



**IMPLICAȚIILE STRESULUI OXIDATIV
ÎN EVOLUȚIA DIABETULUI ZAHARAT.
PERSPECTIVE NOI ASUPRA METABOLISMULUI OXIDULUI NITRIC,
AMILOIDULUI SERIC ȘI ACTIVITĂȚII SIRTUINELOR.**

TEZĂ DE ABLITARE

Rezumat

Dr. Ionel Octavian Savu

Universtitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București

Rezumat

Activitatea mea profesională se desfășoară în domeniul diabetului zaharat, bolilor de nutriție și de metabolism, începând din anul 2004, în cadrul Secției Clinice I a Institutului Național de Diabet și Boli de Nutriție “N Paulescu” din București.

În acest cadru, îmi exercit atribuțiile clinice și de cercetare, ca medic primar și cercetător științific grad III.

În perioada 2005 – 2011 am desfășurat activitate de cercetare științifică în cadrul Departamentului de Medicină Moleculară și Chirurgie al Universității Karolinska din Stockholm, Suedia, obținând titlul de licențiat – master of science în endocrinologie.

În planul implicării în structurile specifice profesional - științifice, sunt membru fondator al Societății Române pentru Studiul Radicalilor Liberi înființată în anul 2012, precum și membru al unor importante societăți de profil: Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (SRDBM); Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD); Societatea Europeană pentru Studiul Radicalilor Liberi (SFRR – Europe).

În vederea dezvoltării abilităților didactice, din anul 2012, am încheiat un contract de colaborare cu Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, în cadrul căruia efectuez ore de seminar și de pregătire a laboratoarelor cu studenții anului I la disciplina Biochimie Medicală, din cadrul Departamentului de Științe Funcționale.

Activitatea mea de cercetare s-a focalizat în mai multe direcții.

O direcție majoră de cercetare a fost reprezentată de studiul importanței hiperglicemiei și hipoxiei în patogenia complicațiilor cronice ale diabetului – cu scopul de a identifica noi abordări terapeutice a acestei patologii. Astfel, folosind un model experimental animal larg validat de diabet zaharat (DZ) tip 2 (șoarecele db/db) am investigat pe de o parte, efectul hiperglicemiei și al hipoxiei asupra stabilității și funcției subunității 1 alfa a HIF (Hypoxia Inducible Factor), atât pe culturi celulare primare de fibroblaști, cât și în rana diabetică. Am demonstrat astfel că hiperglicemia are un efect represiv atât asupra stabilității cât și funcției subunității 1 alfa a HIF printr-un mecanism complex care implică degradarea mediată de complexul proteic von Hippel Lindau (pVHL) și tranzactivarea ambelor domenii de tranzactivare. Am arătat că acest efect negativ al hiperglicemiei este reversibil în condițiile în care HIF este stabilizat prin inhibitori chimici specifici ai degradării prin hidroxilare. Prin injectarea directă în rana diabetică a unui construct stabil de HIF am dovedit că stabilizarea HIF este esențială și suficientă pentru accelerarea vindecării răni diabetice.

Pe de altă parte, folosind culturi primare de fibroblaști umani și diverse organe țintă prelevate de la același model animal, am analizat influența hiperglicemiei și hipoxiei în relație cu producția mitocondrială de radical superoxid (O_2^-) asupra ADN-ului mitocondrial (mtDNA). Am demonstrat că leziunile mtDNA se acumulează în fibroblaști umani numai sub acțiunea combinată a hiperglicemiei și hipoxiei și sunt nesemnificative în condițiile blocării specifice a producției de O_2^- din mitocondrie. Folosind studii *in vitro*, am arătat astfel pentru prima oară că două mecanisme patogenice relevante *in vivo* pentru diabet induc leziuni ale mtDNA prin intermediul speciilor reactive ale oxigenului (ROS) generate în mitocondrie. Am arătat că acumularea leziunilor mtDNA *in vivo* este mai mică în diabet, în ciuda unor nivele crescute ale ROS. O posibilă explicație ar fi activitatea enzimatică crescută pe care am observat-o în organele animalelor diabetice, atât ale celor două enzime antioxidante majore (superoxid dismutaza – SOD_2 și catalaza – CAT), cât și a endonucleazei apurinic/apirimidinice (APE) mitocondriale.

O altă direcție de cercetare a constituit-o evaluarea statusului antioxidant și a diversilor markeri de stres oxidativ (ca de exemplu: capacitatea antioxidantă totală,

diverse enzime antioxidante, oxidul nitric – NO) în serul și eritrocitul pacienților cu DZ în diverse stadii de evoluție, o categorie distinctă fiind reprezentată de cei cu DZ tip 2 “nou descoperit” – în momentul primului contact cu serviciul medical.

Comparativ cu puterea antioxidantă standard a unui echivalent solubil în apă al vitaminei D (TROLOX), am demonstrat că apărarea antioxidantă totală a serului și eritrocitului pacienților cu DZ tip 2 în fazele incipiente – atât la momentul diagnosticului clinic cât și în absența aparentă a complicațiilor cronice constituite – este crescută. Rezultatele constituie prima observație care validează metoda pentru eritrocitul uman. Mai mult, am arătat că activitatea SOD și CAT la pacientul cu DZ tip 2 “nou descoperit” este crescută indiferent de durata de viață a eritrocitului.

Studiind implicarea eritrocitului în metabolismul dependent de L-arginină (L-Arg) al NO în diabet, am arătat pentru prima dată că, la pacienții cu DZ tip 2 “nou descoperit”, catabolismul L-Arg este direcționat în special spre sinteza de NO. Rezultatul obținut dovedește că eritrocitul poate constitui un compartiment intravascular compensator pentru disfuncția endotelială în diabet.

Deasemenea, am analizat impactul regimului insulinic subcutanat cu analogi bazali asupra variabilității glicemice (VG) intra-individuale la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 (DZT2) în program de substituție renală. Rezultatele noastre au arătat pentru prima dată că subiecții diabetici insulino rezistenți hemodializați în tratament cu insulină detemir au o VG intra-individuală mai mică și un profil pro-inflamator atenuat semnificativ în comparație cu cei în tratament cu insulină glargin.

Activitatea mea de cercetare s-a concretizat într-un număr de 10 articole cotate ISI și 5 articole cotate BDI.

O perspectivă de cercetare este evaluarea activității SIRT-2 și -3 în eritrocite și mononucleare în raport cu producția de NO din L-Arg eritrocitară și statusul redox în sângele pacienților cu DZ tip 2 în diferite stadii evolutive aflați sub restricție calorică.

O altă direcție de studiu este măsurarea în sângele pacienților cu DZ tip 1 în diferite stadii de boală a amiloidului, activității SIRT și răspunsului receptorilor AGE la dieta cu AGE.

Nu în ultimul rând, o altă direcție de cercetare este reprezentată de evaluarea semnificației terapeutice a variabilității glicemice (VG) intra-individuale și a variabilității HbA1c în relație cu anumiți indicatori validați de mortalitate la 30 zile la subiecți diabetici spializați în urgență pentru criză hiperglicemică (cetoacidoză sau criză hiperosmolară).

În plan didactic, îmi propun obținerea unei poziții permanente în cadrul universității ceea ce va adânci contactul cu studenții și cu învățământul universitar.

În plan profesional îmi propun să dezvolt, împreună cu colegii din institut, servicii medicale de înaltă calitate.