MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE
POLITEHNICA BUCUREȘTI

BIOTEHNOLOGII MEDICALE INTEGRATE ȘI SISTEME INTELIGENTE PENTRU APLICAȚII CLINICE

INTEGRATED MEDICAL BIOTECHNOLOGIES AND INTELLIGENT SYSTEMS FOR CLINICAL APPLICATIONS

TEZĂ DE ABILITARE

HABILITATION THESIS

REZUMAT / SUMMARY

Leonard Azamfirei

BUCUREȘTI
2026

REZUMAT

Teza de abilitare propune o interpretare integrată a biotehnologiilor medicale translaționale, construită pe continuitatea dintre biomarkeri, modele biologice, biomateriale, tehnologii tisulare și sisteme digitale inteligente. Punctul de plecare îl reprezintă pacientul critic și perioperator, deoarece acesta concentrează simultan instabilitate biologică, inflamație sistemică, disfuncție de organ, dependență de dispozitive medicale și necesar de decizie rapidă. În acest context, medicina contemporană nu mai poate fi separată de tehnologiile de măsurare, de bioinginerie, de știința datelor și de infrastructurile clinice inteligente.

Lucrarea urmărește traseul prin care informația biologică este obținută, cuantificată, interpretată și transformată în soluții cu aplicabilitate clinică. Teza pornește de la molecule și semnale biologice la modele de boală, de la modele biologice la interacțiunea material-țesut, de la interacțiunea tisulară la tehnologii fotoactivate și de la acestea la ecosisteme clinice digitale. Această succesiune arată că biotehnologia medicală este un mod de organizare a cercetării care poate lega chimia medicală, biochimia, biologia sistemică, ingineria tisulară, simularea medicală și inteligența artificială.

Platforme analitice, biomarkeri și medicină personalizată

Prima direcție a tezei descrie integrarea tehnologiilor analitice și a biomarkerilor în medicina personalizată și predictivă. Metodele cromatografice și spectrometrice, în special HPLC-FLD și LC-MS/MS, sunt prezentate ca instrumente de cuantificare precisă a moleculelor biologic active și a compușilor farmacologic relevanți. Aceste tehnologii permit trecerea de la observația clinică la măsurarea obiectivă a unor semnale biologice cu valoare diagnostică, prognostică sau terapeutică.

Un exemplu relevant este cuantificarea melatoninei, hormon indolaminic implicat în reglarea ritmului circadian, a ciclului somn-veghe și a unor mecanisme imunologice și endocrine. Determinarea melatoninei în matrici biologice complexe impune metode analitice sensibile, deoarece concentrațiile fiziologice sunt foarte mici și pot fi influențate de factori preanalitici. HPLC cu detecție în fluorescență și, mai ales, LC-MS/MS reprezintă instrumente capabile să asigure sensibilitate și specificitate în evaluarea acestor biomarkeri.

În același cadru se înscrie bioanaliza ropivacainei și a metabolitului său 3-OH-ropivacaină. Metoda LC-MS/MS validată pentru cuantificarea acestor compuși a permis analiza farmacocinetică după blocul interpectoral PECS II. Datele obținute au evidențiat variabilitate interindividuală semnificativă a concentrațiilor plasmatice, ceea ce susține necesitatea individualizării dozelor și a monitorizării farmacocinetice în anestezia regională. Astfel, farmacocinetica devine un instrument al medicinei personalizate.

Teza extinde această direcție către modelarea farmacocinetică și sistemele predictive de administrare a medicamentelor. Perfuzia țintă-controlată și modelarea farmacocinetică bazată pe fiziologie sunt discutate ca forme de integrare între date biologice, caracteristici individuale ale pacientului și algoritmi de dozare. În anestezia obstetricală, modificările fiziologice ale sarcinii impun adaptarea modelelor existente și dezvoltarea unor modele capabile să integreze distribuția materno-fetală, modificările enzimatice și particularitățile farmacocinetice ale pacientei gravide.

