

**248**

**PN-II-ID-PCCE-2008-1**

**2010-2012**

Codul proiectului finantat  
Se completeaza de catre directorul de proiect

Perioada raportarii

## FISA DE MONITORIZARE

### 1. Date personale ale directorului de proiect :

1.1. Nume:	COSTACHE
1.2. Prenume:	MARIETA
1.3. Telefon:	021/318.15.75
1.4. E-Mail:	marietacostache@yahoo.com

### 2. Institutia coordonatoare a proiectului:

2.1. Denumire Institutie:	UNIVERSITATEA DIN BUCURESTI
2.2. Facultate/ Department:	DEPARTAMENTUL DE BIOCHIMIE SI BIOLOGIE MOLECULARA
2.3. Telefon:	021/318.15.75
2.4. E-Mail:	www.dbbm.bio.unibuc.ro

### 3. Titlul proiectului:

(Max 200 caractere)

NOI CONCEPTE SI STRATEGII PENTRU DEZVOLTAREA CUNOASTERII UNOR NOI STRUCTURI  
BIOCOMPATIBILE IN BIOINGINERIE

### 4. Modul de utilizare a bugetului:

(cheltuieli reale efectuate din devizul postcalcul)

NR. CRT	DENUMIRE CAPITOL BUGET	VALOARE 2010 (LEI)	VALOARE 2011 (LEI)
1.	CHELTUIELI DE PERSONAL - max. 60% din valoarea totală a contractului	584.991	1.236.639
2.	CHELTUIELI INDIRECTE (regie) - max. 10% din valoarea totală a contractului	100.000	241.682
3.	MOBILITĂȚI - max. 10% din valoarea totală a contractului (se asigură participarea la stagii de documentare-cercetare în țara și străinătate, participări la manifestări științifice naționale și internaționale, organizare WE și SSA)	18.733	106.205,67
4.	CHELTUIELI DE LOGISTICĂ - max. 35% din valoarea totală a contractului pentru derularea proiectului (infrastructura de cercetare, cheltuieli materiale, diseminare etc.)	296.276	850.473,33
	<b>TOTAL</b>	<b>1.000.000</b>	<b>2.435.000</b>

## 5. Publicații:

### 5.1. Articole în reviste ISI cu scor relativ de influență calculat

INFORMATIILE CARE AR FI TREBUIU INTRODUSE IN ACEST CAPITOL SUNT SITETIZATE IN ANEXA I, DIN LIPSA DE SPATIU

### 5.2. Articole cotate ISI fără scor relativ de influență

- 1\_ I. C. STANCU, A. LUNGU, E. RUSEN, A. MOCANU, P. Z. IORDACHE, D. M. DRAGUSIN, C. COTRUT, E. VASILE, H. IOVU, MULTIFUNCTIONAL PAMAM-SURFACE NANOSTRUCTURED PARTICLES ORGANIZED IN MULTIMETRIC CLUSTERS. POTENTIAL SMART DELIVERY VEHICLES OF BIOACTIVE SPECIES THROUGH A HIGH SELECTIVE AMINE-THIOL BIOCONJUGATION STRATEGY, DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES, VOL 5, NO.4, 1077-1087, 2010 (IF 2.079) [P3]
- 2\_ A. LUNGU, M.G. ALBU, N.M. FLOREA, I.C. STANCU, E. VASILE, H. IOVU, THE INFLUENCE OF GLYCOSAMINOGLYCAN TYPE ON THE COLLAGEN-GLYCOSAMINOGLYCAN POROUS SCAFFOLDS, DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES, VOL. 6, NO 4, 1867-1875, 2011 (IF 2.079) [P3]
- 3\_ A. LUNGU, I. TITORENCU, M.G. ALBU, N.M. FLOREA, E. VASILE, H. IOVU, V. JINGA, M. SIMIONESCU, THE EFFECT OF BMP-4 LOADED IN 3D COLLAGEN-HYALURONIC ACID SCAFFOLDS ON BIOCOMPATIBILITY ASSESSED WITH MG 63 OSTEOBLAST-LIKE CELLS, DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES, VOL. 6, NO 4, 1897-1908, 2011, (IF 2.079) [P3, P2]
- 4\_ C. UNGUREANU, D. IONITA, N. BADEA, I. DEMETRESCU, FROM NANOSCALE ENGINEERING TO BIOMEDICAL APPLICATION - CHARACTERIZATION OF PULSE ELECTRODEPOSITED BIOMIMETIC ANTIBACTERIAL COATING ON Ti6Al4Zr DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES, VOL. 6, NO 3, JULY-SEPTEMBER 2011, P. 1273-1279, (ISI 2.079) [P4]
- 5\_ C. VASILESCU, A. CAMPEAN, B. GALATEANU, S.I. DROB, SYNTHESIS, MECHANICAL AND STRUCTURAL, PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME NANOSTRUCTURED BONE SCAFFOLDS, DIGEST J. NANOMAT. BIOMAT., 2011, 6 (2), 523-534, 2010, (ISI 2, 078) [P5, P1]
- 6\_ M. TĂMĂȘAN, V. SIMON, THERMAL AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF POLYVINYL ALCOHOL-KAOLINITE NANOCOMPOSITES, DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES, VOL. 6, NO 3, 2011, P. 1311-1316 (ISI 2.078) - [P6]
- 7\_ E. VANEA, S. CAVALU, F. BĂNICĂ, Z. BENYEY, G. GÖLLER, V. SIMON, ADSORPTION AND RELEASE STUDIES OF TETRACYCLINE FROM A BIOACTIVE GLASS, STUDIA UBB CHEMIA, LVI, 3, 2011, PP. 239-246 (ISI 0.231) - [P6]

