

De la descoperiri fundamentale privind biologia inflamației la noi mecanisme moleculare și perspective terapeutice*

Acad. Ileana Mânduțeanu

Doamnelor și domnilor academicieni,
Distinși invitați,
Onorată audiență,

Sunt deosebit de onorată să particip cu o alocuțiune la Sesiunea omagială „George Emil Palade – 50 de ani de la decernarea Premiului Nobel; tradiție și continuitate”.

În discursul său de la banchetul Nobel din 1974(1) profesorul Palade spunea: „În domeniul lărgit al științelor vieții, *Biologia Celulară este un domeniu renăscut... În sfârșit înțelegem în termeni generali cum e organizată o celulă. Aceste noi cunoștințe au început deja să fie folosite în mod adecvat în înțelegerea funcției anormale a celulelor. Multe dintre problemele medicale majore ale zilelor noastre sunt boli degenerative care pot fi determinate de disfuncționalități ale mecanismelor de reglare a activităților celulare. Biologia celulară, în sfârșit, face posibil un vis vechi de un secol: acela al analizei bolilor la nivel celular, primul pas către controlul lor final*”.

Biologia celulară a devenit, într-adevăr, un domeniu esențial pentru înțelegerea funcționării și disfuncționii celulelor. Aceste cunoștințe au deschis drumul pentru analiza bolilor la nivel celular, ceea ce duce la dezvoltarea de terapii. Astăzi, sărbătorim realizările profesorului Palade, dar și progresul din ultimele cinci decenii în înțelegerea funcției și disfuncției celulare și a mecanismelor prin care acestea contribuie la boli și la dezvoltarea

de terapii. Voi prezenta în continuare descoperirea sa în biologia celulară a inflamației, impactul acesteia asupra cercetării ulterioare și cum a contribuit la dezvoltarea unor noi strategii terapeutice și medicamente pentru controlul bolilor inflamatorii.

Descoperirea leziunii esențiale în inflamații

Profesorul Palade a făcut cercetările asupra inflamației împreună cu patologul Guido Majno, american de origine italiană, profesor la Universitatea Massachusetts, la Institutul Rockefeller, Institut pe care profesorul Palade îl numea „Leagănul American al Biologiei Celulare”. În 1958, profesorii Palade și Majno au început cercetările asupra inflamației acute și permeabilității vasculare, domeniu în care cunoștințele au evoluat semnificativ de la descoperirea semnelor cardinale ale inflamației de către Celsus în anul 1 e.n., la evidențierea asocierii permeabilității vasculare crescute cu inflamația acută făcută de Iulius Conheim în 1873 până la descoperirea histaminei în 1910 de către Henry Dale, care a demonstrat rolul acesteia în creșterea permeabilității vasculare, un concept confirmat și de cercetările ulterioare ale savantului Thomas Lewis în 1917. S-au mai descoperit și alți mediatori ai inflamației, dar nu se cunoșteau mecanismele lor de acțiune. Întrebările pe care și le-au pus profesorii Majno și Palade în studiile lor erau: care este mecanismul de acțiune al histaminei și care

*Alocuțiune susținută la Sesiunea omagială „George E. Palade – 50 de ani de la decernarea Premiului Nobel; tradiție și continuitate” (5 decembrie 2024, Aula Academiei Române)

este zona vasculară afectată de histamină. S-au gândit că pentru a răspunde la aceste întrebări, sigur microscopia electronică îi va ajuta.

Profesorul Palade descrie astfel cercetările (2): „Cu Guido Majno am făcut cercetări asupra inflamației, încă de la începutul deceniului 6, precizând în ce consta acțiunea nocivă a histaminei și serotoninei asupra endoteliului vascular, care este leziunea esențială în inflamații și anume separarea celulelor endoteliale din venulele capilare. Și aceste lucrări i-au stimulat pe alții, în America, Europa, Japonia să continue acest subiect”. Această descoperire a avut un impact major asupra cunoașterii în biologia celulară a inflamației. Ea confirmă la nivel celular observațiile anterioare privind permeabilitatea vasculară în inflamație, validează rolul joncțiunilor interendoteliale și introduce conceptul de heterogenitate a endoteliului, reprezentând un progres semnificativ în înțelegerea mecanismelor deschiderii spațiilor inter-endoteliale. Rezultatele au fost publicate în „Journal of Cell Biology”, (3,4) revistă în care profesorul Palade a fost editor încă de la înființare. Colaborarea cu Palade a avut un impact esențial și asupra carierei profesorului Majno, inspirându-l să se dedice studiului inflamației și să dezvolte o

