conventionala"



NANO... WHATS?

Nano “clasice”

Nanocapsule

Nanoparticule

Liposomi

Nano “next generation”

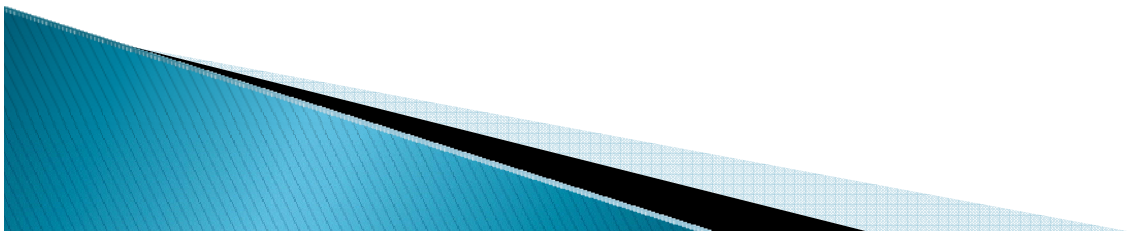
Bioconjugate

Structuri autoasamblabile

Complecsi supramoleculari

Nanotuburi si alte “graphene-like”

Virsuri, virusuri “reproiectate” si sisteme “virus-mimetice”



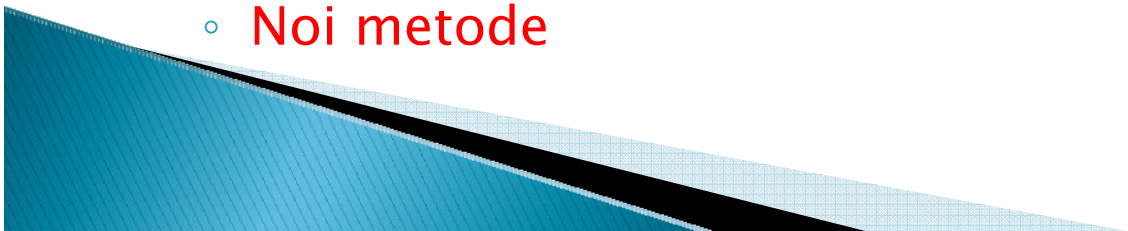
NANO... WHYS?

Dimensiunea structura → comportament diferit

NanoToxicologia:

riscuri de expunere la produse la scara nanometrica:

- ▶ expunerea accidentala (non-intentionala)
 - Profesionala
 - Mediu
 - Degradarea (uzura) dispozitelor medicale implantabile
- ▶ expunerea intentionala (diagnostic, terapie)
- ▶ Metodologia de testare
 - Aplicarea metodologiei validate
 - Estimarea adecvarii scopului
 - Noi metode



NANO... WAYS?

Nano-toxicologia:

- Nanotoxicologia “predictiva”
- Evaluarea metodologiei
- Dezvoltarea si validarea noilor metode

Nano-farmaceutice

- sisteme pasive
- Sisteme active (sau Sisteme pasive?!?)

