



# Institutul de Biologie și Patologie Celulară "Nicolae Simionescu" al Academiei Române



## Planul de cercetare al Institutului de Biologie și Patologie Celulară "Nicolae Simionescu" pentru anul 2021

### PROGRAM GENERAL:

Studii fundamentale și preclinice în domeniul bolilor sistemului cardiovascular;  
strategii terapeutice - celulare și moleculare - în perspectiva medicinei de precizie

Departamente/Laboratoare/Subprogram/Proiect

#### Departament: PROTEOMICĂ

**Subprogram 1. Implicarea alarminelor în procesul inflamator asociat bolilor cronice (non-comunicabile): ateroscleroza, diabet, cancer**

**Coordonator: Dr. Felicia Antohe, CS I**

**Proiect 1.1. Expresia alarminelor asociate cu plăcile aterosclerotice timpurii și/sau vulnerabile utilizabile ca biomarkeri moleculari în boala arterelor coronariene.**

*Obiective:*

- Evaluarea căilor de semnalizare în care sunt implicate alarminele identificate prin spectrometrie de masă folosind analize bioinformatică și de imunodectie.
- Validarea calitativă și cantitativă a biomarkerilor selecționați pentru utilizarea în clinică în vederea stratificării vulnerabilității leziunilor aterosclerotice.

**Proiect 1.2. Comunicarea dintre neutrofilele polimorfonucleare și monocite/macrofage în infarctul de miocard.**

*Obiective:*

- Identificarea prin spectrometrie de masă a mediatorilor solubili prezenți în secretomul neutrofilelor de tip N1 și N2 post infarct și efectul acestuia asupra polarizării macrofagelor.
- Investigarea abilității mediatorilor eliberați de neutrofile de a induce eferocitoza macrofagelor.
- Evaluarea efectelor blocării S100A8/A9 asupra proteomului miocardului murin infarctizat.

**Proiect 1.3. Stabilirea căilor de semnalizare activate în angiogeneză de către proteina HMGB1, cu efecte asupra expresiei genice și proteice a complexelor joncționale endoteliale.**

*Obiective:*

- Identificarea căilor de semnalizare sub/supra exprimate folosind analiza bioinformatică.
- Corelarea căilor de semnalizare a proteinelor joncționale endoteliale activate cu procesele celulare specifice angiogenezei.

*Colectiv:* Luminița Ivan, Elena Uyy, Raluca M. Boteanu, Viorel I. Șuică, Aurel Cerveanu-Hogaș, Bernea G. Elena

#### Departament: LIPIDOMICĂ

**Subprogram 2. Investigarea moleculelor și mecanismelor reglatoare ale metabolismului lipidic și a factorilor genetici și epigenetici în ateroscleroză și diabet**

**Coordonator Departament: Acad. Anca V. Sima.**

**a. Lab. Lipoproteine și Ateroscleroză, Coordonator: Dr. Camelia S. Stancu, CS I**

**b. Lab. Biologia Moleculară a Lipoproteinelor, Coordonator: Dr. Loredan S. Niculescu, CS II**

**Proiect 2.1. Analiza markerilor epigenetici în plasma și plăcile de aterom la pacienții cu stenoză carotidiană**

*Obiective:*

---

- Realizarea profilului microARN în plasmă și plăci de aterom de la pacienți cu stenoză carotidiană supuși operației de endarterectomie carotidiană; validarea microARN identificate și corelații funcționale cu tipul plăcii (fibroasă/lipidică) și cu evoluția pacienților după operație.

*Colectiv:* Teodora Barbălată, Oriana E. Moraru, Gabriela M. Sanda, Laura Toma, Camelia S. Stancu.

*Responsabil:* Loredan S. Niculescu, CS II

**Proiect 2.2. Dezvoltarea de nanofitozomi care conțin principii active din ghimbir (*Zingiber officinale*) cu biodisponibilitate crescută pentru utilizarea în terapia anti-oxidantă și anti-inflamatoare.**

*Obiectiv:* - Obținerea, caracterizarea nanofitozomilor cu un conținut optim de extract hidroalcoolic de ghimbir și evaluarea proprietăților anti-oxidante și anti-inflamatorii ale acestora *in vitro*.