### 5.3. Articole în alte reviste indexate ISI și în proceedings de conferințe indexate ISI

MADALINA ALBU, MIHAELA VIOLETA GHICA, ADRIANA LUNGU, LACRAMIOARA POPA, IZABELA-CRISTINA STANCU, MARIA DUMITRASCU, EUGEN SIMA, LIDOCAINE RELEASE FROM COLLAGEN DRESSINGS, ICAMS 2010 – 3RD INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCED MATERIALS AND SYSTEMS, 175-180

### 5.4. Alt tip de publicație rezultat ca urmare a proiectului (cărți, capitole de carte, brevete, articole în reviste ne-indexate ISI, proceedings de conferințe ne-indexate ISI, etc...).

- 1\_ BREVET - PROCEDEU DE ACTIVARE A PROLIFERĂRII CELULARE, CE EFECT ASUPRA RĂGĂNĂRII ȚESUTULUI ARS ȘI RĂNIT, ȘI A METALOPROTEINAZELOR MATRICIALE, PRIN STIMULAREA ADEZIUNII ȘI DIFERENȚIERII CELULARE, SUB ACȚIUNEA LEVANULUI PRODUS DE CĂTRE BACTERIA ZYMOMONAS MOBILIS CRESCUTĂ PE EXTRACTE DE SORG ZAHARAT (SORGUM BICOLOR VAR SACCHARUM) - NR. A /01357/08.12.2011, AUTORI: MARIETA COSTACHE, ANCA DINISCHIOIU, GH. STOIAN, ANISOARA CIMPEAN, BIANCA GALATEANU, CRISTINA STURZIOIU
- 2\_ CAPITOLUL DE CARTE INTITULAT " PROCESSING METALLIC BIOMATERIALS FOR A BETTER CELL RESPONSE " A FOST ACCEPTAT SPRE PUBLICARE IN VOLUMUL "BIOMATERIALS AND STEM CELLS INREGENERATIVE MEDICINE."-CARE URMEAZA SA APARA LA EDITURA PRESTIGIOASA (TAYLOR & FRANCIS ).
- 3\_ M. V. POPA, E. VASILESCU, P. DROB, M. POPA, C. VASILESCU, S. I. DROB, MODELLING OF LONG TERM BEHAVIOUR OF SOME IMPLANT BIOMATERIALS, PROCEEDINGS OF 18TH INTERNATIONAL CORROSION CONGRESS, 2011, PAPER 270, P. 1-4
- 4\_ BREVET- COMPOZITIE SI PROCEDEU PENTRU OBTINEREA UNOR HIDROGELURI DESTINATE RĂGĂNĂRII ȚESUTULUI ADIPOS, CERERE DE BREVET OSIM, NR. A / 01263 / 29.11.2011, AUTORI DOINA DIMONIE, TRANDAFIR INNA, NICOLAE CRISTIAN, GABOR RALUCA, CONSTANTIN VIRGIL, PETRACHE MARIUS, CAMPEAN ANISOARA, GALATEANU BIANCA, COSTACHE MARIETA;
- 5\_ SIMPOZION "PRIORICHEM", 2011, BUCURESTI
- 6\_ THE 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE "BIOMATERIALS, TISSUE ENGINEERING & MEDICAL DEVICES" - BIOMMEDD'2010, 23-25 SEPT. 2010, SINAIA, ROMANIA
- 7\_ SNBC ARAD - SZEGED, 9-12 IUNIE 2011, ROMANIA-UNIGARIA

8\_ THE 36TH FEBS CONGRESS "BIOCHEMISTRY FOR TOMORROW'S MEDICINE", 25-30 JUNE 2011, TORINO, ITALY  
9\_ AFC 2011 „15E CONGRESS DU CYTOMETRIE”, 26-28 OCT. 2011, PARIS, FRANCE  
10\_ BIOFUTURE 2011, 16-18 NOV. 2011, GHENT, BRUXELLES.  
11\_ AL VII-LEA CONGRES NAȚIONAL DE CITOMETRIE, 5-7 MAI 2011, BUCUREȘTI, ROMANIA

## 6. Relevanța publicațiilor

Descrieți pe scurt relevanța publicațiilor de la punctul I pentru obiectivele proiectului.

*(font Times New Roman, size 12, line spacing 1.5 - Max. 2 pag.)*

Informațiile care ar fi trebuit introduse la acest capitol se regasesc in Anexa II, din lipsa de spatiu.

## 7. Rezultate științifice obținute și nepublicate

Descrieți pe scurt rezultatele științifice obținute și încă nepublicate și relevanța acestora pentru obiectivele proiectului. Indicați strategia de valorificare a acestor rezultate (inclusiv data preconizată pentru publicare).