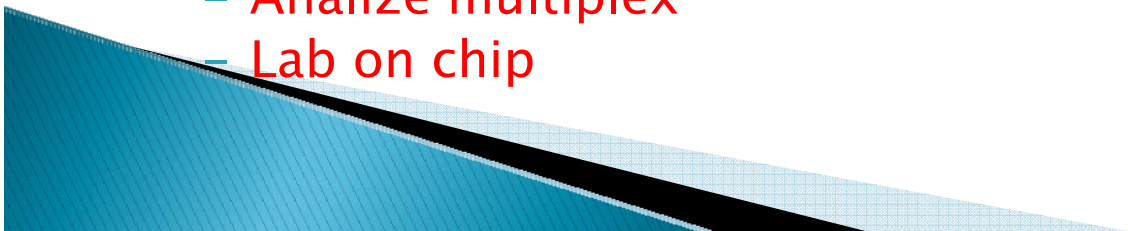
Diagnostic

- quantum dots
- trasori pt. diagnostic in vivo

Medicina regenerativa

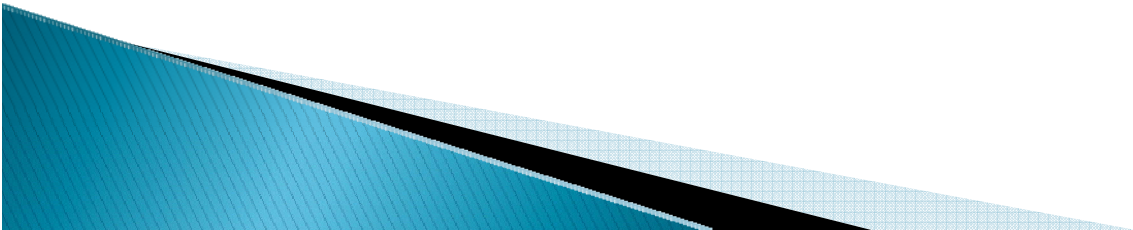
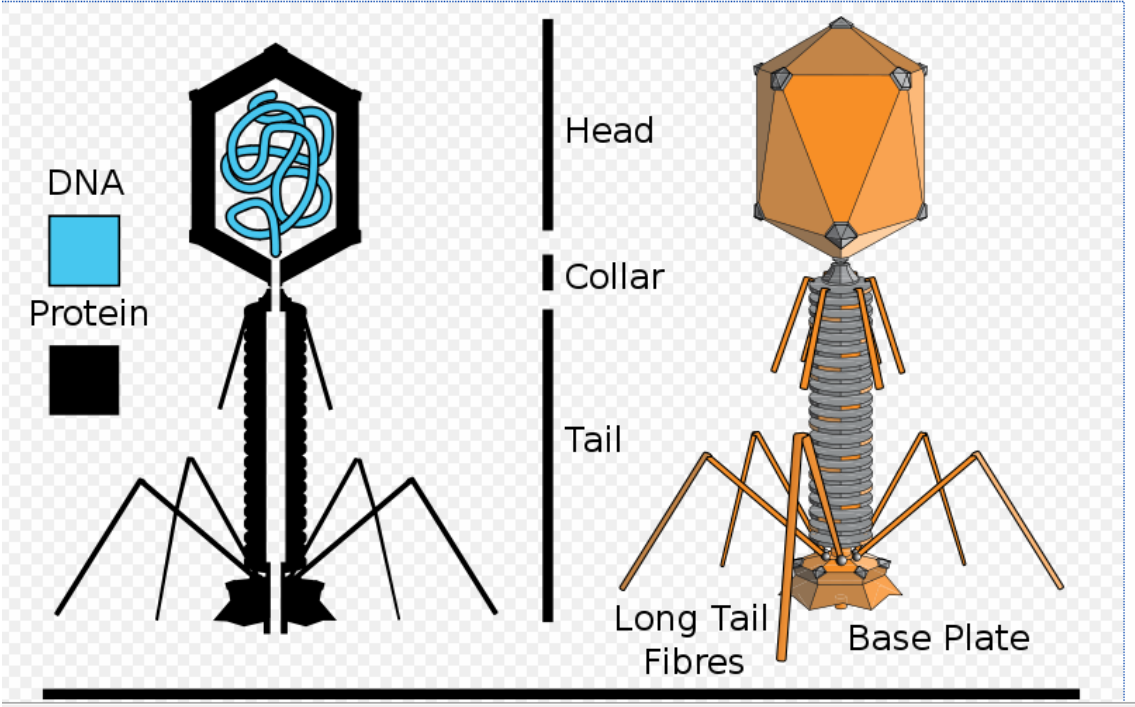
Instrumentatie

- Microarrays
- Analize multiplex
- Lab on chip



Nano-Utopia?

Mother nature lessons in nano-engineering



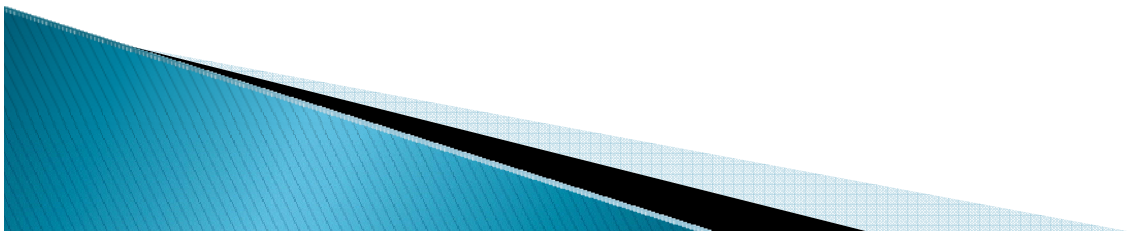
NANO... WHO?

Top "publicatii:

- ▶ SUA: 19337
- ▶ Uk 9629
- ▶ Ge: 11047
- ▶ China 7429

Romania: 341

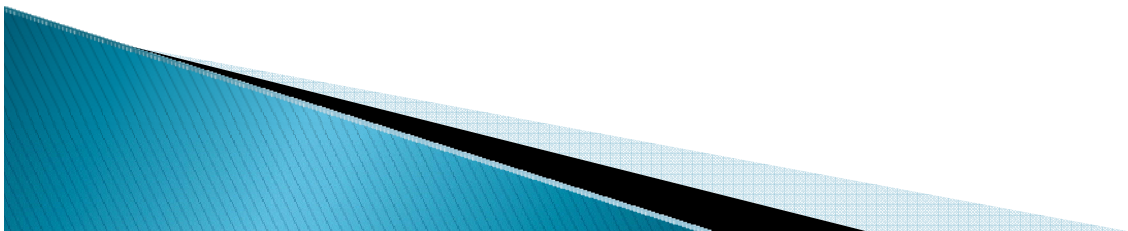
Entitati de cercetare in Europa: circa 300.



NANO... US?