O componentă importantă a capitolului este reprezentată de biomarkerii moleculari în sepsis. Proteine circulante precum suPAR, Ang-2, Tie-2, procalcitonina, proteina C reactivă și gelsolina plasmatică sunt analizate în raport cu diagnosticul, severitatea și prognosticul pacientului septic. În același timp,

polimorfismele genelor IL-6, TNF-α, ANG2, VEGFA și VEGFR-1 sunt discutate ca markeri de susceptibilitate sau severitate, integrați în modele statistice și predictive. Astfel, sepsisul este tratat ca o condiție biologică complexă în care răspunsul gazdei, inflamația, endoteliul, coagularea și disfuncția de organ pot fi evaluate prin panouri multimodale.

MicroARN-urile circulante și gelsolina plasmatică adaugă o dimensiune epigenetică și funcțională acestei arhitecturi. Spre deosebire de polimorfismele genetice, care descriu predispoziția, microARN-urile reflectă starea dinamică a celulelor și răspunsul biologic în timp real. miR-150, miR-146a, miR-155, miR-223, miR-122 și miR-4772-5p sunt discutate ca biomarkeri cu potențial diagnostic și prognostic în sepsis. Integrarea lor cu scorurile clinice, cu biomarkerii proteici și cu datele fiziologice poate susține dezvoltarea unor modele predictive avansate.

Secvențierea nanopore marchează trecerea de la genotiparea țintită la diagnosticul molecular rapid și metagenomic. Prin capacitatea de analiză în timp real, portabilitate și identificare directă a agenților patogeni și a genelor de rezistență antimicrobiană, această tehnologie are relevanță deosebită pentru terapia intensivă.

Modele biologice și bioingineria leziunii tisulare

A doua direcție a tezei analizează modelele biologice ale leziunii tisulare ca platforme biotehnologice de interpretare a bolii. Modelul biologic este definit ca o aproximare controlată, parțială și măsurabilă a unui proces patologic complex.

Modelele analizate includ endotoxemia indusă prin lipopolizaharid, leziunea pulmonară acută, apoptoza, ischemia-reperfuzia în diabet, afectarea cardiovasculară pediatrică în infecția HIV și modelele ex vivo de neurotransmisie. Acestea acoperă niveluri diferite de complexitate biologică: organism întreg, țesut izolat, boală umană cronică și răspuns molecular. Prin această diversitate, capitolul susține ideea că bioingineria aplicată include și capacitatea de a modela, măsura și interpreta comportamentul sistemelor biologice.

În modelul de endotoxemie, administrarea lipopolizaharidului generează o perturbare inflamatorie reproductibilă, care permite analiza relației dintre doză, timp, hipoxemie, leziune pulmonară și biomarkeri precum RAGE. Modelul permite înțelegerea unor componente ale leziunii alveolo-capilare și ale inflamației sistemice. În acest sens, modelul biologic devine o platformă de interpretare a tranziției de la agresiune moleculară la disfuncție de organ.

Apoptoza este analizată prin expresia caspazei-3 și nivelurile de FasL, integrând biomarkerii tisulari și plasmatici cu severitatea leziunii pulmonare. Ischemia-reperfuzia în diabet adaugă dimensiunea vulnerabilității metabolice, arătând modul în care statusul diabetic modifică răspunsul tisular la agresiunea ischemică. În această logică, leziunea tisulară este interpretată ca un proces sistemic, în care metabolismul, inflamația, oxigenarea, echilibrul ionic și funcția organelor se influențează reciproc.

Studiile privind afectarea cardiovasculară pediatrică în infecția HIV oferă un model clinic observațional de remodelare structurală și funcțională. Ecocardiografia, ultrasonografia și evaluarea morfopatologică permit fenotiparea modificărilor cardiovasculare produse de o boală infecțioasă cronică. Astfel, modelul biologic se extinde din laborator către pacient și demonstrează valoarea integrării dintre imagistică, morfologie și funcție.

Modelele ex vivo de eliberare a catecolaminelor din țesut nervos permit analiza mecanismelor neurofarmacologice ale anestezicelor locale. Acestea arată că efectele anestezicelor locale nu se limitează la blocada canalelor de sodiu, ci implică și modularea canalelor de potasiu și a eliberării neurotransmițătorilor.

Prin urmare, farmacologia este interpretată ca sistem funcțional în care interacțiunea dintre canal ionic, neurotransmisie și efect clinic poate fi cuantificată experimental.

