

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

**COMPONENTE CONSTRUCTIVE ALE
CELULELOR ȘI ȚESUTURILOR
rezumatul tezei de abilitare**

CANDIDAT: **MIHAELA GHERGHICEANU**
Conferențiar Universitar,
Biologie Celulară, Moleculară și Histologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2021

Teza de abilitare prezintă principalele direcții de cercetare în care am fost implicată, cele mai importante rezultate obținute până acum, proiectele actuale și planurile de viitor pentru realizarea cărora sper să primesc ajutor de la tineri entuziaști.

Prima secțiune a tezei prezintă în rezumat principalele rezultate obținute în activitatea de cercetare, în cea mai mare parte, prin utilizarea microscopiei electronice ca metodă de investigare a ultrastructurii celulelor și țesuturilor.

În cercetarea doctorală am analizat implicarea activării sistemului complement în apariția leziunilor vasculare asociate glomerulonefritelor, în special în patologia imună. Cercetarea a condus la identificarea unui marker cu semnificație prognostică pentru evaluarea leziunilor renale în patologia glomerulară imună [Gherghiceanu M, Penescu M, Mandache E. The predictive value of peritubular capillaries C3d deposition in IgA glomerulonephritis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005;9(2):143-152].

Microscopia electronică este o tehnică ce permite analiza nanostructurilor componente ale celulelor. De aceea, studiul caveolelor în celulele musculare netede și a interacțiunilor acestor plute lipidice speciale cu alte organite celulare a constituit o altă direcție de cercetare. Studiul a implicat reconstrucția tri-dimensională a spațiului cortical din secțiuni seriate de microscopie electronică [Gherghiceanu M, Popescu LM. Caveolar nanospaces in smooth muscle cells. *J Cell Mol Med*. 2006;10(2):519-28]. Utilizarea unei tehnici avansate de microscopie electronică, tomografia, a permis identificarea unor interacțiuni moleculare specifice între caveole, mitocondrii și cisternele corticale ale reticulului sarcoplasmic.

Una din direcțiile principale de cercetare a vizat definirea ultrastructurală și localizarea unui nou tip de celulă interstițială – telocitul – în diferite țesuturi și organe: mezenter, miometru, vezică biliară, plex coroid, plămân, cord, etc. Principala mea contribuție a fost identificarea joncțiunilor atipice pe care telocitele le realizează atât între ele cât și cu celule rezidente în țesuturile respective [Gherghiceanu M, Popescu LM. Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. *J Cell Mol Med*. 2011;15(4):1005-11].

Studiul ultrastructural al telocitelor cardiace a condus la identificarea unor celule stem/progenitor cardiace în cordul murin adult, într-un spațiu limitat pericoronarian. Mai mult decât atât, au fost identificate contacte moleculare între telocite și celulele stem/progenitor cardiace ceea ce sugerează că telocitele pot fi celule stromale de suport pentru regenerarea cardiacă, proces de intensitate redusă [Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes - their junctions and functional implications. *Cell Tissue Res*. 2012;348(2):265-79].

Utilizarea celulelor induse stem pluripotente (iPSC) constituie un model experimental important pentru studiul patologiei genetice cardiace. Analiza ultrastructurală a iPSCs diferențiate în cardiomiocite a condus la identificare unor modificări specifice și a contribuit, alături de alte tehnici, la detalieri unor mecanisme patogenice în cardiomiopatia indusă de mutații pentru SCO2 sau PRKAG2.

O altă direcție de cercetare a fost legată de analiza veziculelor extracelulare ca produși celulari implicați în comunicarea intercelulară. Proiecte în colaborare sau derulate locat au condus la definirea unei clase noi de vezicule extracelulare – cargouri multiveziculare [Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *J Cell Mol Med*. 2014;18(10):1938-43].

O temă de cercetare abordată recent este modificarea barierei hematoencefalice în procesul de îmbătrânire. Tomografia electrono-microscopică a pus în evidență acumularea unor compuși de natură lipidică în membrana bazală a capilarelor din creier la șorecii bătrâni [Ceafalan LC, Fertig E, Georgescu TC, Popescu BO, Hinescu ME, Pahnke J, Gherghiceanu M. Age-related ultrastructural changes of the basement membrane in the mouse blood-brain barrier. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):819-827].