Preocupari:

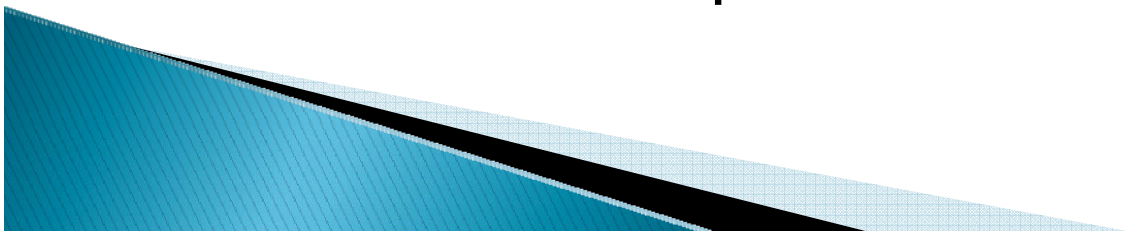
- Nanotoxicologie: preluare, adaptare si aplicare de metode in vitro pentru testarea toxicitatii si biocompatibilitatii; Dezvoltare de metode
- Nanotoxicologie – in vivo
- Cercetari in domeniul biopolimerilor naturali de origine microbiana (in sp. polizaharide): obtinere, purificare, caracterizare, functionalizare
- Noi forme farmaceutice: nanoparticule, lipozomi



DIRECȚII STRATEGICE DE PERSPECTIVĂ – NANOTEHNOLOGII – CU APLICATII BIOFARMACEUTICE

1. Definirea/denumirea priorității strategice: Farmaco–nanotehnologii

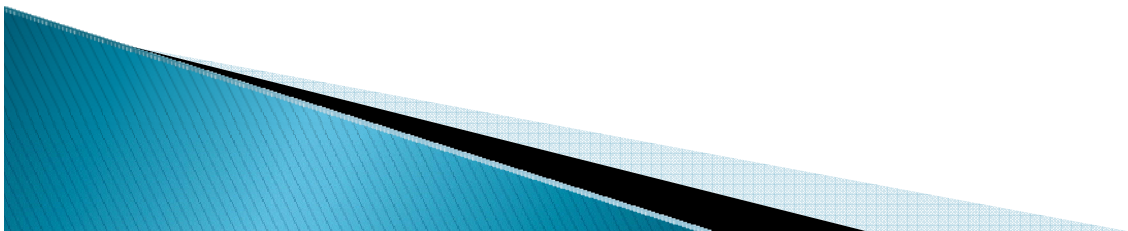
- ▶ – Domeniu interdisciplinar ce aplica principiile ingineresti, ale stiintelor vietii si nanostiintelor si nanotehnologiilor in scopul dezvoltarii de solutii specifice pentru dezvoltare unor forme farmaceutice avansate de distributie si eliberare a medicamentelor, dar si in vederea dezvoltarii de noi aplicatii pentru facilitarea cercetarilor in domeniul descoperirii de noi medicamente



2. Motivarea propunerii

2.1 Cerinte sociale si stiintifice:

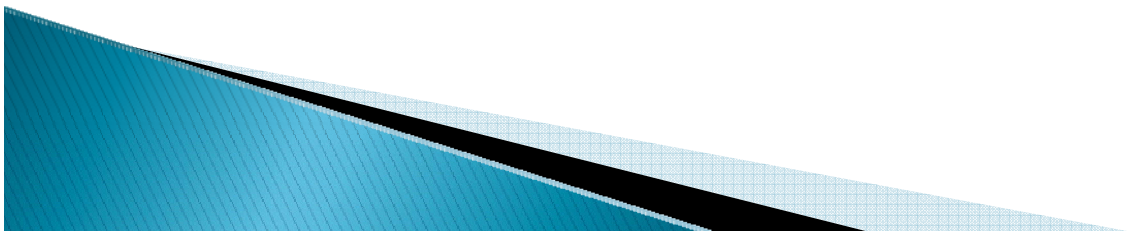
- ▶
- ▶ In domeniul farmaceutic si biomedical, se poate considera ca recursul la tehnologiile clasice de conditionare a atins un prag in ce priveste mijloacele clasice de distributie si eliberare, limite dictate de organizarea moleculara si caracteristicile structurale si functionale ale diverselor bariere biologice, ca si de aparitia unor abordari terapeutice de frontiera ce reclama modificarea conceptula si aparitia unor noi mijloace de interventie.
- ▶ Numeroase maladii severe se confrunta cu necesitatea gasirii unor solutii noi de mai mare eficacitate, in timp ce exista inca patologii grave (cum ar fi cancerule intracraniene si alte maladii neurologice degenerative), pentru care nu exista inca solutii valabile pentru traversarea barierei hematoencefalice.



2. Motivarea propunerii

2.1 Cerinte sociale si stiintifice:

- ▶
- ▶ In fine, investigatiile biomedicale au conturat noi potentiale tinte terapeutice, care sunt inabordabile pe calea terapiilor farmaceutice (sau altor metode terapeutice disponibile in prezent), in schimb ar putea fi abordate eficient prin terapii moleculare de tipul terapiilor genice, silentierea genelor, transfectia cu microRNA sau inhibitori.
- ▶ **2.2. Potentialul existent pe plan national:**
- ▶ Preocuparea in domeniu este prezenta intr-un numar considerabil de organizatii (institute de cercetare, universitati).
- ▶ Pe plan national, cercetarea in acest domeniu a cunoscut o evolutie ascendenta, ce poate fi ilustrata prin dinamica proiectelor de cercetare si, mai ales, a publicatiilor cu autori din Romania in fluxul principal al cunoasterii.