Din perspectiva bioingineriei, modelele biologice discutate în teză pot fi considerate precursori ai platformelor dinamice moderne: organ-pe-cip, bioreactoare, sisteme fiziologice in vitro și modele predictive hibride. Ele creează trecerea de la observația morfologică la variabile cantitative, de la biomarker izolat la panel integrat și de la mecanism biologic la model predictiv.

Biomateriale biomimetice și integrare funcțională

A treia direcție a tezei este dedicată biomaterialelor biomimetice și integrării funcționale în aplicații medicale. Biomaterialul este interpretat ca interfață între tehnologie și țesutul viu. În această perspectivă, materialul trebuie analizat în raport cu microambientul în care funcționează: temperatură, pH, fluide biologice, proteine, enzime, stres mecanic, flux, câmpuri electrice, inflamație locală și răspuns celular.

Teza face distincția între biocompatibilitate și biointegrare. Biocompatibilitatea descrie toleranța biologică și absența unui răspuns toxic major. Biointegrarea presupune o interacțiune funcțională între material și organism, cu implicarea aderenței celulare, angiogenezei, remodelării tisulare, integrării mecanice și limitării răspunsului inflamator sau fibrotic. Această trecere de la toleranță la integrare este esențială pentru biomaterialele moderne.

Proiectarea biomimetică urmărește imitarea unor proprietăți ale matricei extracelulare și adaptarea materialului la țesutul țintă. Rigiditatea, elasticitatea, topografia, proprietățile de suprafață, hidrofilia, funcționalizarea, conductivitatea și capacitatea de degradare devin elemente de proiectare. Scopul este obținerea unor materiale care nu doar să fie tolerate, ci să orienteze răspunsul celular și să susțină integrarea tisulară.

Clasele de biomateriale discutate includ materiale metalice, polimeri, hidrogeluri, scaffolduri 3D, coatinguri, materiale conductoare, materiale biodegradabile și dispozitive bioelectronice implantabile. Fiecare categorie are cerințe proprii de caracterizare. Materialele metalice trebuie evaluate pentru coroziune și eliberare de ioni; polimerii și termoplasticele trebuie analizate pentru comportament viscoelastic și degradare; hidrogelurile necesită evaluare în medii fluide și dinamice; scaffoldurile 3D impun analiza arhitecturii, porozității, rezistenței mecanice și interacțiunii cu celulele.

Testarea biomaterialelor în condiții relevante clinic reprezintă o componentă centrală a tezei. Caracterizarea de suprafață prin SEM, TEM, AFM, nanoindentare, unghi de contact și tribologie se completează cu metode chimice precum FTIR, XRD, XPS, NMR și ICP-OES, respectiv cu testarea mecanică și termomecanică. Această succesiune exprimă o logică de evaluare: mai întâi compoziția și suprafața, apoi stabilitatea mecanică, apoi răspunsul biologic.

Evaluarea răspunsului biologic include adsorbția proteică, activarea plachetară, hemocompatibilitatea, citotoxicitatea, culturile celulare primare, răspunsul inflamator, angiogeneza și fibroza. În acest cadru, utilizarea plasmei bogate în trombocite și a culturilor celulare aderente oferă instrumente pentru evaluarea interacțiunii dintre material și componenta biologică. Biomaterialul devine astfel un sistem activ, care trebuie analizat în timp, în condiții dinamice și în raport cu țesutul căruia îi este destinat.

Bioreactoarele și modelele fiziologice in vitro introduc o etapă superioară de testare. Prin simularea fluxului, mișcării, presiunii, temperaturii și contactului cu fluide biologice, acestea permit trecerea de la testarea statică la testarea funcțională. Relevanța pentru medicina perioperatorie, regenerativă și de terapie intensivă este

evidentă: dispozitivele implantabile, materialele de contact cu sângele, suprafețele bioactive, scaffoldurile și sistemele de monitorizare trebuie validate în condiții cât mai apropiate de realitatea clinică.

Tehnologii tisulare fotoactivate

A patra direcție a tezei abordează tehnologiile tisulare fotoactivate pentru modificarea proprietăților biologice ale țesuturilor. Această componentă reprezintă o punte între biofizică, biomateriale, inginerie tisulară și aplicații medicale. Principiul general constă în interacțiunea dintre lumină, fotosensibilizator și țesut, cu inducerea unor procese de reticulare capabile să modifice proprietățile mecanice ale structurii biologice țintă.

