



ACADEMIA ROMÂNĂ
SCOSAAR

Anexa nr.6

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

**TITLUL: COMUNICAREA CELULARĂ ȘI MOLECULARĂ ÎNTRE
CELULELE VASCULARE ȘI IMUNE ÎN PATOLOGIA
CARDIOVASCULARĂ**

Domeniul de abilitare: **Biologie**

Autor: Elena Butoi

Teza de Abilitare *“Comunicarea celulară și moleculară între celulele vasculare și imune în patologia cardiovasculară”* sintetizează rezultatele științifice obținute în domeniul biologiei celulare și moleculare a sistemului cardiovascular, de către Dr. Elena Butoi, în perioada ulterioară obținerii titlului de doctor în biologie celulară în martie 2008 și, de asemenea, prezintă principalele realizări profesionale și planul de evoluție a carierei profesionale, științifice și academice ale autoarei.

Lucrarea este redactată în limba engleză și cuprinde trei secțiuni.

Secțiunea I - “Realizări științifice, profesionale și academice” este organizată în 2 părți: I.A și I.B. Partea I.A descrie principalele realizări științifice și este organizată în trei capitole, iar partea I.B rezumă realizările profesionale și academice ale Dr. Elena Butoi.

Secțiunea a II-a – „Planurile de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale” prezintă intențiile pentru dezvoltarea viitoare a carierei academice, profesionale și științifice.

Secțiunea a III-a – „Indicatii bibliografice” include lista de referințe care susțin datele prezentate în teza de abilitare.

Rezultatele științifice reprezentative sunt incluse în Partea I.A „Realizări științifice” și conțin studii ale proceselor celulare și moleculare asociate patologiilor cardiovasculare: ateroscleroza, calcificarea valvei aortice și infarctul miocardic, în condiții normo- sau hiperglicemice (concentrații normale sau crescute de glucoză).

Importanța studiilor abordate reiese din date relevante care arată că bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate în lume, cu un impact major la scară individuală, societală și economică. Peste 60 de milioane de persoane din UE au BCV, iar tratamentul necesită un cost de 210 miliarde EUR anual (<https://mepheartgroup.eu/>). În plus, diabetul zaharat a devenit cea mai mare amenințare la adresa sănătății și a economiei globale, cu numărul de pacienți în continuă creștere [1]. Persoanele care trăiesc cu diabet zaharat de tip 2 au un risc de două ori mai mare de a dezvolta și de a muri din cauza BCV (atac de cord, accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă) decât persoanele care nu au diabet.

Teza descrie trei direcții de cercetare și anume: Capitolul 1. „Fenotipul proinflamator al celulelor vasculare și imune indus de concentrația crescută de glucoză sau citokine inflamatorii asociate patologiei cardiovasculare”, Capitolul 2. „Molecule și căi de semnalizare modulate prin comunicarea celulelor vasculare cu celulele sistemului imunitar” și Capitolul 3. „Studii asupra moleculelor și mecanismelor de calcificare ale valvei aortice folosind modele 3D care asigură comunicarea între celulele valvulare”.

Majoritatea rezultatelor prezentate sunt din lucrări la care sunt autorul principal (primul, corespondent sau ultimul autor), iar lucrările respective sunt menționate la începutul fiecărui capitol de cercetare. Principalele rezultate originale ale tezei pot fi sintetizate după cum urmează: i) concentrația crescută de glucoză (HG) induce expresia fractalkinei și MCP-1 în celulele musculare netede umane (CMN), având ca efect funcțional creșterea aderenței monocitelor la CMN în condiții statice și dinamice; ii) Nivelurile crescute de fractalkină și MCP-1 în CMN sunt dependente de stresul oxidativ indus de HG care declanșează calea de semnalizare a MAPKs și activează factorii de transcripție NF-kB și AP-1; iii) În monocite, nivelurile de HG cresc în mod semnificativ expresia rezistenței printr-un mecanism care implică MAPK și factorul de transcripție NF-kB; iv) Analiza funcțională a promotorului genei fractalkinei în CMN aortice umane a evidențiat că factorii de transcripție STAT1, STAT3 și NF-kB sunt implicați în reglarea ascendentă a fractalkinei în CMN activate de IFN γ ; v) Neutrofilele N1 - inflamatorii și N2 - antiinflamatorii prezintă profiluri transcriptomice și funcționalitate distincte, neutrofilele N1 prezentând expresie crescută a