3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

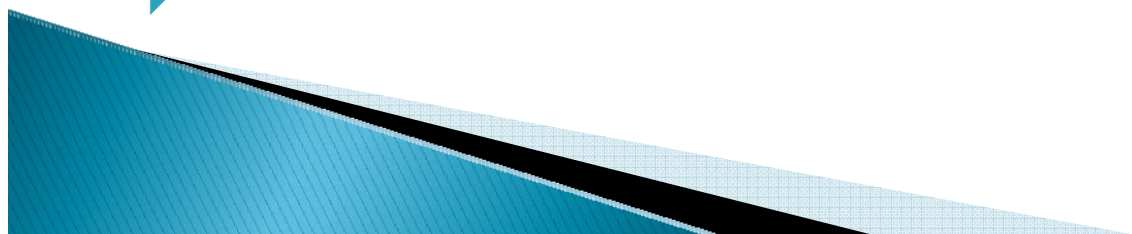
▶ 3.1 Obiective științifice



▶ **Domeniu de aplicare:** dezvoltarea cunoașterii și tehnologiilor nano-farmaceutice, structurate pe următoarele obiective:

▶ Dezvoltarea de noi forme terapeutice și de noi generații de medicamente și mijloace terapeutice

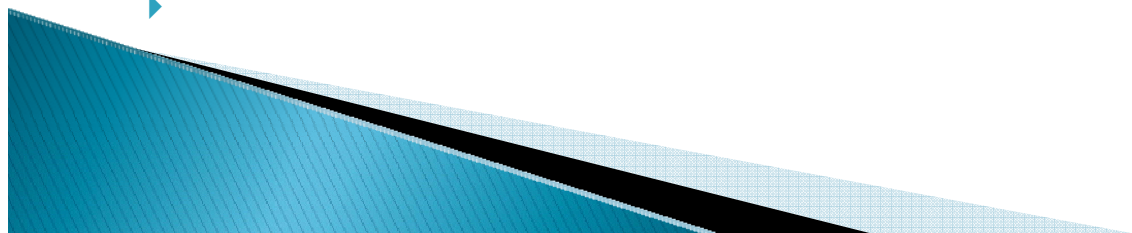
▶ Dezvoltarea unor “instrumente nanotehnologice” adecvate “analizei” în domeniul farmacologiei, cum ar fi “single cell chips” și nanosenzori



3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

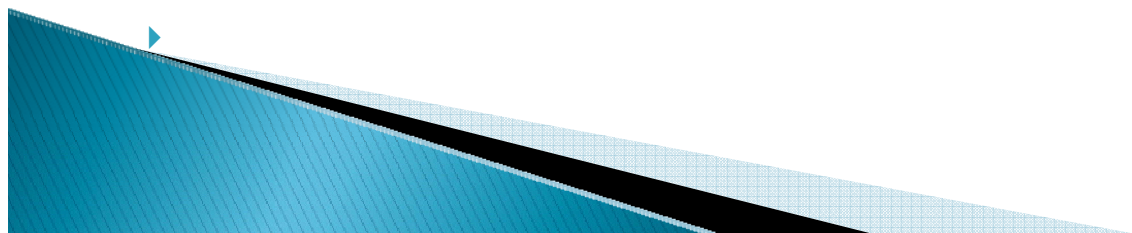
- ▶ Directii de actiune/obiective derivate:
- ▶
- ▶ Forme nanofarmaceutice:
- ▶
- ▶ dezvoltarea formelor farmaceutice nanostructurate de tip “pasiv” – lipozomi, nanoparticule
- ▶ dezvoltarea de forme nano-farmaceutice moderne – forme de transport dirijat cu dispozitive externe, “autonome” (cu capabile de recunoastere si fixare pe tintelor moleculare specifice), cu eliberare controlata (comandata)
- ▶ solutii biomimetice nanostructurate destinate livrării intacelulare de agenti terapeutici conventionali, sensibilanti, substante te contrast, ori unor mijloace terapeutice de generatie nou (“atacul” asupra unor tinte genice sau epigenetice)
- ▶ dezvoltarea metodologiilor de investigatie specifica, adecvate caracterizării fizico-chimice si evaluării siguranței si eficacității terapeutice a nano-farmaceuticelor