Crosslinkingul fotoactivat este discutat ca strategie de stabilizare tisulară. Prin formarea unor legături suplimentare la nivel tisular, tehnologia poate crește rezistența structurală, modifica elasticitatea și controla stabilitatea țesutului. Această abordare are valoare translațională deoarece nu presupune înlocuirea țesutului, ci modificarea controlată a proprietăților sale biologice și mecanice.

O primă aplicație este întărirea mecanică și rigidizarea terapeutică a peretelui aortei. În această direcție, țesutul vascular este tratat ca structură biomecanică vulnerabilă, în care consolidarea peretelui poate avea relevanță pentru prevenirea progresiei slăbirii structurale. Tehnologia presupune aplicarea unui fotosensibilizator și activarea sa prin radiație fotoactivatoare, cu scopul de a produce stabilizare tisulară.

A doua aplicație este tratamentul bolii ochiului uscat prin fotosensibilizator și radiație fotoactivatoare. Aceasta implică aplicarea fotosensibilizatorului la nivelul conjunctivei palpebrale și influențarea țesutului tarsal subiacent. În acest context, tehnologia fotoactivată este utilizată pentru modificarea controlată a unor proprietăți tisulare implicate în mecanismele bolii evaporative de ochi uscat.

Ambele direcții au în comun o platformă conceptuală: utilizarea interacțiunii lumină–fotosensibilizator–țesut pentru obținerea unei modificări biologice și mecanice controlate. Parametrii critici includ tipul fotosensibilizatorului, concentrația, lungimea de undă, doza de iradiere, durata expunerii, oxigenarea locală, profunzimea tisulară și siguranța biologică. Validarea experimentală presupune modele tisulare, testare mecanică, evaluare histologică, biocompatibilitate și optimizare preclinică.

Relevanța biotehnologică a acestei direcții constă în faptul că țesutul este tratat ca material biologic modificabil printr-o tehnologie fizico-chimică. Această perspectivă apropie cercetarea de medicina regenerativă, de bioingineria tisulară și de dezvoltarea unor soluții minim invazive cu aplicabilitate clinică.

Simulare medicală, inteligență artificială și ecosisteme clinice inteligente

A cincea direcție a tezei extinde biotehnologiile medicale către arhitecturi digitale pentru simulare medicală avansată și ecosisteme clinice inteligente. Simularea medicală este tratată ca tehnologie de modelare a realității clinice. Ea permite reproducerea controlată a unor scenarii complexe, testarea fluxurilor, validarea protocoalelor, analiza interacțiunii om–tehnologie și optimizarea siguranței clinice.

Realitatea virtuală, augmentată și mixtă extind capacitatea de modelare a mediilor clinice complexe. Aceste tehnologii pot reproduce situații de dezastru, spitale de campanie, circuite perioperatorii, scenarii de terapie intensivă, urgențe respiratorii sau fluxuri interdepartamentale. Prin integrarea senzorilor, a datelor fiziologice și a feedbackului în timp real, simularea devine o platformă de testare tehnologică, nu doar o metodă de instruire.

Designul tehnologic al scenariilor de simulare presupune definirea mediului, a variabilelor critice, a interfețelor digitale, a algoritmilor de feedback, a metricilor de performanță și a criteriilor de validare. Scenariile digitale pentru medicina perioperatorie, de urgență și terapia intensivă permit testarea comportamentului echipelor, a protocoalelor, a dispozitivelor și a fluxurilor de date înainte de implementarea clinică reală.

Inteligența artificială este integrată în teza ca strat interpretativ între datele biologice, datele fiziologice și decizia clinică. În medicina perioperatorie și critică, AI poate susține predicția riscului, fenotiparea sepsisului, optimizarea ventilației, anticiparea deteriorării clinice și integrarea datelor provenite din monitorizare, laborator, imagistică și dosarul medical electronic.

Blocul operator inteligent și unitatea inteligentă de terapie intensivă reprezintă spații clinice în care tehnologia, datele și decizia medicală sunt integrate. În aceste medii, senzorii, monitoarele, echipamentele, sistemele informatice, algoritmii de suport decizional și fluxurile operaționale trebuie să funcționeze coerent. Scopul este crearea unei continuități digitale între pacient, echipă, dispozitive și instituție.

