

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



**Aspecte celulare și moleculare în diagnosticul, profilaxia și
tratamentul aterosclerozei și bolii coronariene**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

CANDIDAT:

Dr. Adelina Vlad, Conferențiar Universitar
Disciplina Fiziologie, Facultatea de Medicină
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2022

Lucrarea prezintă principalele realizări profesionale și academice ulterioare obținerii titlului de doctor în științe medicale (2005), și o schiță a proiectelor viitoare, pe care intenționez să le dezvolt alături de tineri și entuziaști cercetători în domeniul științelor medicale. Este structurată în patru secțiuni.

Contribuțiile științifice personale sunt rezumate în prima parte. Domeniul de cercetare abordat este cel al patologiei cardiovasculare: ateroscleroza și boala coronariană, aritmiile cardiace și terapii care vizează stimularea celulelor stem.

Mi-am început activitatea de cercetare ca doctorand la Institutul de Biochimie și Biologie Moleculară din cadrul Facultății de Medicină a Universității din Berna, Elveția, sub îndrumarea d-lui Prof. Angelo Azzi și a PD Dr. Jean-Marc Zingg. Proiectul doctoral și cercetările ulterioare realizate aici s-au concentrat asupra studiului potențialului protector al tocoferolului împotriva supraexpresiei scavenger receptorului CD36 în monocite/macrofage, indusă *in vitro* de diverși stimuli pro-aterogeni. Scavenger receptorul CD36 este responsabil pentru internalizarea lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) modificate, mai ales prin oxidare (oxLDL), și formarea celulelor spumoase, un proces cheie în constituirea plăcii de aterom. Studiul doctoral a demonstrat *in vitro* abilitatea alfa-tocoferolului de a preveni efectele proaterogene ale ritonavirului, un inhibitor al proteazei retrovirale utilizat pe termen lung în terapia sindromului imunodeficienței umane dobândite, prin reducerea semnificativă a nivelurilor proteice și mesageriale ale CD36 în monocite umane THP-1 și a internalizării oxLDL.

Cercetările ulterioare obținerii titlului de doctor în științe medicale au condus la identificarea unei noi căi de semnalizare a expresiei CD36 sub influența oxLDL, mediată de proteinkinaza B și receptorul nuclear PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), care a fost susceptibilă la efectele inhibitoare, anti-aterosclerotice, exercitate de alfa-tocoferol. Studiul doctoral a pus în evidență capacitatea alfa-tocoferolului de a readuce la normal activitatea sistemului proteolitic ubiquitină-proteazom, inhibată de ritonavir și responsabilă, în parte, pentru expresia crescută a CD36 în monocite THP-1. Investigații pe această linie au pus în evidență faptul că efectul stimulant al diverșilor derivați ai vitaminei E asupra proteazomului 20S este în bună măsură rezultatul unor acțiuni specifice, non-antioxidante, independente de proprietățile lor consacrate de scavengeri ai radicalilor liberi. La finalul stagiului în grupul de

cercetare condus de dl. Prof. Azzi, am participat la studiul activității de transport intracelular a proteinelor umane asociate tocoferolului (human tocopherol associated proteins, hTAPs).

În continuare, pe parcursul a doi ani de studii postdoctorale în cadrul Departamentului de Fiziologie al Facultății de Medicină, Universitatea din Berna, Elveția, am fost implicată în investigarea electrofiziologică a aritmiilor cardice prin reintrare. Am dezvoltat un sistem de evaluare a stabilității undei reintrante, pornind de la analiza unor parametri ai oscilațiilor duratei potențialului reintrant, rezultate prin propagarea cu viteze variabile a frontului undei în proximitatea propriei regiuni terminale. Reintrarea a fost indusă în inele de celule miocardice de șobolan realizate in vitro sau virtual, prin simulări computerizate.

În calitate de investigator principal al unui proiect finanțat de UEFISCDI (PN-II-RU-TE-2012-3-0463), am abordat o nouă temă de cercetare în cadrul bolilor cardiovasculare: preconditionarea anestezică a cordului și implicarea celulelor progenitoare endoteliale (CPE) în acest proces. Celulele progenitoare endoteliale (CPE) sunt un grup endogen de celule regenerative responsabile pentru integritatea și homeostazia vasculară. Administrarea intermitentă a sevofluranului a stimulat mobilizarea în circulație, recrutarea în zona ischemică, viabilitatea și proprietățile pro-angiogenice ale CPE, în modele experimentale (șobolani Wistar și culturi de CPE umane), dar și într-un studiu clinic realizat pe loturi de pacienți cu boală coronariană. Accelerarea regenerării endoteliilor vasculare post-angioplastie, cu efecte benefice în prevenirea restenozei intra-stent, stimularea refacerii tisulare în chirurgia cardiacă și non-cardiacă, precum și creșterea șanselor de supraviețuire și a capacităților funcționale a celulelor stem preconditionate prealabil transplantării lor în țesuturi ischemice sunt beneficii care ar putea rezulta în urma utilizării anestezicelor volatile. Rezultatele au fost premiate la conferințe naționale și internaționale, cea mai prestigioasă distincție fiind cea acordată de Federația Europeană a Societăților de Științe Fiziologice (FEPS, Bologna, 2019).

O altă temă abordată a fost cea a identificării de noi biomarkeri asociați lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), în principal microARN-uri, ca factori predictivi pentru evoluția bolii coronariene stabile și instabile. Rezultatele au fost premiate la o serie de manifestări științifice naționale de prestigiu.

A doua parte a lucrării este dedicată realizărilor mele academice. Din 1998 fac parte din colectivul Disciplinei Fiziologie din cadrul Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, unde sunt, în prezent, conferențiar universitar. Am o bogată

activitate didactică, concretizată în predarea cursurilor și a lucrărilor practice de fiziologie și fiziologie aplicată, elaborarea de materiale didactice, cărți și capitole din cărți. Am fost implicată în proiecte de cercetare naționale și internaționale. În calitate de autor principal, am publicat 10 lucrări științifice în reviste cotate ISI, cu un factor de impact cumulat de 41,23, iar pentru alte 11 sunt coautor. Împreună, publicațiile însumează 958 de citări în sistemul ISI Web of Science și au un index Hirsch de 14 (WoS Core Collection). În cea de-a treia secțiune, dedicată parcursului meu profesional, sunt prezentate stagiile, cursurile și competențele medicale și de cercetare dobândite după absolvire.

Ultima parte a lucrării prezintă direcții de evoluție și dezvoltare a propriei cariere științifice, academice și profesionale, și modalități de punerea în practică a acestora. Cercetările mele viitoare se vor concentra în principal pe continuarea studiilor inițiate în ultimii ani. Intenționez să investighez mecanismele moleculare care stau la baza efectelor sevofluranului asupra biologiei CPE, în principal intervenția în acest proces a miR-210, un microARN cheie în semnalizarea indusă de hipoxie, și a peptidelor natriuretice eliberate de miocard. Alte subiecte de interes sunt rolul beta-amiloidului 1-40 și a căii sale de reglare, BACE1-AS (antisense transcript of beta-secretase-1 gene) și ținta sa, BACE1-ARNm în procesul aterosclerotic, precum și studiul mecanismelor intricate ale patologiei oncologice și aterosclerozei, asociate cu nivelurile crescute ale oxLDL și supraexpresiei receptorului membranal CD36. Orientarea către activități de cercetare, îndrumarea și stimularea creativității tinerilor medici și a studenților medicinisti, alături de dezvoltarea și extinderea colaborării cu grupuri de cercetare la nivel local, național și internațional reprezintă priorități ale activității mele academice.