*(font Times New Roman, size 12, line spacing 1.5 - Max. 2 pag.)*

P1: In cadrul PCCE248, s-au testat impreuna cu partenerii o serie de suporturi tridimensionale pe baza de colagen, gelatina-alginat-poliacrilamida si chitosan in vederea caracterizarii biocompatibilitatii si a potentialului de utilizare in ingineria tesutului adipos. Studiile au vizat corelarea caracteristicilor biomaterialelor cu potentialul acestora de a sustine viabilitatea, proliferarea si diferentierea celulara, iar rezultatele sunt sintetizate in 3 articole ce urmeaza a fi publicate. In plus, P1 a trimis spre publicare in 2011 un articol in care abordeaza biocompatibilitatea unor noi suporturi de alginat si potentialul de diferentiere al celulelor stem izolate din tesut adipos, inglobate in acest biomaterial. P2: Dintre materialele cu structura tridimensionala testate s-a constatat ca cele furnizate de P3, pe baza de colagen:sericina precum si colagen:sericina:hidroxiapatita au prezentat nivel crescut de colonizare. În cazul biosticlelor furnizate de P6 s-a constatat că proba de SiCaPNa-300 a fost citocompatibila cu celulele MG61. Din punct de vedere al diferențierii osteogenice, a fost detectată doar expresia genică a unui marker timpuriu, osteonectină, care a fost ușor mai scăzută în cazul celulelor cultivate pe suporturile de SiCaPNa-300. În cazul probelor furnizate de P4, Ti (titan) cu depuneri de Glicerol:H2O (60:40 vol. %) + 0.5 wt.% NH4F realizate la 5V, 10V, 15V și 20V s-a constatat că toate suprafețele testate au fost colonizate cu celule care si-au pastrat morfologie. S-au obtinut rezultate bune și in cazul depunerilor realizate pe aliajul de TiAlNb. P3: Au fost sintetizate si caracterizate substraturi polimerice necesare optimizarii proprietatilor astfel incat acestea sa raspunda cat mai bine necesitatilor specifice celor doua tipuri de aplicatii vizate. Aceste rezultate reprezinta parte integrala a unei teze de doctorat si a doua lucrari de dizertatie. Manuscrisul recent acceptat in Materials Science and Engineering C: Materials for Biological, raporteaza sinteza mai multor tipuri de hidrogeluri pe baza de fibroina si acrilamida si caracterizarea avansata a acestora, evaluarea potentialul acestora de a mineraliza in lichid fiziologic simulat, evaluarea potentialului citotoxic. Manuscrisul in faza de recenzie raporteaza datele obtinute pe suporturi poroase pe baza de colagen si cantitati variabile de sericina pentru care au fost efectuate diferite tipuri de analize

demonstrandur-se faptul ca aceste suporturi sunt adecvate pentru utilizare in ingineria tisulara conform obiectivelor proiectului. P4: Rezultatele obtinute si nepublicate sunt fie in curs de publicare, fie in curs de brevetare. Aceste rezultate se refera la procesarea materialelor metalice de tip aliaje de Ti in vederea obtinerii unui anume raspuns celular. Datele in curs de diseminare sunt obtinute pe aliaje TiAlNb si TiAlZr si se refera la elaborarea si caracterizarea de microsi nanostructuri polimerice, nanoarhitecturi tip nanotub, modificari de suprafata prin ablatie laser si imersare in SBF etc. Se urmareste si imersarea in SBF ca posibila apreciere a bioactivitatii structurilor. P5: Bioactivitatea unui nou aliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta a fost imbunatatita prin depunerea prin metoda chimica verde de hidroxiapatita nanocristalina care a fost pentru prima data caracterizata prin spectroscopie Raman, microscopie SEM + EDX si XRD. Aceasta acoperire bioactiva are capacitate protectoare remarcabila pe termen lung demonstrata prin metode electrochimice si studii morfologice. Stabilitatea acoperirii creste in timp, apar noi depuneri din fluide biologice, deci bioactivitatea sa se imbunatateste. S-a obtinut acoperire de hidroxiapatita prin electrodepunere anodica galvanostatica pe suprafata noului aliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta; compozitia acoperirii, microstructura si morfologia, topografia si comportarea electrochimica in fluide fiziologice simulate au fost studiate si cu aceste rezultate originale este in curs de redactare o lucrare stiintifica pentru jurnal ISI. S-au obtinut filme pasive activate pe suprafata noului aliaj Ti-20Nb-10Zr-5Ta prin electrodepunere anodica potentiostatica care sunt in curs de caracterizare. P6: A trimis spre publicare lucrare o lucrare care se refera la materiale hibride organice-anorganice. Probele au fost caracterizate prin spectroscopie in infrarosu, si XPS. Atat componentele cat si compozitele au fost testate in fluid biologic simulat. Atasarea proteinei a fost semnalata de fotoelectronii N 1s din gruparile amino ale proteinei. Spectrele FTIR pun in evidenta benzi de absorbtie ale amidei I si amidei II din proteina pentru ambele composite. P7: Are in recenzie un articol care raporteaza elemente de noutate legate de metodica de obtinere a unor hidrogeluri pe baza de alginat destinate regenerarii tesutului adipos, conform obiectivului 2 al proiectului. In prezent sunt in curs de redactare 2 articole: i) rezultate privind dependenta diametrului porilor de factori geometrici legati de grosimea hidrogelului, difuzia reticulantilor in alginat, ii) rezultate obtinute pe hidrogeluri termosenzitive chitosan –  $\beta$ GP

## 8. Resursa umană

Prezentați pe scurt fiecare membru al echipei, cu menționarea tipului de poziție ocupată și a rolului în desfășurarea proiectului.