Conceptul de geamăn digital extinde această direcție de la pacient la sistem. La nivel individual, geamănul digital poate integra date clinice, fiziologice, imagistice și moleculare pentru simularea unor scenarii terapeutice. La nivel instituțional, același principiu poate fi aplicat fluxurilor clinice, utilizării resurselor, siguranței procedurale și învățării organizaționale.

Smart University Hospital este propus ca ecosistem integrator. Într-o astfel de infrastructură, îngrijirea clinică, educația, cercetarea, laboratoarele de diagnostic molecular, centrele de simulare, infrastructura de date, telemedicina, dispozitivele conectate și platformele de inteligență artificială funcționează împreună. Spitalul universitar inteligent devine un laborator viu pentru validarea biotehnologiilor medicale digitale și pentru dezvoltarea ingineriei clinice ca domeniu academic și translațional.

Concluzie

Teza susține că biotehnologiile medicale translaționale reprezintă o arhitectură comună pentru biomarkeri, modele biologice, biomateriale, tehnologii fotoactivate, simulare medicală și sisteme digitale inteligente. Direcția generală este transformarea medicinei dintr-un sistem predominant reactiv într-un sistem capabil să măsoare, să modeleze, să prezică și să implementeze tehnologii validate în mediul clinic real.

Planul de dezvoltare academică continuă această direcție prin cercetarea biomarkerilor integrați, dezvoltarea modelelor predictive, extinderea studiilor privind biomaterialele inteligente, validarea tehnologiilor tisulare fotoactivate, dezvoltarea conceptului de digital twin, consolidarea simulării medicale avansate și implementarea inteligenței artificiale în sisteme clinice sigure. Această direcție presupune formarea unor echipe interdisciplinare și a unor doctoranzi capabili să lucreze la interfața dintre medicină, biologie, chimie, bioinginerie, informatică și știința datelor.

Concluzia este că această direcție poate susține formarea unei școli interdisciplinare în care medicul, biochimistul, biologul, inginerul, informaticianul și specialistul în date lucrează pe aceeași problemă clinică. Rezultatul urmărit este crearea unui cadru în care tehnologiile sunt proiectate, testate, validate și implementate cu relevanță pentru pacient, spital și universitate.

SUMMARY

The habilitation thesis proposes an integrated interpretation of translational medical biotechnologies, built on the continuity between biomarkers, biological models, biomaterials, tissue technologies and intelligent digital systems. The starting point is the critically ill and perioperative patient, because this patient simultaneously concentrates biological instability, systemic inflammation, organ dysfunction, dependence on medical devices and the need for rapid decision-making. In this context, contemporary medicine can no longer be separated from measurement technologies, bioengineering, data science and intelligent clinical infrastructures.

The work follows the pathway through which biological information is obtained, quantified, interpreted and transformed into clinically applicable solutions. The thesis moves from molecules and biological signals to disease models, from biological models to the material–tissue interaction, from tissue interaction to photoactivated technologies and from these to digital clinical ecosystems. This sequence shows that medical biotechnology is a way of organizing research that can connect medicinal chemistry, biochemistry, systems biology, tissue engineering, medical simulation and artificial intelligence.

Analytical platforms, biomarkers and personalized medicine

The first direction of the thesis describes the integration of analytical technologies and biomarkers into personalized and predictive medicine. Chromatographic and spectrometric methods, especially HPLC-FLD and LC-MS/MS, are presented as instruments for the precise quantification of biologically active molecules and pharmacologically relevant compounds. These technologies enable the transition from clinical observation to the objective measurement of biological signals with diagnostic, prognostic or therapeutic value.

A relevant example is the quantification of melatonin, an indolamine hormone involved in the regulation of circadian rhythm, the sleep–wake cycle and several immunological and endocrine mechanisms. The determination of melatonin in complex biological matrices requires sensitive analytical methods, because physiological concentrations are very low and may be influenced by preanalytical factors. HPLC with fluorescence detection and, especially, LC-MS/MS are instruments capable of ensuring sensitivity and specificity in the evaluation of these biomarkers.