▶




3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare

- ▶ Directii de actiune/obiective derivate:
 - ▶
 - ▶ **Aplicatii ale nanotehnologiilor in farmacologie**
 - ▶
 - ▶ sisteme integrate bazate pe solutii nanotehnologice in instrumentatia de noua generatie (nano si micro-arrays, senzori)
 - ▶ nanosenzori/nanodispozitive mobile aplicabile in monitorizarea in situ (in vivo)
 - ▶
 - ▶ **Managementul riscului (nano-toxicologie si nano-farmacotoxicologie)**
 - ▶ – Armonizarea ghidurilor procedurale privind evaluarea sigurantei produselor si interventiilor bazate pe solutii nanotehnologice cu Ghidurile procedurale in vigoare pe plan international (Uniunea Europeana, OMS, FDI)
 - ▶ – Dezvoltarea si validarea de noi modele experimentale de evaluare/predictie a sigurantei si eficacitatii,
 - ▶ – Dezvoltarea de algoritmi predictivi “in silico” pentru predictia sigurantei si eficacitatii produselor si interventiilor in ingineria tralogie
 - ▶
 - ▶

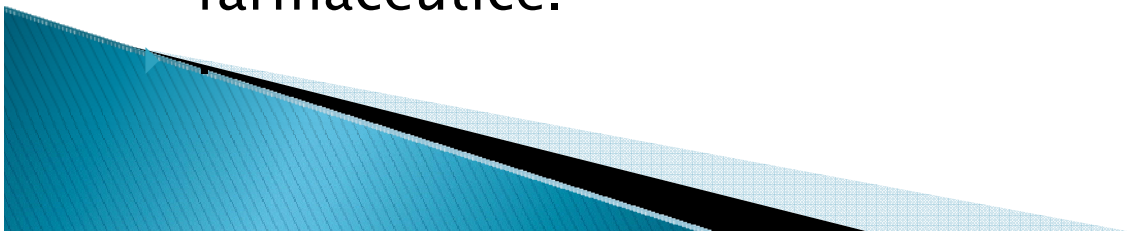


3. Priorități strategice pentru activitatea de cercetare


- ▶ 3.2. Obiective de natură administrativă, legislativă și logistică
 - ▶ Administrativ/legislativ
 - ▶ Actualizarea pachetului de reglementari legale conținutul datelor de siguranță/securitate referitoare la produsele destinate aplicațiilor în domeniul nano-farmaceutic și nano-biomedical.
 - ▶ Actualizarea și armonizarea politicilor naționale, reglementărilor și ghidurilor privind testele de biosecuritate specifice cu cele în vigoare pe plan internațional (CE, OMS, NIH).
 - ▶ Includerea explicită a “nanofarmacologiilor” între obiectivele Strategiei naționale de Cercetare – Dezvoltare – Inovare și includerea activităților în ariile tematice specifice
 - ▶ Inițierea unor organisme consultative similare “Comitetului de program” ce funcționează pentru ariile tematice ale Programului Cadru, destinate analizei apelurilor de competiție și armonizării între ariile tematice.
- 

4. Beneficii estimate:

- ▶ Dezvoltarea cunoșterii și ulterior, a unor noi “tehnologii” nanofarmacologice și nano-medicale avansate, cu aplicabilitate clinică, în beneficiul pacienților.
- ▶ Descoperirea și aplicarea unor soluții pentru cerințe terapeutice ce nu pot fi rezolvate prin metodologia actuală disponibilă în sistemul de sănătate; asigurarea gradului necesar de eficacitate și siguranță funcțională
- ▶ Dezvoltarea competențelor științifice și practice necesare dezvoltării și aplicării metodelor avansate de pentru realizarea și obținerea de nano-produse cu aplicabilitate terapeutică, dar și în domenii conexe ce furnizează suport și servicii specifice
- ▶ Potențiala stimulare a mediului industrial, în special emergentă unor IMM-uri înalt inovative capabile să producă și să furnizeze materiale/componente, accesorii ori echipamente specifice pentru nano-tehnologiile farmaceutice.

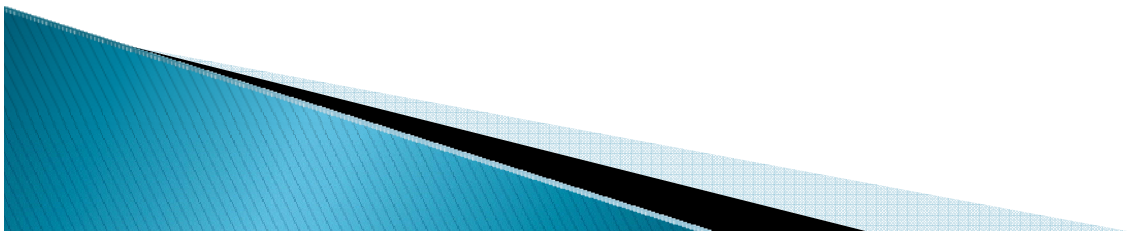


5. Autoritatea initiatora si institutii participante

- ▶ **INITIATORI**
 - ▶ Pentru aspectele privind aspectele stiintifice si legale: (inclusiv finantarea actiunilor):
 - Ministerul Educatiei si Cercetarii – Autoritatea Nationala Pentru Cercetare Stiintifica
 - ▶ **Pentru alte aspecte privind implementarea (sprijin dezvoltare institutionala)**
 - Ministerul dezvoltarii regionale
 - Ministerul de Finante
 - Ministerul Economiei, Comertului si Mediului de Afaceri
 - ▶ **Institutii participante:** Institute de cercetare dezvoltare din domeniul stiintelor fundamentale, nanostiintelor, bio-farmaceutic si biomedical, universitati, in etapele de consultare si ulterior, ca potentiali furnizori de servicii de cercetare
- 