*(font Times New Roman, size 12, line spacing 1.5 - Max. 2 pag.)*

P1\_ Costache Marieta - director proiect, cercetator principal, specialist Biologie Moleculara;  
Cercetatori cu experienta: Iordachescu Dana - responsabil cu conceperea si viziunea asupra proiectului si coordonarea consortiuului; Dinischiotu Anca - specialist in proteomica si toxicologie;  
Zarnescu Otilia - specialist in imuno histo/cito chimie; Cimpean Anisoara - specialist in culturi celulare; Rebedea Mariana - biochimie si genetica animala; Tineri cercetatori: Ciofrangeanu

Cristina - cercetare in biologie celulara (2010); Ion Raluca - cercetare in domeniul citologiei (concediu maternitate); Luca Catalina - studii de biologie moleculara, Toana Andreea - studii de biologie moleculara; Mitran Valentina - studii culturi celulare; doctoranzi: Petrache Sorina, Radu Mihaela - studii in domeniul biochimiei (2010); Galateanu Bianca - studii pe culturi celulare si biocompatibilitate, Dinescu Sorina - studii de biologie moleculara; masteranzi: Calciu Oana Andreea, Neacsu Patricia - studii de biologie celulara

P2\_ Simionescu Maya - cercetator cu experienta, coordoneaza activitatea echipei; cercetatori cu experienta: Jinga Victor - coordonarea experimentelor si a echipei, interpretarea rezultatelor; tineri cercetatori - Titorencu Irina - realizarea experimentelor de culturi celulare, Trusca Violeta - realizarea studiilor de biologie moleculara; masteranzi - Pruna Vasile

P3\_ Horia Iovu - cercetator cu experienta in domeniul materialelor polimerice, nanomateriale si materiale compozite; Cercetatori cu experienta Eugeniu Vasile - specialist analize SEM, TEM si XRD, Sorina Alexandra Garea - ing. specialist, Izabela Stancu - ing. specialist; tineri cercetatori: Madalina Georgiana ALBU - suporturi pe baza de colagen, Adriana Lungu - bioinginer; doctoranzi: Nicoleta Mihaela Florea, Celina Maria Damian, Claudiu Ciobotaru, Andreea Madalina Pandelescu, Corina Andronescu

P4\_ Demetrescu Ioana - cercetator cu experienta, coordoneaza activitatea echipei; cercetatori cu experienta: Meghea Aurelia, Ionita Daniela, Pirvu Cristian, Bojin Dionizie - responsabili publicatii, planificare si selectare studii; Badea Nicoleta; tineri cercetatori - Popescu Simona (2010) - EIS, Prodana Mariana - ICP-MS, Mindroiu Mihaela - strate polimerice; doctoranzi - Mazare Anca - nanotuburi, Dilea Mirela - voltametrie clinica, Manole Claudiu - nanotuburi; masteranzi - Stoian Stoian - AFM

P5\_ Mihai Vasile Popa - cercetator cu experienta, coordonatorul echipei; cercetatori cu experienta: Ecaterina Vasilescu - initiator studii de activare a filmelor prin metoda chimica verde si galvanostatica, Paula Drob - studii de procesare postensivostatica si chimica a suprafetelor aliajelor, Monica Popa - stabilirea compozitiei, cristalinitatii si a fazelor constitutive ale aliajelor, Jose Maria Calderon Moreno - caracterizarea materialelor; tineri cercetatori: Cora Vasilescu - obtinere de filme pasive activate; doctoranzi: Silviu Iulian Drob - realizare de filme cu suprafata activata

P6\_ Simon Viorica - responsabil partener; cercetatori cu experienta - fizicieni: Ciceo Lucacel Raluca, Radu Teodora, Albon Camelia, Tamasan Monica, Vanea Emilia; tineri cercetatori fizicieni - Trandafir Diana, Benyei Zsolt; doctoranzi: Melinte Georgian; masteranzi: Buleteanu Manuela

P7\_ Dimonie Doina Olga Afina - principal investigator, coordonator echipa de cercetare; - cercetatori cu experienta: Dimonie Mihai Dumitru - documentare de specialitate, Trandafir Inna Georgeta - realizarea practica a suporturilor, Gabor Raluca - caracterizare dinamo-mecanica, Nicolae Cristian, Anton Liliana, Badescu Virgil; doctoranzi: Pop Simona Florentina, Fierascu Radu, Fierascu Irina; tehnician: Constantin Virgil

## 9. Utilitatea echipamentelor

Pentru echipamentele achiziționate din proiect și al caror cost depășește 20000 RON (inclusiv TVA) descrieți pe scurt modul în care au fost folosite pentru îndeplinirea obiectivelor proiectului.