The bioanalysis of ropivacaine and its metabolite 3-OH-ropivacaine belongs to the same framework. The LC-MS/MS method validated for the quantification of these compounds enabled pharmacokinetic analysis after the PECS II interpectoral block. The data obtained showed significant interindividual variability in plasma concentrations, which supports the need for dose individualization and pharmacokinetic monitoring in regional anesthesia. Thus, pharmacokinetics becomes an instrument of personalized medicine.

The thesis extends this direction toward pharmacokinetic modeling and predictive systems for drug administration. Target-controlled infusion and physiologically based pharmacokinetic modeling are discussed as forms of integration between biological data, individual patient characteristics and dosing algorithms. In obstetric anesthesia, the physiological changes of pregnancy require the adaptation of existing models and the development of models capable of integrating maternal–fetal distribution, enzymatic changes and the pharmacokinetic particularities of the pregnant patient.

An important component of the chapter is represented by molecular biomarkers in sepsis. Circulating proteins such as suPAR, Ang-2, Tie-2, procalcitonin, C-reactive protein and plasma gelsolin are analyzed in relation to the diagnosis, severity and prognosis of the septic patient. At the same time, polymorphisms of the IL-6, TNF-α, ANG2, VEGFA and VEGFR-1 genes are discussed as markers of susceptibility or severity,

integrated into statistical and predictive models. Thus, sepsis is treated as a complex biological condition in which host response, inflammation, endothelium, coagulation and organ dysfunction can be evaluated through multimodal panels.

Circulating microRNAs and plasma gelsolin add an epigenetic and functional dimension to this architecture. Unlike genetic polymorphisms, which describe predisposition, microRNAs reflect the dynamic state of cells and the biological response in real time. miR-150, miR-146a, miR-155, miR-223, miR-122 and miR-4772-5p are discussed as biomarkers with diagnostic and prognostic potential in sepsis. Their integration with clinical scores, protein biomarkers and physiological data may support the development of advanced predictive models.

Nanopore sequencing marks the transition from targeted genotyping to rapid molecular and metagenomic diagnosis. Through its capacity for real-time analysis, portability and direct identification of pathogens and antimicrobial resistance genes, this technology is particularly relevant for intensive care.

Biological models and bioengineering of tissue injury

The second direction of the thesis analyzes biological models of tissue injury as biotechnological platforms for interpreting disease. The biological model is defined as a controlled, partial and measurable approximation of a complex pathological process.

The models analyzed include lipopolysaccharide-induced endotoxemia, acute lung injury, apoptosis, ischemia–reperfusion in diabetes, pediatric cardiovascular involvement in HIV infection and ex vivo models of neurotransmission. These cover different levels of biological complexity: whole organism, isolated tissue, chronic human disease and molecular response. Through this diversity, the chapter supports the idea that applied bioengineering also includes the capacity to model, measure and interpret the behavior of biological systems.

In the endotoxemia model, lipopolysaccharide administration generates a reproducible inflammatory perturbation, which allows the analysis of the relationship between dose, time, hypoxemia, lung injury and biomarkers such as RAGE. The model enables understanding of certain components of alveolo-capillary injury and systemic inflammation. In this sense, the biological model becomes a platform for interpreting the transition from molecular aggression to organ dysfunction.

Apoptosis is analyzed through caspase-3 expression and FasL levels, integrating tissue and plasma biomarkers with the severity of lung injury. Ischemia–reperfusion in diabetes adds the dimension of metabolic vulnerability, showing how diabetic status modifies the tissue response to ischemic aggression. In this logic, tissue injury is interpreted as a systemic process in which metabolism, inflammation, oxygenation, ionic balance and organ function influence one another.

Studies on pediatric cardiovascular involvement in HIV infection provide a clinical observational model of structural and functional remodeling. Echocardiography, ultrasonography and morphopathological evaluation allow phenotyping of the cardiovascular changes produced by a chronic infectious disease. Thus, the biological model extends from the laboratory to the patient and demonstrates the value of integrating imaging, morphology and function.

Ex vivo models of catecholamine release from nervous tissue allow the analysis of the neuropharmacological mechanisms of local anesthetics. They show that the effects of local anesthetics are not limited to sodium channel blockade, but also involve modulation of potassium channels and neurotransmitter release.