*Colectiv:* Mariana Deleanu, Laura Toma, Gabriela M. Sanda, Loredan S. Niculescu.

*Responsabil:* Camelia S. Stancu, CS I

**Proiect 2.3. Studiul efectului glucozei oscilante asupra funcționalității și permeabilității celulelor endoteliale.**

*Obiectiv:*- Evaluarea efectului glucozei oscilante asupra permeabilității celulelor endoteliale prin măsurarea expresiei proteinelor implicate în transport; investigarea implicării receptorului SR-BI, a receptorului pentru proteine-AGE și caveolinei-1 în alterarea permeabilității endoteliale

*Colectiv:* Gabriela M. Sanda, Oriana Moraru, Camelia S. Stancu, Anca V. Sima

*Responsabil:* Laura Toma, CS III

## **Departament: GENOMICĂ, TRANSCRIPTOMICĂ ȘI TERAPII MOLECULARE**

**Laboratorul Farmacologie Moleculară și Celulară - Genomică Funcțională**

**Subprogram 3. Dezvoltarea de strategii terapeutice celulare și moleculare pentru ateroscleroză și diabet**

***Coordonator:* Dr. Adrian Manea, CS I**

**Proiect 3.1. Identificarea unor noi mecanisme moleculare dependente de ARN necodant implicate în modularea stresului oxidativ și inflamator în ateroscleroză**

*Obiective:*

- Stabilirea profilului de exprimare a miARN în țesuturi non-aterosclerotice și aterosclerotice umane și în ateroscleroza experimentală timpurie și avansată; studii *in vivo* pe șoareci ApoE<sup>-/-</sup>.

- Selectarea miARN-urilor asociate cu inflamația vasculară și stresul oxidativ în ateroscleroză prin analiza *in silico*; - Testarea capacității miARN-urilor selectate în atenuarea reacțiilor inflamatorii și de stres oxidativ în ateroscleroza experimentală (*in vitro* și *in vivo*).

*Colectiv:* Simona A. Manea, Mihaela L. Antonescu, Alexandra G. Lazăr, Ioana M. Fenyó, Monica Raicu, *Responsabil:* Adrian Manea, CS I

**Proiect 3.2. Investigarea rolului căii de semnalizare dependente de p300/CBP în modularea stresului oxidativ și inflamator și a fibrozei renale în nefropatia diabetică experimentală.**

*Obiective:*

- Determinarea nivelelor de exprimare genică/proteică și imunolocalizarea histon acetiltransferazelor (p300/CBP, HAT1) și a histonelor acetilate (H3K27ac, H3K9ac) în rinichii șoarecilor C57BL/6J non-diabetici și diabetici;

- Evaluarea potențialelor efecte benefice ale inhibării farmacologice a p300/CBP asupra stresului oxidativ, inflamației, remodelării vasculare și funcției renale în diabetul experimental; studii preclinice *in vivo*.

*Colectiv:* Alexandra G. Lazăr, Mihaela L. Antonescu, Adrian Manea.

*Responsabil:* Simona A. Manea, CS

**Proiect 3.3. Investigarea rolului proteinei S100A8/A9 în modularea fenotipului și funcției monocitelor/macrofagelor în infarctul miocardic: studii *in vitro* și *in vivo*.**

*Obiective:*

- Determinarea profilului transcriptomic asociat zonei de infarct miocardic – studii *in vivo*.

- Imunolocalizarea diferitelor populații de macrofage M1/M2 în zona de infarct miocardic.

- Evaluarea efectului inhibitorului S100A8/A9, ABR-238901, asupra markerilor de polarizare și funcției macrofagelor de tip M1 și M2 *in vitro* și *in vivo*.

*Colectiv:* Mihaela L. Antonescu, Alexandra G. Lazăr, Simona A. Manea.