*(font Times New Roman, size 12, line spacing 1.5 - Max. 2 pag.)*

Pe parcursul desfășurării PCCE 248, au fost achiziționate până în prezent, mai multe echipamente necesare obiectivelor prevăzute în cadrul proiectului:

P1: Incubator adecvat culturilor celulare, care asigură 37°C, 5% CO<sub>2</sub> și umiditate. Incubatorul achiziționat este un echipament de importanță majoră pentru buna desfășurare a proiectului, întrucât asigură condițiile optime necesare cultivării celulelor stem izolate din lipoaspirate (hADSC), care fac obiectul cercetării în acest proiect. De asemenea, incubatorul asigură condițiile necesare menținerii sistemelor tridimensionale (celule-suport) în vederea realizării studiilor de biocompatibilitate și diferențiere celulară.

Sistem de măsurare a purității și integrității ARN- permite testarea integrității ARN în vederea desfășurării studiilor de biologie moleculară. Detectarea nivelului de expresie al markerilor de diferențiere adipogenă/condrogenă depinde de calitatea ARN extras din sistemele de cultură tridimensionale.

P2: În anul 2011 a fost achiziționată o centrifugă cu răcire MIKRO 220R cu rotor pentru tuburi Eppendorf (0.5-2 ml) care este utilizată în prezent la realizarea experimentelor de biologie moleculară.

P3: Sfera integratoare pentru spectrometru UV-VIS-NIR reprezintă un modul al spectrofotometrului UV-3600 (deja existent) care ajută la determinarea spectrelor în reflexie a probelor solide (pulberi sau filme) obținute în diferite activități ale prezentului proiect.

Hota clasa biologică cu flux de aer laminar vertical - conferă o protecție sporită a materialelor obținute în proiect în sensul manipulării acestora într-o zonă de lucru sigură pentru a nu fi supuse unei contaminări cu microorganisme sau alți contaminanți din aer.

Incubator cu agitare a fost utilizat pentru menținerea controlată a probelor la temperatura constantă (37°C) cu scopul de a urmări în timp comportamentul acestora (ex. determinarea gradului de gonflare în diverse medii, cinetica de degradare *in vitro* cu sau fără enzime).

Microscop de laborator pentru investigații în lumina fluorescentă permite examinarea directă în câmp luminos a morfologiei probelor sintetizate în cadrul proiectului și în același timp este util pentru studiul distribuției componentelor proteice în materiale cu compoziții complexe polimeri naturali - polimeri sintetici. Camera digitală color este adaptată special pentru captarea și salvarea imaginilor pentru probe supuse investigației microscopice.

P4: La sfârșitul anului 2011 a fost achiziționat și pus în stare de funcționare echipamentul de măsurare sarcinii la suprafață care urmează să contribuie la ridicarea nivelului științific corespunzător activităților P4 din acest an și din anul viitor.

P5: Nu

P6: Componentele de upgrade la spectrometrul XPS sunt în stare de funcționare și au fost folosite

la analiza sistemelor sintetizate.

P7:Nu

## 10. Dificultăți întâmpinate în derularea proiectului

Prezentați succint (maxim 2 pagini) dificultățile și obstacolele întâmpinate și care au afectat negativ derularea proiectului. Propuneți soluții de remediere a acestor probleme.

(Max. 2 pag. - font Times New Roman, size 12, line spacing 1.5)

Proiectul PCCE 248 are un grad ridicat de complexitate și un caracter interdisciplinar deoarece este implicat un consorțiu format din parteneri cu competente complementare în domeniile biologiei celulare și moleculare, chimiei și fizicii materialelor, precum și a științelor ingineresti. Din acest motiv au fost necesare numeroase mese rotunde pentru stabilirea demersurilor experimentale și colaborării cât mai fructuoase dintre partenerii BIO și ENG ai proiectului. Au fost depășite problemele de contaminare a suporturilor de tip hidrogel prin prepararea acestora în cadrul laboratoarelor DBBM, în condiții sterile de către partenerii ENG.

P1\_ La inițierea studiilor de biocompatibilitate ne-am confruntat cu probleme de infecții ale culturilor, motiv pentru care am convenit cu P3 și P7, ca suporturile 3D furnizate să fie preparate în laboratoarele P1, în condițiile de sterilitate impuse de lucrul cu culturi celulare.

P2\_ Ne-am confruntat cu probleme legate de numărul de probe furnizate de parteneri în vederea realizării studiilor, ca urmare s-au efectuat teste doar pe linia MG63 urmând ca odată cu creșterea numărului de probe primite studiile să se extindă și pe celulele stem umane mezenchimale. La ultima întâlnire cu partenerii din proiect s-a făcut un plan prin care în perioada imediat următoare vom primi un număr suficient de suporturi care s-au dovedit biocompatibile pe care să ne continuăm și amplificăm studiile.

P3\_ În urma problemelor de contaminare a probelor în timpul sintezelor, P3 a luat decizia constituirii unui laborator cu echipamente specifice (ex. hota clasa biologică) care să permită evitarea contaminărilor cu microorganisme sau alți contaminanți.

P4\_ Nu are de semnalat în mod special obstacole întâmpinate în derularea proiectului, dar sunt de menționat greutatea legată de achiziționarea la timp și în cantitățile dorite a consumabilelor necesare.

