

Rezumatul tezei de abilitare

TERAPII CU CELULE STEM PENTRU REGENERAREA MUSCULARA ISCHEMICA

Teza de abilitare "Terapii cu celule stem pentru regenerare musculară ischemică" reflectă activitatea autorului, realizată între 2006 și 2016, împreună cu perspectiva pentru evoluția și dezvoltarea carierei profesionale, științifice și academice, căile de cercetare, obiective și aplicații practice.

Prima secțiune a tezei detaliază contribuțiile originale obținute până în prezent în domeniul biologiei celulelor stem și terapiilor cu celule de regenerare.

Alexandrina Burlacu a efectuat studii pe trei direcții principale în acest domeniu:

1. Efectele agenților de demetilare a ADN-ului asupra multipotenței celulelor stem;
2. Caracterizarea diferitelor populații de celule stem și potențialul lor de regenerare tisulară prin terapie celulară;
3. Terapii de regenerare a mușchiului ischemic folosind celule stem adulte.

Primul capitol descrie studiile efectuate pentru a induce diferențierea celulelor stem adulte în cardiomiocite, bazate pe capacitatea agentului de demetilare 5-azacitidina de a elimina inactivarea unor loci de determinare transcripțional inactivi, și de a permite inducerea diferențierii celulei stem în mai multe fenotipuri celulare. Aceste rezultate au fost publicate în 4 articole (Arch Physio Biochem 2006, Eur J Cell Biol 2008, Ann Rom Soc Cell Biol 2010, Stem Cells Dev 2011) și, în principal, ele arată că: (i) MSC își mențin multipotența după un prim impuls cu 5-azacitidină; (ii) pulsuri suplimentare cu 5-azacitidina conduc la un potențial de diferențiere restricționată a MSC, cu o creștere concomitentă a capacității lor de a suferi diferențiere condrogenică; (iii) 5-azacitidina promovează expresia proteinelor și genelor specific musculare în MSC, însă acest lucru nu este suficient pentru diferențierea lor în CMC; (iv) 5-azacitidina favorizează diferențierea miogenică a MSC într-o perioadă relativ scurtă de timp.

Cel de-al doilea capitol descrie studiile care s-au axat pe celulele stem embrionare, fetale și adulte și oferă perspective asupra unor aspecte practice privind derivarea, purificarea și diferențierea lor. Rezultatele au fost publicate în 4 manuscrise (Biotechnol Appl Biochem 2010, Cell Tissue 2013, Rom Analele Soc Cell Biol 2015, J Țesuturi Eng Regen Med 2016). Pe scurt, datele arată că: (i) MSC cu abilități multipotente reprezintă o sursă valoroasă de celule stem pentru medicina regenerativă și pot fi derivate cu succes din măduva osoasă de șoarece, fără a-și pierde multipotența; (ii) agregarea 3D a MSC induce schimbări cu impact asupra rezistenței și comportamentului lor post-transplant, dar nu afectează multipotența lor; (iii) o populație de celule progenitoare poate fi obținută din măduva osoasă prin simpla exploatare a proprietăților fizice ale acestor celule; (iv) celulele progenitoare endoteliale (EPC) secretă VEGF-A și SDF-1, care au funcții parțial suprapuse, prin urmare lipsa oricăruia din mediul condiționat de EPC poate fi compensată de prezența celuilalt, astfel încât efectele globale angiogenice rămân neschimbate.

Cel de-al treilea capitol se concentrează asupra mecanismelor de moarte celulară a CMC după un infarct de miocard, asupra mecanismelor de grefare a MSC în țesuturile afectate de ischemie după transplant, precum și asupra efectului paracrin al MSC asupra regenerării musculare ischemice. Rezultatele au fost publicate în 7 manuscrise (Comp Med 2010, Ann Rom Soc Cell Biol 2010, Stem Cells Dev 2013, Cell Biol Int 2012, Stem Cells 2014, Biochem. Biophys. Res. Commun 2015, Biomaterials 2015, J Tissue Eng Regen Med 2016), un editorial (Curr Stem Cell Res Ther. 2013) și un brevet (A / 00845-2013). Pe scurt, datele arată că: (i) oxidanții exogeni au un rol important în finalizarea procesului de apoptoză asociată cu ischemia-reperfuzia miocardică; (ii) Stimularea MSC cu FGF-2 înainte de transplant poate facilita accesul acestora printre celulele miocardice și poate crește cuplarea funcțională cu celulele gazdă; (iii) MSC și EPC exercita mai multe efecte paracrine distincte asupra celulelor endoteliale vasculare (EC), însă nici una nu poate susține singură atât adeziunea celulară și proliferarea. Deoarece efectele lor sunt complementare, combinația acestor două populații de celule, sau a factorilor pe care ii secretă, are un efect pozitiv profund asupra comportamentului CE in vitro și poate stimula cu succes angiogeneza in vivo, după transplant; (iv) transplantul concomitent cu celule endoteliale formatoare de colonii (ECFC) și factori solubili eliberați de celulele circulante angiogene (CAC) determină creșterea retenției in situ a celulelor transplantate în țesuturile ischemice și promovează maturarea vasculară a vaselor nou formate; (v) transplantul subcutanat al MSC induce cardioprotecția la distanță împotriva ischemiei. Celulele transplantate proliferază la locul injectării, fără o migrare detectabilă și secretă molecule care acționează în maniera endocrină și/sau paracrină. Aceste rezultate arată noi aspecte privind comportamentul MSC după transplantul in vivo și pot contribui semnificativ la dezvoltarea transplantului de celule la distanță, ca o opțiune viabilă pentru regenerarea după ischemie-reperfuzie și alte aplicații clinice.

Cea de-a doua secțiune a tezei prezintă colaborările internaționale actuale ale autorului și direcțiile viitoare de cercetare. Astfel, pentru următorii ani, scopul autorului este de a exploata versatilitatea și potențialul MSC de a reduce inflamația pentru consolidarea unei abordări terapeutice cu celule stem, relevantă clinic, pentru a vindeca autoimunitatea diabetică prin eliberarea țintită a semnalelor apoptotice folosind MSC ca vehicule. În acest scop, o abordare sistematică va fi întreprinsă pentru a consolida o strategie terapeutică pre-clinică, pragmatică, care să integreze trei etape mecaniciste bazate pe un principiu unic: utilizarea MSC killer (modificate genetic, astfel încât să exprime tranzient liganzi de moartea TNF pe suprafața lor), coroborată cu imunomodulare maximă și limforeductie minimă.