---

**Laboratorul Reglare genică și terapii moleculare**

**Subprogram 3. Dezvoltarea de strategii terapeutice celulare și moleculare pentru ateroscleroză și diabet**

**Coordonator: Dr. Anca V. Gafencu, CS I**

**Proiect 3.4. Noi terapii celulare pentru diabetul de tip I.**

*Obiectiv:*- Determinarea proprietăților celulelor mezenchimale stromale transduse pentru a exprima molecule de inducere a apoptozei

*Colectiv:* Ana Vacaru, Mădălina Dumitrescu, Mădălina Fenyo, Violeta Trușcă

*Responsabil:* Dr. Anca V. Gafencu, CS I

**Proiect 3.5. Utilizarea unor noi agenți de transfecție non-virală pentru expresia apoE3 *in vivo***

*Obiectiv:* Evaluarea potențialului poliplexelor de a transfera gena apolipoproteinei E în modele animale de ateroscleroză

*Colectiv:* Mădălina Dumitrescu, Mădălina Fenyo. *Responsabil:* Dr. Violeta Trușcă, CS III

**Proiect 3.6. Noi strategii terapeutice utilizând celule încapsulate**

*Obiectiv:*- Determinarea potențialului anti-aterosclerotic al IL-10 secretat de celule încapsulate

*Colectiv:* Laura Moise, Mădălina Dumitrescu, Mădălina Fenyo, Violeta Trușcă

*Responsabil:* Dr. Anca V. Gafencu, CS I

**Proiect 3.5. Identificarea unor markeri tumorali endoteliali**

*Obiective:*

- Izolarea unor tipuri celulare din tumori și identificarea expresiei asociate
- Determinarea metilării unor promotori din celulele glioblastomului

*Colectiv:* Lavinia Tudor, Violeta Trușcă. *Responsabil:* Dr. Anca V. Gafencu, CS I

**Departament: BIOPATOLOGIA ȘI TERAPIA INFLAMAȚIEI**

**Subprogram 4. Patologia celulelor valvelor cardiace în diabet, mediatori implicați în inflamația post-infarct**

**Coordonator Departament: Dr. Ileana Mânduțeanu, CS I, m.c. Acad. Rom.**

**a. Lab. Bionanotehnologii medicale și farmaceutice, Coordonator: Dr. Manuela Călin, CS I**

**b. Lab. Inflamație, Coordonator: Dr. Elena Butoi, CS I**

**Proiect 4.1. Terapii țintite pentru boala valvei aortice în diabet**

*Obiective:*

- Dezvoltarea unor strategii pentru recrutarea și integrarea celulelor stem în leziunile valvulare.
- Dezvoltarea de modele tridimensionale pentru foița valvulară aortică în scop farmaceutic/inginerie tisulară.

- Studiul comparativ al fenotipului celulelor din bio-matricile 3D versus celule în cultură 2D în condiții normale și patologice (glucoza crescută, inflamație).

- Standardizarea bio-matricilor 3D dezvoltate pentru testare de medicamente anti-inflamatoare.

*Responsabil:* Elena Butoi, CS I

- Validarea preclinică a efectelor terapeutice ale nanoparticulelor purtătoare de siRNA/shRNA folosind modele animale.

*Responsabil:* Manuela Călin, CS I

*Colectiv:* Ileana Mânduțeanu, Manuela Călin, Elena Butoi, Răzvan Macarie, Letiția Ciortan, Mihaela Vădana, Sergiu Cecoltan, Andreea Mihăilă, Ariana Hudiță, Cristina A. Constantinescu, Geanina Voicu, Gabriela Mesca

**Proiect 4.2. Nanobioparticule inteligente concepute pentru vectorizarea compușilor bioactivi în terapia inflamației vasculare**

*Coordonator:* Manuela Călin, CS I

*Obiectiv:*- Investigarea preclinică a efectelor terapeutice ale nanoparticulelor încărcate cu polifenoli, ca vectori anti-inflamatori. *Responsabil:* Elena V. Fuior

*Colectiv:* Cristina A. Constantinescu, Geanina Voicu, Mariana Deleanu, Florentina Safciuc, Maria Anghelache, Marilena Misici.

**Proiect 4.3. Mimarea mecanismelor viului prin abordări ale chimiei supramoleculare în cinci dimensiuni, Coordonator:** Manuela Călin, CS I

*Obiective:* Evaluarea funcționalității unor scaffold-uri/hidrogeluri ca surrogate de țesut.