**PRIN ACEASTA SE CERTIFICA LEGALITATEA ȘI CORECTITUDINEA  
DATELOR CUPRINSE ÎN PREZENTUL FIȘE DE MONITORIZARE**

**DATA: 07.03.2012**

**DIRECTOR DE PROIECT,**

Nume, prenume: Prof.Dr.Marieta Costache,  
Semnatura



1. A. Lungu, N.M. Sulcă, E. Vasile, N. Badea, C. Pârvu, H. Iovu, *The influence of poss substituent on synthesis and properties of hybrid materials based on urethane dimethacrylate (USMA) and various polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS)*, Journal of Applied Polymer Science, VOL. 121, 2919-2926, 2011 (ISI 1.24; SRI 1.00) - [P3, P4]
2. I. Stancu, A. Lungu, D. Dragusin, E. Vasile, C. Petrea, H. Iovu, *Porous gelatin-alginate-polyacrylamide scaffolds with interpenetrating network structure: synthesis and characterization*, Soft materials – in press (ISI 2.088, SRI 1.30) - [P3]
3. D. Ionita, M. Prodana, R. Vasilescu, P. Drob, *BSA/HA coating on titanium alloy for direct bond formation*, Mol. Cryst. Liq. Cryst., 2010, 522, 268-272, (ISI 0,543; SRI 0,36605) - [P4, P5]
4. M. Mîndroiu, C. Pirvu, R. Ion, I. Demetrescu, *Comparing performance of nanoarchitectures fabricated by Ti6Al7Nb anodizing in two kinds of electrolytes*, Electrochimica acta 2010,193-202,56 (1),(ISI 3.35; SRI 1.56116) - [P4,P1].
5. V.M. Mindroiu, C. Pirvu, S. Popescu, I. Demetrescu, *Polypyrrole electrodeposition on Ti6Al7Nb alloy in aqueous and non-aqueous solutions*, Rev. Chim. (Bucharest) 39-394, 61, 4, 2010, (ISI 0.552; SRI 0.12579) - [P4]
6. C. Vasilescu, P. Drob, E. Vasilescu, I. Demetrescu, D. Ionita, M. Prodana, S.I. Drob, *Characterisation and corrosion resistance of the electrodeposited hydroxyapatite and bovine serum albumin/hydroxyapatite films on TI-6AL-4V-1ZR alloy surface*, Corros. Sci., 2011, 53 (3), 992-999, (ISI 2,316 SRI 4,16071) - [P5,P4]
7. D. Ionita, M. Grecu, C. Ungureanu, I. Demetrescu, *Antimicrobial activity of the surface coatings on TiAlZr implant biomaterial*, Journal of Bioscience and Bioengineering, 112, 6, 630-634, 2011, (ISI.707; SRI 1.90196) - [P4]
8. D. Ionita, M. Grecu, C. Ungureanu, I. Demetrescu, *Modifying the TiAlZr biomaterial surface with coating for a better anticorrosive*, Applied Surface Science, 257, 9164-9168, 2011, (ISI 1.793; SRI 1.36118) - [P4]
9. D. Ionita et all, *Processing Ti-25Ta-5Zr Bioalloy via anodic oxidation procedure at high voltage*, Metallurgical and Materials Tranactions B, 42B, 1352-1357, 2011, (ISI 0.974; SRI 2.52381) - [P4]

10. M. Mindroiu, C. Pirvu, A. Cimpean, I. Demetrescu, *Corrosion and biocompatibility of ppy/peg coating electrodeposited on Ti6Al7Nb alloy*, Materials and Corrosion 2012, 63, 9999 DOI:10.1002/MACO.201106480 (ISI 0,68; SRI 1.40476) - [P1,P4]
11. A. Mazare, M. Dilea, D. Ionita, I. Titorencu, V. Trusca, E. Vasile, *Changing bioperformance of TiO<sub>2</sub> amorphous nanotubes as an effect of inducing crystallinity*, HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/Bioelechem.2012.01.002 (ISI 3,52; SRI 1.51346) - [P2,P4]
12. M. V. Popa, E. Vasilescu, P. Drob, C. Vasilescu, S. I. Drob, D. Mareci, J. C. Mirza Rosca, *Corrosion resistance improvement of titanium base alloys*, Quim. Nova, 2010, 33 (9), 1892-1896, (ISI 0,91; SRI 0,4521) - [P5]
13. J. C. Mirza Rosca, M. V. Popa, E. Vasilescu, P. Drob, C. Vasilescu, S. I. Drob, *Effects of electrochemical and thermal oxidation on the behaviour of some biomaterials in simulated body fluids*, Rev. Roum. Chim., 2010, 55 (10), 639-648, (ISI 0,311; SRI 0,15) - [P5]
14. M.V. Popa, J.M. Calderon Moreno, M. Popa, E. Vasilescu, P. Drob, C. Vasilescu, S.I. Drob, *Electrochemical deposition of bioactive coatings on Ti and Ti-6Al-4V surfaces*, Surf. Coat. Techn., 2011, 205 (20), 4776-4783, (ISI 2,135; SRI 1,67068) - [P5]
15. J.C. Mirza Rosca, E. Vasilescu, P. Drob, C. Vasilescu, S.I. Drob, *Corrosion behaviour in physiological fluids of surface films formed on titanium alloys*, Mater. Corros. DOI:10.1002/MACO.201106086, (ISI 1,077; SRI 1,40476) - [P5]
16. V. Simon, R. Ciceo Lucacel, I. Titorencu, V. Jinga, *Physical properties and biological performance of bioactive glasses and glass-ceramics tested in vitro*, Key Engineering Materials Vols. 493-494 (2012) pp 85-89 (ISI 0.224; SRI 1.21) - [P6, P2]

## ANEXA II

Articolele publicate au fost în colaborare cu partenerii proiectului. Diseminarea corespunde atât activităților ce revin fiecărui partener în parte cât și scopului principal al proiectului de consolidare a unui colectiv trans-disciplinar de cercetători ce colaborează în realizarea unor construcții celule-suport cu posibile aplicații în regenerarea/repararea țesuturilor moi și tari. Astfel sunt trecute în revista colaborările dintre parteneri și valorificarea rezultatelor obținute.