carieră remarcabilă. A fost profesor asociat la Harvard și șef al Departamentelor de Patologie din Geneva și Massachusetts, și a avut contribuții fundamentale în patologie cardiovasculară și educație. Profesorul Majno a fost un mentor de excepție, continuând, la fel ca și mentorul lui, profesorul Palade să transmită tinerilor dragostea pentru patologie ca studiul mecanismelor celulare ale bolilor.

Contribuția „Trioului Românesc” la evoluția domeniului „Leziunii esențiale inflamații”.

„Trioul Românesc”, cum erau numiți la Rockefeller Nicolae Simionescu, George Palade și Maya Simionescu, a contribuit esențial la evoluția domeniului.

Au realizat studii fundamentale asupra joncțiunilor celulei endoteliale la Universitatea Rockefeller, la Universitatea Yale și apoi la Institutul de Biologie și Patologie Celulară „Nicolae Simionescu” (IBPC). Au caracterizat în detaliu organizarea joncțiunilor în diferite segmente ale microvasculaturii (4), au evidențiat proprietățile de permeabilitate ale diferitelor regiuni



Figura 1 Nicolae Simionescu, George Palade și Maya Simionescu - „Trioul românesc” la Universitatea Rockefeller



Figura 2 Inaugurarea la 3 septembrie 1979 a Institutului de Biologie și Patologie Celulară

ale vasculaturii (5) și au demonstrat existența de microdomenii cu compoziție chimică diferențiată în membrana celulei endoteliale, zone care pot reprezenta arii cu proprietăți de permeabilitate selectivă (7; 8). Studiile realizate sunt lucrări fundamentale pentru biologia celulei endoteliale.

Conceperea Institutului de Biologie și Patologie Celulară

În perioada 1971–1979 a fost conceput Institutul de Biologie și Patologie Celulară, ceea ce a fost posibil datorită oportunității extraordinare oferite profesorilor Nicolae și Maya Simionescu de perioada petrecută la Institutul Rockefeller și de colaborarea cu profesorul Palade. Ideea a apărut în mintea profesorului Nicolae Simionescu, la doar 13 zile după ce ajunsese la Universitatea Rockefeller. În jurnalul său, el scria despre dorința de a crea o atmosferă autentică de cercetare, departe de sistemele false și artificiale. Împreună cu doamna Maya Simionescu, a conceput un centru modern de biologie celulară, iar, după o perioadă intensă de planificare și coordonare, visul a devenit realitate: pe 3 septembrie 1979 a fost inaugurat Institutul de Biologie și Patologie Celulară. La eveniment au fost prezenți doi laureați ai Premiului Nobel,

profesorul Palade și profesorul De Duve, precum și viitorul laureat, profesorul Günter Blobel, alături de numeroase personalități din domeniul biologiei celulare.

Începând din 1979, călătoria noastră în Țara Științei și Lumea Celulelor, cum îi place doamnei Maya Simionescu să spună, a fost ghidată de un plan bine pus la punct încă de la conceperea Institutului, de către membrii fondatori, Nicolae Simionescu și Maya Simionescu. Planul detalia activitățile institutului, inclusiv cercetarea, învățământul și formarea de specialiști. Erau specificate tipurile de cercetări care urmau să fie realizate, precum studiile asupra mecanismelor fundamentale ale celulelor, îmbolnăvirii și reparării acestora, biologia celulară normală, patologia celulară experimentală și farmacologia celulară, toate cu legături clare cu patologia umană.