*Responsabil:* Mihaela Cărnăuță

*Colectiv:* Maria Anghelache, Cristina A. Constantinescu, Geanina Voicu, Elena Butoi.

**Proiect 4.4. Identificarea mediatorilor imuni implicați în comunicarea între PMN și macrofage care modulează balanța inflamație/reparatie post MI. Coordonator:** Elena Butoi, CS I

*Obiective:*

- Izolarea și caracterizarea PMN invadate în aria infarctată din inima șoarecilor cu infarct miocardic.
- Analiza in vitro și in vivo a efectelor și mecanismelor de acțiune ale inhibitorului de S100A9 (ABR-238901) asupra evoluției infarctului miocardic.

*Colectiv:* Letiția Ciortan, Mihaela Vadana, Răzvan Macarie, Ana M. Gan, Cecoltan Sergiu.

**Departament: PATOFIZIOLOGIE ȘI FARMACOLOGIE**

**Subprogram 5. Identificarea de potențiale ținte și strategii terapeutice în ateroscleroză și diabet**

**Coordonator:** Dr. Adriana Georgescu, CS I

**Proiect 5.1. Dezvoltarea de bionanotehnologii bazate pe veziculele extracelulare, aplicabile în diagnosticul precoce, prognosticul și terapia bolii aterosclerotice.**

*Obiective:*

- Obținerea și caracterizarea unui model animal de hipertrofie cardiacă și disfuncție vasculară pentru investigarea potențialului terapeutic al veziculelor extracelulare.

*Colectiv:* Alina Constantin, Karla Comarița, Alexandra Vîlcu, Anastasia Procopciuc, Miruna Nemez, Alexandru Filippi, Gabriela Tanko, Marilena Isachi, Emanuel Dragan, Adriana Georgescu, *Responsabil:* Nicoleta Alexandru, CS II

- Obținerea și caracterizarea veziculelor extracelulare derivate de la celulele stem mezenchimale din țesutul adipos subcutanat și măduva osoasă provenite de la hamsteri sănătoși.

*Colectiv:* Nicoleta Alexandru, Anastasia Procopciuc, Alexandra Vîlcu, Karla Comarița, Miruna Nemez, Alexandru Filippi, Gabriela Tanko, Marilena Isachi, Emanuel Dragan

*Responsabil:* Alina Constantin, CS III

- Investigarea potențialului terapeutic al veziculelor extracelulare într-un model experimental 'in vitro' de cardiomiocite hipertrofice.

*Colectiv:* Nicoleta Alexandru, Alina Constantin, Karla Comarița, Alexandra Vîlcu, Anastasia Procopciuc, Alexandru Filippi, Gabriela Tanko, Marilena Isachi.

*Responsabil:* Miruna Nemez, CS III

**Proiect 5.2. Terapii țintite pentru boala valvei aortice în diabet.**

*Obiectiv:*- Evaluarea efectelor terapiei cu celule stem asupra structurii și funcției valvei aortice într-un model de animal diabetic cu ateroscleroză accelerată.

*Colectiv:* Nicoleta Alexandru, Alina Constantin, Adriana Georgescu. *Responsabil:* Alexandru Filippi

**Proiect 5.3. Realizarea separării prin microdisecție a unor celule tumorale din probe umane și obținerea de material genetic din celule izolate în vederea analizei profilului mutațional al cancerului de pancreas din România (proiect în colaborare cu Institutul Clinic Fundeni, București).**

*Obiective:*

- Optimizarea procedurii de microdisecție cu laser și obținerea de secțiuni din probe tumorale pancreatice umane.

*Colectiv:* Alina Constantin, Anastasia Procopciuc, Miruna Nemez. *Responsabil:* Gabriela Tanko

- Rolul canalelor TRPM8 în răspunsul inflamator al celulelor cancerigene pancreatice umane.

*Colectiv:* Anastasia Procopciuc, Gabriela Tanko, Miruna Nemez. *Responsabil:* Alina Constantin

**Departament: MEDICINĂ REGENERATIVĂ**

## Laboratorul Biologia Celulelor Stem

### Subprogram 6. Celule stem adulte și terapia celulară în patologia cardiovasculară.

**Coordonator: Dr. Alexandrina Burlacu, CS I**

#### Proiect 6.1. Identificarea microRNA-urilor asociate cu îmbătrânirea cardiacă naturală.

*Obiective:*

- Evaluarea funcțională a miR-29, miR-9, miR-146b în fibroblaștii cardiaci în îmbătrânire.
- Evaluarea funcțională a locusului Dlk1 - Dio3 în procesul de îmbătrânire cardiacă.