moleculilor inflamatorii, a stresului oxidativ, precum și răspuns chemotactic crescut, comparativ cu N2; vi) Blocarea farmacologică a S100A9 atenuază funcția neutrofilelor proinflamatoare N1, promovând alarmina ca o țintă nouă pentru intervenția terapeutică în bolile inflamatorii; vii) comunicarea între CMN și monocite sau monocitele activate de LPS induce moleculele inflamatorii și de remodelare a matricei: TNF α , IL-1 β , IL-6, rezistină, CX3CR1 și MMP-uri; viii) Modularea expresiei TNF α , CX3CR1 și MMP-9 de dialogul dintre CMN-monocite este dependentă de axa fractalkină-CX3CR1, subliniind rolul fractalkinei și al receptorului său în progresia plăcii aterosclerotice vulnerabile; ix) modelele 3D bazate pe gelatină sau matrice extracelulară cardiacă nativă, cu celule valvulare umane sunt sisteme adecvate pentru investigarea modificărilor fenotipice ale celulelor valvulare interstițiale (VIC), ca urmare atât a comunicării cu celulele endoteliale valvulare (VEC), cât și a expunerii la stimuli patologici. x) Expunerea modelelor 3D la niveluri ridicate de glucoză a indus activarea dependentă de endotelina și transformarea EndMT a VEC, a crescut moleculele osteogene în VIC și formarea depozitelor de calciu, prin activarea căilor de semnalizare TGF- β și BMP-2, explicând parțial, riscul crescut de boală degenerativă a valvei aortice și calcifiere găsit la pacienții diabetici; xi) hormonul paratiroidian interferează cu calcificarea valvei cardiace, inducând disfuncția VEC, care apoi declanșează tranziția VIC către un fenotip osteogen.

O parte din rezultate au fost obținute în colaborare cu clinicieni și grupuri de cercetare din România și din străinătate în cadrul unor proiecte de colaborare sau de cercetare câștigate în parteneriat. Rezultatele obținute după terminarea doctoratului au fost publicate în reviste științifice indexate ISI cu factor de impact (30 articole) precum Biochim Biophys Acta – Molecular cell research, Arterioscler Thromb Vasc Biol., Cell and Tissue Research, FEBS J, J Cell Biochem., J Cell Mol Med, Nat Commun., Front. Immunol., etc. De asemenea, am publicat 2 capitole de carte la edituri prestigioase (Springer, Research Signpost), iar 3 aplicații de patent au fost depuse și sunt în evaluare la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci (OSIM).

Vizibilitatea cercetării științifice este dovedită de numărul de citări (WoS:1005, Scopus:1140, Google Scholar:1585), iar indicele Hirsh, $h = 21$ (WoS); 22 (Scopus); 26 (Google Scholar).

O confirmare a activității profesionale desfășurate după obținerea titlului de doctor o reprezintă numărul de proiecte naționale și internaționale în care am fost implicată în calitate de director de proiect (4 granturi naționale) sau expert (2 granturi naționale și 1 grant internațional). De asemenea, am primit 5 premii printre care menționez premiul "Nicolae Simionescu" al Academiei Române, secția Biologie pentru seria de lucrări publicate în domeniul folosirii nanoterapiilor țintite în inflamație (2015), premiul "Constantin Velican" al Societății Române de Biologie Celulară (2012) și premiul de cercetare „*Pentru femile din știință*” oferit de L'Oreal – UNESCO Romania (2011).

În prezent, coordonez laboratorul "Inflamație" din cadrul Institutului de Biologie și Patologie Celulară "N. Simionescu" și sunt membru al Consiliului Științific al institutului.

Cea de-a doua secțiune a tezei este dedicată perspectivelor de dezvoltare științifică, profesională și academică în raport cu stadiul actual al cunoașterii și experiența profesională dobândită, fiind propuse o serie de acțiuni clare pentru atingerea obiectivelor. Proiectele pe care le am în vedere pentru perioada următoare din punct de vedere al activității științifice își propun să investigheze în profunzime: i) impactul neutrofilelor asupra activării fibroblastelor și fibrozei cardiace; ii) funcția fibroblastelor activate, oferind perspective asupra mecanismelor moleculare ale fibrozei cardiace, precum și iii) dezvoltarea unei abordări terapeutice noi pentru tratamentul complicațiilor asociate diabetului zaharat, folosind o proteină LAV-BPIFB4 asociată longevității recent descoperită pentru a îmbunătăți răspunsul imun al pacientii diabetici. Pentru îndeplinirea acestor deziderate științifice, topicurile menționate au fost incluse în aplicații de proiecte depuse la

PNRR sau ERA4Health în colaborare cu grupuri de cercetare din țară și din străinătate, atât pentru obținerea de fonduri necesare implementării acestor obiective, cât și pentru recrutarea de tineri absolvenți pentru a-mi construi o carieră în cercetarea științifică. Prin urmare, intenționez să continui și să consolidez activitățile de mentorat în calitate de conducător de doctorat, să ghidez doctoranzii ca să-si îmbunătățească permanent cunoștințele să-i ajut și să-i încurajez să-și dezvolte ideile pentru a deveni cercetători independenți care să contribuie la avansarea științei.