Etape importante în avansul cunoașterii în domeniul „Leziunii esențiale în inflamație”

Istoria evoluției domeniului (9) deschis de profesorul Palade include și izolarea și cultivarea celulelor endoteliale, un pas esențial pentru înțelegerea mecanismelor biologice. Un studiu fundamental din 1973, realizat de Jaffe

și Nachman (10), descrie izolarea, cultivarea și caracterizarea celulelor endoteliale din venele ombilicale, identificându-le prin corpusculii specifici descoperiți de Palade și Weibel în 1964. Alte studii importante au abordat rolul citoscheletului celular și al unor molecule esențiale în formarea joncțiunilor interendoteliale. În 1992, Dejana și colaboratorii (11) au descoperit caderina endotelial-vasculară, crucială pentru funcția joncțiunilor inter-endoteliale. Teoria acceptată azi privind permeabilitatea vasculară și inflamația (13) subliniază importanța barierei vasculare pentru menținerea homeostaziei tisulare. Structura acestei bariere include joncțiunile strânse și aderente dintre celulele endoteliale, glicocalixul, membrana bazală și alte componente celulare ale peretelui vascular. Numărul și organizarea joncțiunilor variază în funcție de nevoile organelor și țesuturilor. În condiții patologice, bariera vasculară se dezorganizează, fenomen observat în boli precum infarctul, accidentul vascular cerebral, cancerul, retinopatia, accidentul vascular cerebral, cancerul, retinopatia, hipertensiunea pulmonară și bolile neurodegenerative. Această dezorganizare permite extravazarea plasmelor în țesuturi, ceea ce duce la edem și leziuni tisulare. În mod normal, permeabilitatea vasculară este strict controlată prin mecanisme active pentru a menține starea de echilibru iar stabilitatea barierei endoteliale este asigurată de joncțiunile strânse și ocludente. Moleculele implicate în aceste structuri continuă să fie caracterizate. În inflamație, bariera endotelială se deschide din cauza agenților lezanți, iar caderina vasculară poate fi degradată sau internalizată, ceea ce dezorganizează joncțiunea.

Terapii pentru permeabilitatea vasculară crescută

Permeabilitatea vasculară crescută este o trăsătură a multor boli dar încă nu există un tratament pentru restabilirea barierei endoteliale specific fiecărei boli (13). Terapia actuală vizează controlul răspunsurilor patologice, menținând însă funcția fiziologică. Tipuri de tratamente includ medicamente anti-inflamatoare, cum ar fi cortico-steroidii care pot reduce inflamația dar prezintă riscuri deoarece pot afecta alte procese biologice sau tratamente noi pentru stabilizarea joncțiunilor endoteliale (14).

Întrebări deschise în cercetările asupra „leziunii esențiale în inflamații”

Deși cercetările asupra „leziunii esențiale în inflamații” au avansat semnificativ în ultimele cinci decenii, ele au generat și numeroase întrebări deschise. Acestea se concentrează pe:

(I) mecanismele permeabilității endoteliale în inflamație și reglarea lor în organism;

(II) mecanismele specifice implicate în reglarea funcției barierei endoteliale în diferite organe și segmente vasculare,

(III) mecanismele specifice ale alterării permeabilității în context patologic;

(IV) dezvoltare de strategii eficiente de prevenție a extravazării și a efectelor asociate;

(V) rolul neutrofilelor în formarea edemului și

(VI) dezvoltare de strategii optimizate de livrare de medicamente prin deschiderea controlată a barierei endoteliale.

Multe întrebări persistă, iar sigur în viitor se va răspunde acestor provocări.

Mentorii noștri – profesorul Nicolae Simionescu și Maya Simionescu, fondatorii unei Comunități științifice de excelență

În perioada 1982–1989, profesorii Maya Simionescu și Nicolae Simionescu au organizat la Institutul de Biologie și Patologie Celulară „Nicolae Simionescu” evenimente unice și anume sesiuni științifice româno-americane cu participarea profesorului Palade. La aceste evenimente științifice de prestigiu, dedicate biologiei celulare, au participat și alte personalități de renume în domeniu, printre care și profesorul Majno.



Figura 3 Profesorul Guido Majno și Profesorul George Palade participând în 25 august 1983 la o Sesiune științifică româno-americană, la Institutul de Biologie și Patologie Celulară



Figura 4 Doamna academician Maya Simionescu și domnul doctor Vlad Toma la decernarea primei Burse „Nicolae și Maya Simionescu”, în 13 octombrie 2022, la Academia Română.

Au fost conferințe deosebite, iar prezența profesorului Palade a fost o adevărată onoare. Vizita laboratoare, discuta cu cercetătorii despre proiectele lor și avea o răbdare extraordinară să asculte și să ofere clarificări. Profesorul Palade ne-a impresionat prin respectul profund pentru știință, dar și pentru limba română și istoria României, relatările sale despre trecut fiind deosebit de valoroase și impresionante.