6. Grupuri tinta beneficiare

- ▶ Beneficiari finali: pacientii ce necesita interventii bazate pe utilizarea a noi solutii terapeutice, ce include forme nanofarmaceutice si “instrumente” de scara nanometrica functionalizate
- ▶ Institutii de sanatate si profesioniisti din sanatate – care vor beneficia de cunoasterea, expertiza si tehnologiile dez



7. Resursele necesare (umane, echipamente și financiare);

- ▶ **Resursele necesare (umane, echipamente și financiare);**
- ▶ **Resurse umane**
 - Specialisti din cercetare: nanostinte, farmaceutice, biomedicina–nanomedicina, medicina si domenii conexe. Este de estimat oportunitatea unor programe educationale specifice de formare in domeniu (sugerez o analiza competente existente vs. necesare – subiect pentru Actiuni Speciale si Suport)
- ▶ **Echipamente si spatii de lucru:**
 - Amenajari de spatii de lucru de tip camere curate
 - Echipamente: acoperire a necesarului de echipamente in principalele organizatii C–D, circa 50%, la nivelul de performanta adecvat pentru initierea cercetarilor; completari de dotare necesare pentru noi echipamente (tehnologii emergente) si extindere de capacitate
- ▶ **Resurse financiare:**
 - Pentru activitati de cercetare: 8–10 mil. RON/an (pentru un interval previzionat de 7 ani)
 - Pentru echipamente si dezvoltare de infrastructura: circa 20 mil RON (prin proiecte/actiuni specifice – primii 2 ani de implementare?)
- ▶ **Actiuni speciale si suport (training, retele, coordonare): 300–500.000 RON/an**



8. Analiza/estimarea riscurilor de eșec în realizarea obiectivelor

Factori de risc potentiali	Evaluare
A. Resurse umane:	
- Disponibilitate si competente	Exista un numar suficient de specialisti pentru domeniu, ilustrat si prin numarul destul de bun de publicatii pe domeniu; Echilibrul este totusi defavorabil specialistilor in stiinte biomedicale. Masa critica pentru start, atinsa. Nu poate fi considerata o amentare majora.
- Distributie	Predomina colective restranse, dispersate in diverse centre de cercetare. Au fost deja formate retele si parteneriate. In masura dependentei de utilizarea unor infrastructuri bazate pe spatii clasificate si fluxuri controlate, proiectele ar trebui sa poata regrupa cercetatorii din grupuri diferite in institutiile gazda.
- brain drain	Relativ severa; fenomenul este acutizat in perioada recenta, si poate afecta stabilitatea si fezabilitatea unui proiect. Masuri de stimulare si motivare a personalului pentru diminuarea riscului
B. Aspecte tehnico-stiintifice	
- Complexitatea si dificultatea tematicii	Nivelul de expertiza si dotarea cu echipamente permit abordarea cercetarii in domeniu
- Actualitatea si adecvarea tematicilor, fezabilitate	Procesul de definire a tematicii si selectia proiectelor vor asigura necesar de actualitate si indeplinirea cerintelor de expertiza si capacitate a participantilor
Amenintarile de tip A si B pot fi managementul de proiect.	adresate eficient prin politicile de program si prin
C. Resurse financiare	Derularea proiectelor de cercetare este dependenta in mod cert de nivelul si stabilitatea finantarii. Amenintare severa, ce poate fi controlata doar printr-o adecvare si constanta a politicilor la nivel national

Corelare ci strategia europeana

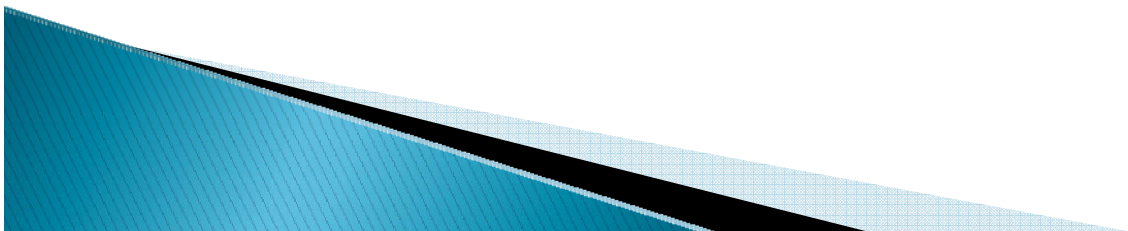
PROGRAM CADRU

COOPERARE	IDEI
OAMENI	CAPACITATI

▶ TEME COOPERARE:

- ▶ * Health
- ▶ * Food, Agriculture and Fisheries, Biotechnology
- ▶ * Information & communication technologies
- ▶ * **Nanosciences, nanotechnologies, materials & new production technologies**
- ▶ * Energy
- ▶ * Environment (including Climate Change)
- ▶ * Transport (including aeronautics)
- ▶ * Socio-economic Sciences and the Humanities
- ▶ * Space
- ▶ * Security