*Colectiv:* Evelyn Rusu, Mihaela Lupan, Bogdan Preda. *Responsabil:* Alexandrina Burlacu, CS I

#### Proiect 6.2. Evaluarea transplantului cu celule stromale mezenchimale ca terapie alternativă pentru limitarea evoluției diabetului de tip 1.

*Obiective:*

- Determinarea efectului transplantului subcutan cu MSC asupra statusului glicemic la șoarecii NOD pre-diabetici și cu diabet instalat.
- Determinarea căii optime de livrare a MSC pentru concentrarea celulelor în pancreas;
- Evaluarea alterării proprietăților imunomodulatoare ale MSC prin cultivarea extensivă *in vitro*.

*Colectiv:* Carmen Neculachi, Mădălina Fenyo, Cătălina Marinescu, Ioana Leti, Mihaela Lupan, Evelyn Rusu. *Responsabil:* Mihai Bogdan Preda, CS III

#### Proiect 6.3. Determinarea efectului celulelor stromale mezenchimale în terapia infarctului de miocard

*Obiective:*

- Determinarea proprietăților funcționale ale MSC după pre-condiționarea *in vitro* cu TNF $\alpha$  și/sau IFN $\gamma$  urmată de analiza eficienței lor în terapia infarctului de miocard.
- Impactul transplantului combinat cu MSC și EPC asupra funcției miocardului post-infarct.

*Colectiv:* Ioana Leti, Carmen Neculachi, Cătălina Marinescu, Evelyn Rusu, Mihaela Lupan, Sînziana Popescu. *Responsabil:* Alexandrina Burlacu, CS I

## Laboratorul Inginerie celulară și tisulară

### Subprogram 6. Celule stem adulte și terapia celulară în patologie

**Coordonator: Dr. Irina Titorencu, CS II**

#### Proiect 7.1. Utilizarea terapiei celulare în repararea cutanată

- Generarea și caracterizarea unei linii imortalizate de ADSC (supraexprimarea telomerazei).

*Colectiv:* Ana M. Roșca, Gabriela Florea, Luminița Rădulescu. *Responsabil:* Mădălina Iacomî

- Evaluarea comparativă a capacității de diferențiere a MSC și ADSC către keratinocite.

*Colectiv:* Mădălina Iacomî, Gabriela Florea, Luminița Rădulescu, Irina Titorencu.

*Responsabil:* Ana Maria Roșca, CS III

- Inițierea culturilor organotipice cutanate utilizând substituenți de matrice extracelulară și celule stem mezenchimale (MSC/ADSC).

*Colectiv:* Ana Maria Roșca, Madalina Iacomî, Gabriela Florea. *Responsabil:* Irina Titorencu, CS II

- Testarea în condiții normale și hiperglicemice a efectului factorilor responsabili de procesul de reepitelizare utilizând modelul organotipic cutanat de vindecare a rănilor

*Colectiv:* Ana M. Rosca, Mădălina Iacomî, Gabriela Florea, Irina Titorencu. *Responsabil:* Raluca Țuțuianu.

- Izolarea și caracterizarea miofibroblaștilor izolați din țesut dermic cicatricial (cicatrici hipertrofice)

*Colectiv:* Raluca Țuțuianu, Mădălina Iacomî, Ana M. Roșca, Vasile Prună, *Responsabil:* Gabriela Florea

- Obținerea unui hidrogel pe bază de fibrină cu nanoparticule de Ag și exozomi și evaluarea proprietăților reparatorii ale acestui construct asupra celulelor epiteliale (*studii in vitro*).

*Colectiv:* Raluca Tuțuianu, Mădălina Iacomî, Ana Maria Roșca, Gabriela Florea, Irina Titorencu  
*Responsabil:* Vasile Prună

**Director,**

**Acad. Maya SIMIONESCU**