Pasiunea pentru știință și arta de a dăruia au stat la baza realizărilor remarcabile ale mentorilor noștri, Nicolae Simionescu și Maya Simionescu, pe parcursul a 35 de ani de colaborare și a 27 de ani de când doamna Maya Simionescu conduce cu succes IBPC „Nicolae Simionescu.”

Mentorii noștri au fondat un institut care a devenit: o **școală** – un centru de formare pentru tineri, o casă – locul unde am devenit o familie științifică, o familie, în care cercetarea reprezintă un mod de viață. Au format peste patru generații de cercetători de succes, care continuă tradiția excelenței morale și științifice la standardele înalte „Simionescu”. Sprijinul necondiționat oferit tinerilor cercetători, considerați de doamna Maya „prezentul și viitorul științei adevărate,” a dus la

crearea Bursei „Nicolae și Maya Simionescu” în 2022.

Această bursă, susținută financiar de doamna Maya, stimulează performanța în cercetarea biomedicală și se acordă anual prin competiție. Ediția a III-a (2024) a fost lansată pe 19 noiembrie, de ziua profesorului Palade, iar câștigătorul a fost anunțat pe 23 februarie, ziua de naștere a doamnei Maya Simionescu, simbolizând tradiția și continuitatea.

Vă mulțumesc!

Bibliografie

1. George E. Palade – *Banquet speech*. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2024. Sun. 22 Dec 2024 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1974/palade/speech/>
2. Radu Iftimovici, *George Emil Palade, primul român laureat al Premiului Nobel*
3. G. Majno, G. E. Palade. *STUDIES ON INFLAMMATION : I. The Effect of Histamine and Serotonin on Vascular Permeability: An Electron Microscopic Study*. *J Biophys and Biochem Cytol* (1961) 11 (3): 571–605.
4. G. Majno, G. E. Palade, Gutta I. Schoeffl. *STUDIES ON INFLAMMATION : II. The Site of Action of Histamine and Serotonin along the Vascular Tree: A Topographic Study*. *J Biophys and Biochem Cytol* (1961) 11 (3): 607–626.

5. Simionescu M, Simionescu N, Palade GE. 1975a. *Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. The microvasculature*. J. Cell Biol. 67:863–85
6. Simionescu M, Simionescu N, Palade GE. 1976. *Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. Arteries and veins*. J. Cell Biol. 68:705–23
7. Simionescu M, Simionescu N, Silbert JE, Palade GE. 1981a. *Differentiated microdomains on the luminal surface of the capillary endothelium. II. Partial characterization of their anionic sites*. J. Cell Biol. 90:614–21
8. Simionescu M, Simionescu N, Palade GE. 1982. *Differentiated microdomains on the luminal surface of capillary endothelium: distribution of lectin receptors*. J. Cell Biol. 94:406–13.
9. Cristhian D. Ochoa1,3 and Troy Stevens. *Studies on the cell biology of interendothelial cell gaps*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302: L275–L286, 2012.
10. E A Jaffe, R L Nachman, C G Becker, C R Minick/Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria./J Clin Invest.. 1973 Nov;52(11):2745-56.
11. Me-G Lampugnani, Me Resnati, M Raiteri, R Pigott, A Pisacane, G Houen, LP Ruco, E Dejana. *A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell-cell contacts*/The Journal of cell biology 118 (6), 1511-1522, 1992
12. C Heltianu, M Simionescu, N Simionescu. *Histamine receptors of the microvascular endothelium revealed in situ with a histamine-ferritin conjugate: characteristic high-affinity binding sites in venules*. J Cell Biol. 1982 May;93(2):357-64. doi: 10.1083/jcb.93.2.35
13. Lena Claesson-Welsh, Elisabetta Dejana, Donald M. McDonald et al. *Permeability of the endothelial barrier: identifying and reconciling controversies*. Trends Mol Med. 2021 April ; 27(4): 314–331.doi:10.1016/j.molmed.2020.11.006.
14. Hellmut G. Augustin1, Gou Young Kohn et al. *A systems view of the vascular endothelium in health and disease*. Cell 187, September 5, 2024
15. Claesson-Welsh, Lena, McDonald, Donald M et al. *Report from the 2023 workshop on endothelial permeability, edema and inflammation. Nature cardiovascular research*. Volume 2 | December 2023 | 1120–1124 | 1124