- ▶ * Coordination of Research Activities
- ▶ * Joint Technology Initiatives



NANO... GLIMPSE EXPERIMENTAL STUDIES

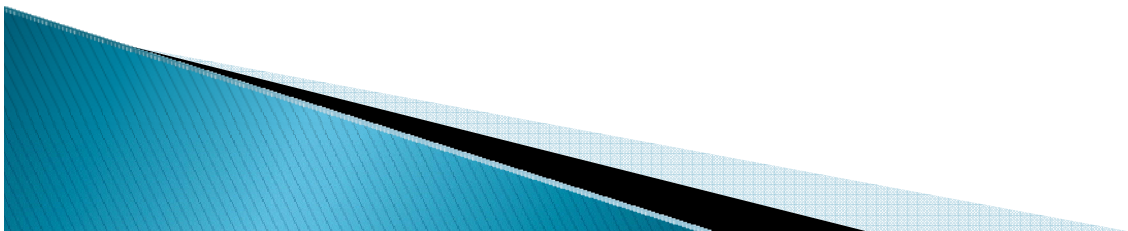
Modele experimentale: culturi de celule (3T3, sange integral)

Grupuri: Control, Probe (expuneri la doze multiple)

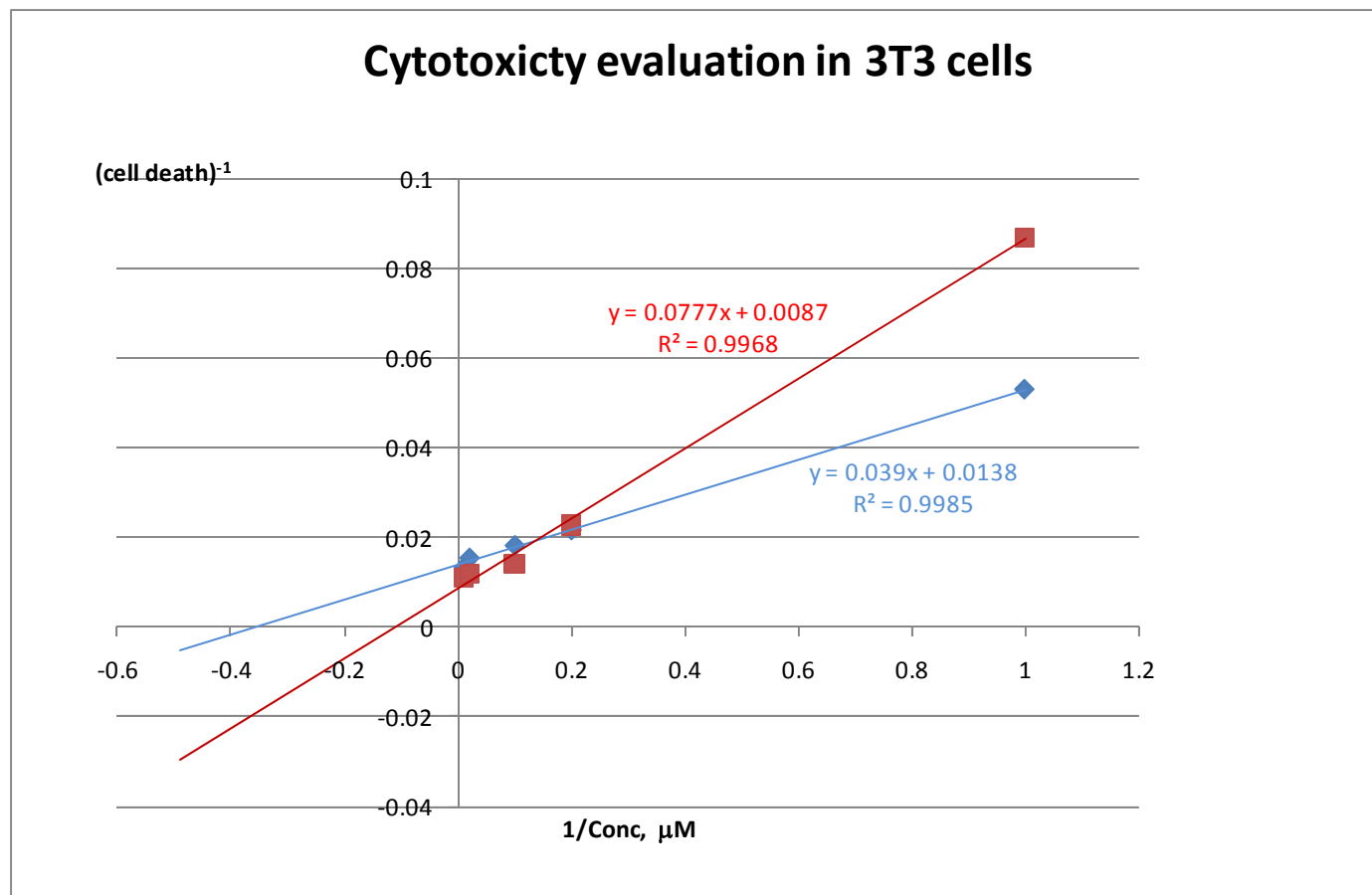
Determinari: (end-points):