Therefore, pharmacology is interpreted as a functional system in which the interaction between ion channel, neurotransmission and clinical effect can be experimentally quantified.

From the perspective of bioengineering, the biological models discussed in the thesis may be considered precursors of modern dynamic platforms: organ-on-chip systems, bioreactors, in vitro physiological systems and hybrid predictive models. They create the transition from morphological observation to quantitative variables, from an isolated biomarker to an integrated panel and from biological mechanism to predictive model.

Biomimetic biomaterials and functional integration

The third direction of the thesis is dedicated to biomimetic biomaterials and functional integration in medical applications. The biomaterial is interpreted as an interface between technology and living tissue. From this perspective, the material must be analyzed in relation to the microenvironment in which it functions: temperature, pH, biological fluids, proteins, enzymes, mechanical stress, flow, electric fields, local inflammation and cellular response.

The thesis distinguishes between biocompatibility and biointegration. Biocompatibility describes biological tolerance and the absence of a major toxic response. Biointegration implies a functional interaction between the material and the organism, involving cellular adhesion, angiogenesis, tissue remodeling, mechanical integration and limitation of the inflammatory or fibrotic response. This transition from tolerance to integration is essential for modern biomaterials.

Biomimetic design aims to imitate certain properties of the extracellular matrix and to adapt the material to the target tissue. Stiffness, elasticity, topography, surface properties, hydrophilicity, functionalization, conductivity and degradation capacity become design elements. The aim is to obtain materials that are not only tolerated, but that guide the cellular response and support tissue integration.

The classes of biomaterials discussed include metallic materials, polymers, hydrogels, 3D scaffolds, coatings, conductive materials, biodegradable materials and implantable bioelectronic devices. Each category has its own characterization requirements. Metallic materials must be evaluated for corrosion and ion release; polymers and thermoplastics must be analyzed for viscoelastic behavior and degradation; hydrogels require evaluation in fluid and dynamic environments; 3D scaffolds require analysis of architecture, porosity, mechanical resistance and interaction with cells.

Testing biomaterials under clinically relevant conditions is a central component of the thesis. Surface characterization by SEM, TEM, AFM, nanoindentation, contact angle and tribology is complemented by chemical methods such as FTIR, XRD, XPS, NMR and ICP-OES, as well as mechanical and thermomechanical testing. This sequence expresses an evaluation logic: first composition and surface, then mechanical stability, then biological response.

Evaluation of the biological response includes protein adsorption, platelet activation, hemocompatibility, cytotoxicity, primary cell cultures, inflammatory response, angiogenesis and fibrosis. In this framework, the use of platelet-rich plasma and adherent cell cultures provides instruments for evaluating the interaction between the material and the biological component. The biomaterial thus becomes an active system that must be analyzed over time, under dynamic conditions and in relation to the tissue for which it is intended.

Bioreactors and in vitro physiological models introduce a higher stage of testing. By simulating flow, movement, pressure, temperature and contact with biological fluids, they enable the transition from static testing to functional testing. Their relevance for perioperative, regenerative and intensive care medicine is

evident: implantable devices, blood-contacting materials, bioactive surfaces, scaffolds and monitoring systems must be validated under conditions as close as possible to clinical reality.

Photoactivated tissue technologies

The fourth direction of the thesis addresses photoactivated tissue technologies for modifying the biological properties of tissues. This component represents a bridge between biophysics, biomaterials, tissue engineering and medical applications. The general principle consists of the interaction between light, photosensitizer and tissue, inducing crosslinking processes capable of modifying the mechanical properties of the target biological structure.

Photoactivated crosslinking is discussed as a strategy for tissue stabilization. By forming additional bonds at tissue level, the technology can increase structural resistance, modify elasticity and control tissue stability. This approach has translational value because it does not involve tissue replacement, but rather the controlled modification of its biological and mechanical properties.

A first application is the mechanical strengthening and therapeutic stiffening of the aortic wall. In this direction, vascular tissue is treated as a vulnerable biomechanical structure, in which wall consolidation may be relevant for preventing the progression of structural weakening. The technology involves the application of a photosensitizer and its activation by photoactivating radiation, with the aim of producing tissue stabilization.