P1 publică împreună cu P4 și P5 mai multe articole cu privire la testarea biocompatibilității unor suporturi care au ca destinație regenerarea țesuturilor

P2 publică împreună cu P3 (Universitatea Politehnică București - Facultatea de Chimie Aplicată și Știința Materialelor) am publicat un articol privind colonizarea suporturilor tridimensionale de colagen:acid hialuronic:BMP4 cu celulele liniei MG63, studiindu-se morfologia acestor celule după cultivare pe scaffoldurile respective (activitatea 1.8) precum și biocompatibilitatea acestor structuri cu celulele osteoblast-like (activitatea 1.9). Studiul a arătat că matricile de colagen cu acid hialuronic au prezentat viabilitate redusă însă adăugarea BMP-4 a restaurat viabilitatea obținându-se în acest caz valori apropiate cu ale măturii (matrice colagenică simplă). În interacție cu matricea de colagen cu BMP-4 celulele MG63 au prezentat o morfologie stelată cu suprafețe dorsale rugoase caracteristice osteoblastelor active. P2 împreună cu P4 (Universitatea Politehnică București - Centrul de Cercetări pentru Protecția Mediului și Tehnologiile Ecologice) realizează un studiu pe aceeași linie stabilizată de celule "osteoblast-like" care urmărește morfologia (activitatea 1.9) celulelor MG63 cultivate pe suporturile de Ti (titan) cu acoperiri de nanotuburi de TiO<sub>2</sub> (oxid de titan) calcinate și necalcinate, biocompatibilitatea materialului cu celulele (activitatea 1.9) precum și detectarea inducerii diferențierii liniei MG63 în interacție cu suporturile de TiO<sub>2</sub> (activitatea 1.11). În urma acestui studiu am concluzionat că probele de Ti cu acoperiri de nanotuburi de TiO<sub>2</sub>, calcinate și necalcinate, permit colonizarea, dezvoltarea și proliferarea celulelor osteoblast-like, cu menținerea morfologiei după interacția cu aceste suprafețe. Experimentele de biologie moleculară au demonstrat că nanotuburile de TiO<sub>2</sub> calcinate au indus creșterea expresiei genice pentru osteonectină și osteocalcină în celulele liniei MG63 cultivate timp de 7 zile pe suporturi. Astfel, am concluzionat că acoperirile cu nanotuburi TiO<sub>2</sub> calcinate induc o reactivitate crescută suprafețelor de Ti, ceea ce favorizează diferențierea osteogenă.

In 2010 P3 a sintetizat multiple suporturi tridimensionale (3D) liofilizate, pe baza pe colagen fibrilar tip I, factor de crestere osteoinductor si acid hialuronic cu scopul de a determina influenta componentelor asupra proprietatilor fizico-chimice si morfologice. In urma unei analize atente bazata pe corelari compozitie-proprietati, P3 a selectat cateva substraturi care au fost furnizate partenerilor P1 si respectiv P2 pentru efectuarea de teste biologice. Probele au fost adaptate specificului fiecarui obiectiv (1 si 2). Astfel de exemplu s-a testat si efectul incorporarii de hidroxiapatita in vederea imbunatatirii rezistentei mecanice pentru materialele destinate obiectivului 1. In elaborarea substraturilor, P3 a avut in vedere adaptarea metodei de sinteza la exigentele fiecarui obiectiv coreland forma si proprietatile biomaterialelor la caracteristicile specifice tesutului osos (obiectivul 1) si tesutului adipos (obiectivul 2).

P3 a obtinut deasemenea o serie de materiale inteligente cu arhitectura speciala si functionalitate de tip cluster, cu potential pentru eliberarea specifica a diferite specii bioactive. P3 raporteaza in cadrul articolului din DJNB 2010 realizarea unui material sub forma de particule polimerice submicronice a caror suprafata este nanostructurata cu dendrimeri de tip poliamidoamina (PAMAM). Suprafata amino-reactiva a particulelor polimerice nanotexturate este explorata apoi din punct de vedere al capacitatii sale de substrat pentru biofunctionalizare specifica. Articolul publicat de P3 in Journal of Applied Polymer Science (JAPS) a avut la baza rezultate obtinute in cadrul proiectului privind obtinerea unor materiale polimerice hibride de tip metacrilat si utilizarea acestora in diverse domenii de interes printre care cel al implanturilor biomedicale parte a Obiectivului 1. Rezultatele cercetarii realizate in cadrul primei etape (2010) a PCCE publicate in JAPS au constituit un punct de plecare pentru activitatile desfasurate ulterior. In 2011 P3 a realizat mai multe tipuri de suporturi polimerice inovative sub forma de hidrogeluri gonflabile (sisteme 2D) sau retele 3D poroase obtinute pe baza de componente naturale (colagen, sericina, gelatina, alginat, glicozaminoglicani) si/sau sintetice (poliacrilamida). S-au sintetizat si testat 2 categorii principale de substraturi sub forma de hidrogeluri gonflabile sau de suporturi poroase pe baza de 1. colagen/sericina si respectiv 2. gelatina-alginat-poliacrilamida. In cazul sistemelor 3D principalele aspecte care au fost urmarite au fost omogenitatea micro-arhitecturii, orientarea, gradul de interconectare, dimensiunea si forma porilor datorita importantei pe care morfologia suporturilor o are asupra unor caracteristici precum capacitatea de gonflare, degradarea chimica sau proprietatile mecanice. Geometria si gradul de interconectare al porilor