Viabilitate celulara (Test MTS)

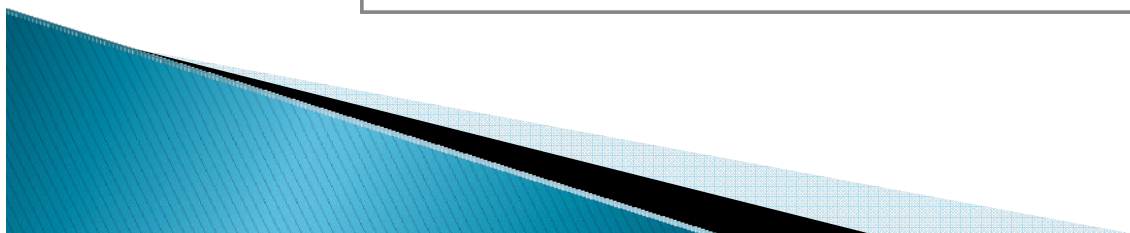
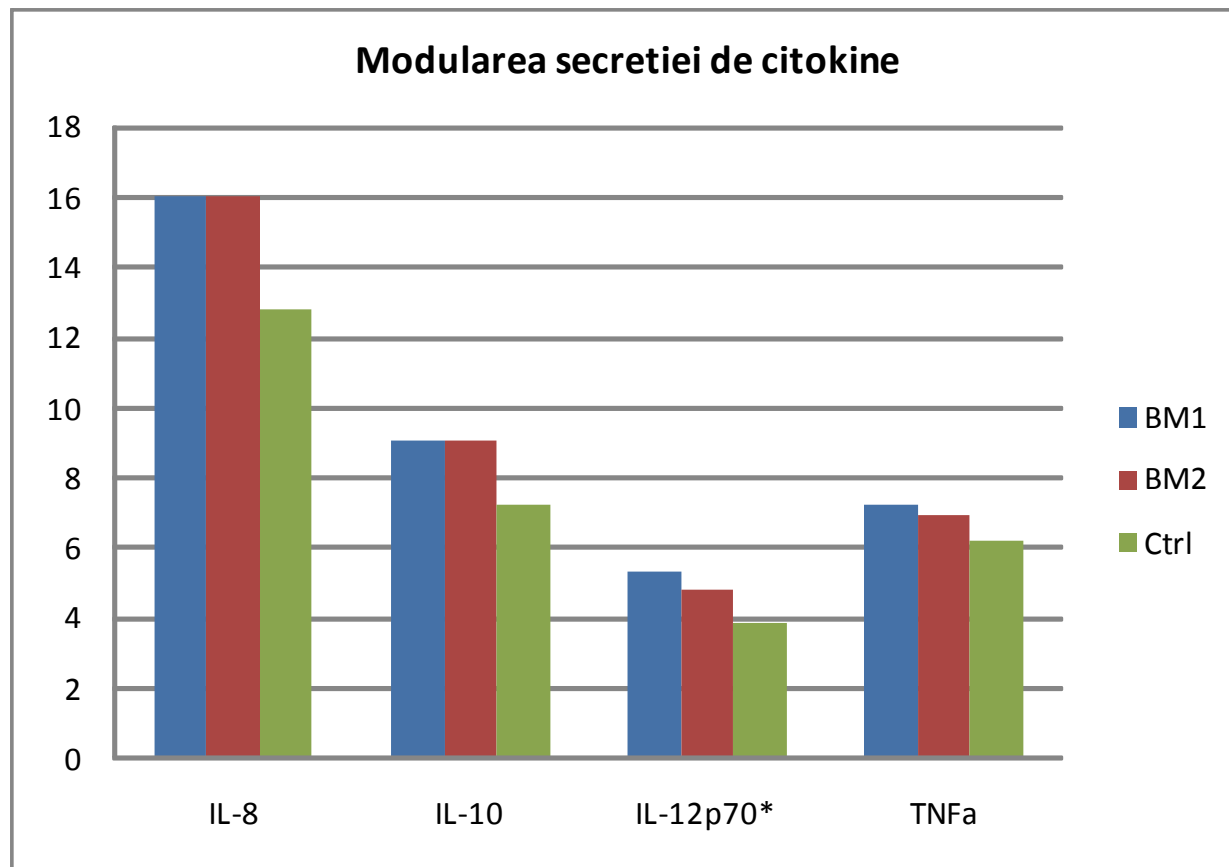
Productie de citokine (Multiplex assay – Luminex)



NANO... US?



NANO... US?



GIGA... THANKS COWORKERS

INCDCF:

Virginia Vulturescu

Alice Grigore

Claudia Marinescu

Catalina Trofosila

Alis Vezeanu

Alina Popa

Institutul Victor Babes:

Cristiana Tanase

Lucian Albulescu

Elena Codrici

Daniela Popescu