A second application is the treatment of dry eye disease using a photosensitizer and photoactivating radiation. This involves applying the photosensitizer to the palpebral conjunctiva and influencing the underlying tarsal tissue. In this context, photoactivated technology is used for the controlled modification of tissue properties involved in the mechanisms of evaporative dry eye disease.

Both directions share a common conceptual platform: the use of the light–photosensitizer–tissue interaction to obtain a controlled biological and mechanical modification. Critical parameters include the type of photosensitizer, concentration, wavelength, irradiation dose, exposure duration, local oxygenation, tissue depth and biological safety. Experimental validation requires tissue models, mechanical testing, histological evaluation, biocompatibility and preclinical optimization.

The biotechnological relevance of this direction lies in the fact that tissue is treated as a biological material that can be modified by a physicochemical technology. This perspective brings the research closer to regenerative medicine, tissue bioengineering and the development of minimally invasive solutions with clinical applicability.

Medical simulation, artificial intelligence and intelligent clinical ecosystems

The fifth direction of the thesis extends medical biotechnologies toward digital architectures for advanced medical simulation and intelligent clinical ecosystems. Medical simulation is treated as a technology for modeling clinical reality. It enables the controlled reproduction of complex scenarios, workflow testing, protocol validation, analysis of human–technology interaction and optimization of clinical safety.

Virtual, augmented and mixed reality extend the capacity to model complex clinical environments. These technologies can reproduce disaster situations, field hospitals, perioperative circuits, intensive care scenarios, respiratory emergencies or interdepartmental workflows. Through the integration of sensors, physiological data and real-time feedback, simulation becomes a technological testing platform, not only a training method.

The technological design of simulation scenarios involves defining the environment, critical variables, digital interfaces, feedback algorithms, performance metrics and validation criteria. Digital scenarios for perioperative, emergency and intensive care medicine allow testing of team behavior, protocols, devices and data flows before real clinical implementation.

Artificial intelligence is integrated into the thesis as an interpretive layer between biological data, physiological data and clinical decision-making. In perioperative and critical care medicine, AI can support risk prediction, sepsis phenotyping, ventilation optimization, anticipation of clinical deterioration and integration of data from monitoring, laboratory tests, imaging and the electronic medical record.

The intelligent operating room and the intelligent intensive care unit represent clinical spaces in which technology, data and medical decision-making are integrated. In these environments, sensors, monitors, equipment, information systems, decision-support algorithms and operational workflows must function coherently. The aim is to create digital continuity between patient, team, devices and institution.

The concept of the digital twin extends this direction from the patient to the system. At the individual level, the digital twin can integrate clinical, physiological, imaging and molecular data to simulate therapeutic scenarios. At the institutional level, the same principle can be applied to clinical workflows, resource utilization, procedural safety and organizational learning.

The Smart University Hospital is proposed as an integrative ecosystem. In such an infrastructure, clinical care, education, research, molecular diagnostic laboratories, simulation centers, data infrastructure, telemedicine, connected devices and artificial intelligence platforms function together. The intelligent university hospital becomes a living laboratory for the validation of digital medical biotechnologies and for the development of clinical engineering as an academic and translational field.

Conclusion

The thesis argues that translational medical biotechnologies represent a common architecture for biomarkers, biological models, biomaterials, photoactivated technologies, medical simulation and intelligent digital systems. The general direction is the transformation of medicine from a predominantly reactive system into a system capable of measuring, modeling, predicting and implementing validated technologies in the real clinical environment.

The academic development plan continues this direction through research on integrated biomarkers, the development of predictive models, the expansion of studies on intelligent biomaterials, the validation of photoactivated tissue technologies, the development of the digital twin concept, the consolidation of advanced medical simulation and the implementation of artificial intelligence in safe clinical systems. This direction involves the formation of interdisciplinary teams and doctoral students capable of working at the interface between medicine, biology, chemistry, bioengineering, informatics and data science.

The conclusion is that this direction can support the formation of an interdisciplinary school in which the physician, biochemist, biologist, engineer, computer scientist and data specialist work on the same clinical problem. The intended result is the creation of a framework in which technologies are designed, tested, validated and implemented with relevance for the patient, the hospital and the university.