determina atat eficienta transportului de apa in cadrul suporturilor poroase cat si difuzia nutrientilor in suportul poros si colonizarea materialelor cu celule si vase de sange.

Partenerul P5 pentru realizarea obiectivului 1.5 obtine filme pasive activate pe suporturi de titan prin metode electrochimice a fost necesar ca initial sa se studieze rezistenta la coroziune a acestor suporturi neactivate in solutii fiziologice, ca baza de comparatie. Suporturile au fost caracterizate prin metode electrochimice moderne rezultand noutati stiintifice privitoare la comportarea si modelul fizic al stratului nativ pasiv de pe suprafata suportilor pe baza de titan, publicate in *Quim. Nova*, 2010, 33, 1892-1896. De asemenea s-au obtinut filme pasive activate prin metode electrochimice (obiectiv 1.5.a) de coprecipitare pe suprafata suportilor; morfologia (obiectiv 1.5.e) si compozitia acestora au fost evaluate prin Scanning Electron Microscopy (SEM), Fourier Transform Infrared Microscopy (FTIR), unghi de contact si Inductively Coupled Plasma Spectrophotometry (ICP-MS), contributiile originale publicate in *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2010, 522, 268-272. O alta modalitate de obtinere a filmelor pasive activate pe suporturi de titan (obiectiv 1.5.a) a fost cea de aplicare a unui tratament electrochimic in mediu acid cuplat cu tratament termic pentru a imbunatati calitatile filmului. S-a stabilit comportarea pe termen scurt a filmelor active prin metode electrochimice moderne (obiectiv 1.5.b), rezultate originale publicate in *Rev. Roum. Chim.*, 2010, 55, 639-648.

O acoperire originala de hidroxiapatita bioactivata cu albumina serica bovina (obiectiv 1.5.a) s-a realizat prin electrodepunere; comportarea acesteia a fost analizata prin metode electrochimice (obiectiv 1.5.b), microscopice (AFM, SEM + EDX, FTIR) (obiectiv 1.5.e); contributiile inovatoare au fost publicate in *Corros. Sci.*, 2011, 53, 992-999, articol deja cu 3 citari in reviste ISI de renume, cu SRI foarte ridicat.

O acoperire primara pasivanta de brushite a fost obtinuta prin polarizare catodica si apoi o acoperire secundara de hidroxiapatita s-a depus din solutie fiziologica (obiectiv 1.5.a). Aceasta acoperire originala a fost caracterizata complet si complex prin metode de top electrochimice (obiectiv 1.5.b), microscopice (SEM, obiective 1.5.e si 1.5.f, FTIR), spectroscopice (Raman) si de difractie (XRD), contributiile originale publicate in *Surf. Coat.* 2011, 205, 4776-4783.

Filmele de suprafata active (obiectiv 1.5.a) obtinute prin metoda chimica alcalina urmata de tratament termic au relevat proprietati protectoare si bioactive foarte bune evidentiate prin

caracterizarea microscopica si electrochimica (obiectiv 1.5.b); aceste rezultate originale au fost publicate in Mater. Corros., DOI: 10.1002/maco.201106102.

Partenerul P6 publica 3 articole care prezinta: 1) rezultate comparative cu privire la nanocompozite formate din sisteme aluminosilicaticice de tip argila medicala si alcool polivinilic, de compozitie similara, obtinute in sa prin metode diferite, 2) rezultate cu privire la sintetiza si analiza unor sisteme vitroceramice pornind de la sticle calco-fosfosilicaticice si sodo-calco-fosfosilicaticice calcinate la 500 °C cu raspuns favorabil pe culturi celulare, 3) rezultate referitoare sticla bioactiva  $45\text{SiO}_2 \cdot 24.5\text{CaO} \cdot 24.5\text{Na}_2\text{O} \cdot 6\text{P}_2\text{O}_5$  incarcata cu antibiotic (tetraciclina).

Articolul New alginate hydrogels with difusion controlled gellation for soft tissue regeneration (partenerul P7) este in curs de evaluare la BMC Biotechnology si prezinta elemente de noutate legate de o noua metoda de obtinere a hidrogelurilor pe baza de alginat, prin două procedee diferite de control a vitezei de reticulare ionica : a) generarea in situ a ionilor de calciu și b) controlul difuziv al ionilor de calciu, destinate regenerarii tesutului adipos, care constituie de altfel o parte a obiectivului 2 al proiectului.