În calitate de autor principal, am publicat 19 articole originale și o recenzie, în reviste cu un factor de impact cumulativ de 93,492. Sunt coautor pentru alte 73 de articole WoS, articole originale în principal. Publicațiile din diferite reviste internaționale ISI au impact științific și au fost recunoscute, având peste 4.500 de citări în sistemul ISI Web of Science și un index Hirsch de 42 (WoS Core Collection).

Ca o recunoaștere importantă a activității mele, am primit premiul 'Victor Babeș' al Academiei Române în 2008 pentru cercetarea privind identitatea ultrastructurală a celulelor interstițiale.

În a doua secțiune se prezintă planuri de evoluție și dezvoltare a propriei cariere profesionale, științifice și academice, respectiv direcții de cercetare/predare/aplicații practice și moduri probabile de acțiune pentru punerea în practică a acestora.

Chiar dacă par divergente, toate direcțiile de cercetare abordate implică analiza componentelor celulare sau tisulare la nivel molecular. Noile specializări în microscopia electronică, așa cum sunt tomografia celulară sau crio-electrono-microscopia, pot fi utilizate cu succes pentru identificarea blocurilor constructive ale lumii vii și reevaluarea la nivel molecular a cunoștințelor „clasice” despre celule și țesuturi.

Patologia glomerulară continuă să fie unul din subiectele de interes al activității mele în laboratorul de Patologie Ultrastructurală și Bioimagică al Institutului Național de Patologie „Victor Babeș” din București pe care îl conduc din 2010. Nefropatologia este un domeniu de nișă în diagnosticul bolilor non-comunicabile. Bolile glomerulare cronice sunt cauze de deces prematur și morbiditate și au un impact major asupra costurilor asistenței medicale, mecanismele patogene nu sunt încă pe deplin cunoscute. De asemenea, îmbunătățirea tehnicilor de diagnostic și prognostic prezintă interes crescut pentru comunitatea științifică.

Identificarea unor markeri specifici pentru telocite (TC). Deși rolul compartimentului mezenchimal în homeostazia sau patologia tisulară este considerat din ce în ce mai important, contribuția relativă a subseturilor celulare la aceste procese rămâne puțin înțeleasă. Principala limitare este încă lipsa unor markeri specifici pentru a discrimina între diferite subseturi de celule interstițiale. TC, un tip de celule interstițiale, sunt esențial implicate în funcția inimii prin multiple interacțiuni cu progenitori, cardiomiocite sau alte celule cardiace, dar recunoașterea contribuției lor este limitată de lipsa unei identități moleculare. Ca o dezvoltare a cercetărilor anterioare, un proiect recent finanțat (PCE 2021) vizează studiul identității moleculare a TC în inimă. Folosind șoareci transgenici, exprimând reporteri fluorescenți sau Cre-recombinaze, și tehnici avansate de microscopie cum sunt microscopia corelativă optică-electronică, microscopia de super-rezoluție și metode de izolare vom analiza transcriptomul și proteomul TC pentru a găsi un marker specific.

O direcție nouă de cercetare vizează biologia structurală, determinarea structurii tridimensionale a moleculelor și analiza modului în care acestea interacționează pot oferi informații decisive pentru găsirea unor molecule cu utilitate terapeutică în numeroase patologii. Crio-electrono-microscopia (crio-EM) este o tehnică de avangardă, disponibilă în laboratorul pe care îl conduc, care permite obținerea unor modele moleculare cu rezoluție

subnanometrică. Un exemplu al utilității acestei direcții de cercetare este detaliere moleculară a proteinei spike a virusului SARS-Cov2 cu ajutorul crio-EM care permite estimarea potențialului de a suferi mutații patogene. Unul din proiectele aflate în desfășurarea în laborator vizează analiza structurală a unei proteine sintetice virale a virusului hepatitic B și a unor variante de virusuri gripale atenuate pentru vaccinuri.

Implicarea studenților doctoranzi în proiecte de cercetare finanțate în competiții naționale și internaționale poate conduce la obținerea unor rezultate de interes pentru comunitatea științifică și medicală.