



Școala de Studii Avansate a Academiei Române

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

cu titlul

**Identificarea de noi biomarkeri epigenetici utilizabili pentru creșterea
preciziei în predicția evoluției bolii aterosclerotice**

**Conducator de doctorat
Acad. Maya Simionescu**

**Doctorand
Teodora Barbălată**

2024

Cuprins	
Cuvânt înainte.....	1
Listă abrevieri.....	3
Introducere și obiectivele generale ale tezei.....	6
A. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	8
1. Sistemul cardiovascular în condiții fiziologice și patologice.....	8
Inima, artere coronare, artere periferice: structură și funcție.....	8
Structura peretelui arterial în condiții fiziologice și modificări în ateroscleroză.....	9
2. Metabolismul lipoproteinelor.....	16
Principalele clase de lipoproteine circulante și proprietățile lor.....	16
Lipoproteinele de înaltă densitate (HDL) – rol în condiții fiziologice și în ateroscleroză.....	18
3. Epigenetica și bolile cardiovasculare - moleculele de ARN necodant și de ADN extracelular	24
Moleculele mici de ARN necodant – microARN.....	25
Moleculele mari de ARN necodant – long non-coding ARN.....	28
Moleculele de ADN circulante în plasmă – ADN extracelular (ADNcf) și ADN mitocondrial (ADNmt)	31
4. Editarea genică prin tehnologia CRISPR/dCas9 – o metodă de a corecta sinteza de HDL disfuncțional	33
Editarea genică – o nouă tehnologie de tratament a bolilor cardiovasculare.....	33
A. CONTRIBUȚII ORIGINALE.....	37
Studii preclinice <i>in vitro</i> și <i>in vivo</i>.....	37
Obiectivul I. Hiperlipidemia: caracterizarea HDL disfuncțional și distribuția plasmatică a microARN; efectul unor tratamente hipolipemiente.....	37
Proiect I. 1. Hiperlipemia determină sinteza de HDL disfuncțional și reducerea efluxului de colesterol la nivelul intestinului subțire la hamsterul hiperlipidemic; efectele benefice ale extractului de ghimbir în această patologie.....	37
Introducere și obiective.....	37
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	39
Rezultate.....	45
Caracterizarea extractului de ghimbir.....	45
Extractul de ghimbir crește raportul HDL-C/colesterol total și diminuează stresul oxidativ în plasma hamsterilor hiperlipidemici.....	45
Extractul de ghimbir modulează expresia moleculelor componente ale HDL în intestinul subțire (apoA-I, PON1, MPO și ABCA1).....	47
Extractul de ghimbir stimulează efluxul trans-intestinal de colesterol.....	49
Extractul de ghimbir restabilește expresia genică și proteică a factorilor de transcriere LXRα/β și PPARγ, precum și a modulatorilor acestora SIRT1 și TTC39B în intestinul subțire.....	49

Extractul de ghimbir diminuează depozitele de lipide din valvele aortice.....	51
Discuții și concluzii parțiale.....	52
Proiect I. 2. Modularea microARN-urilor plasmatice în hamsterii hiperlipidemici prin administrarea probioticelor sau stoparea dietei grase.....	56
Introducere și obiective.....	56
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	57
Rezultate.....	61
Nivelurile de lipide în serul și ficatul hamsterilor hiperlipidemici sunt reduse prin oprirea administrării dietei grase sau administrarea probioticelor simultan cu dieta grasă.....	61
Nivelurile de microARN (miR-223-3p, miR-122-5p, miR-92a-3p și miR-486-5p) din serul și ficatul hamsterilor hiperlipidemici sunt scăzute atât de administrarea probioticelor simultan cu dieta grasă, cât și de oprirea administrării dietei grase.....	63
Oprirea administrării dietei grase modulează expresia hepatică a unor gene implicate în reglarea metabolismului lipidic: HMGCS1, HMGCR, SR-BI și LDLR.....	65
Discuții și concluzii parțiale.....	67
Proiect I. 3. Reglarea nivelurilor microARN în hiperlipidemia indusă de dieta grasă la hamster	72
.....	
Introducere și obiective.....	72
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	73
Rezultate.....	76
Profilele de expresie ale miARN în plasma hamsterului hiperlipidemic.....	76
Validarea miARN-urilor selectate în ficat și miocard prin qPCR.....	78
Analiza funcțională – procesele biologice în care sunt implicate cele 3 miARN.....	80
Discuții și concluzii parțiale.....	82
Proiect I.4 Activarea transcripțională a apolipoproteinei A-I și a paraoxonazei 1 din enterocite prin tehnologia CRISPR/dCas9; efectul benefic asupra celulelor endoteliale disfuncționale	86
.....	
Introducere și obiective.....	86
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	88
Rezultate.....	92
Activarea transcripțională a <i>ApoA1</i> endogenă prin tehnologia CRISPR/dCas9 în enterocite umane în cultură.....	92
Activarea transcripțională a <i>PON1</i> endogenă prin tehnologia CRISPR/dCas9 în enterocite umane în cultură.....	93
Efectul supraexprimării <i>ApoA-I</i> și <i>PON1</i> endogene asupra expresiei proteice a receptorului SR-BI și a transportorilor ABCA1 și ABCG8 în enterocite umane în cultură.....	94
Efectul supraexprimării <i>ApoA-I</i> și <i>PON1</i> endogene asupra expresiei proteice a factorilor de transcriere PPAR γ , LXRs și SIRT1 implicați în reglarea metabolismului lipidic în enterocite umane în cultură.....	95

Efectul mediului condiționat colectat de la enterocite Caco-2 care supraexprimă ApoA1 și PON1 endogene asupra celulelor endoteliale activate cu TNF α	95
Discuții și concluzii parțiale.....	97
Studii efectuate pe material uman obținut de la pacienți cu boli cardiovasculare.....	103
Obiectivul II. Rolul clusterinei, al paraoxonazei 1 și al mieloperoxodazei în disfuncția HDL și contribuția la boala arterelor periferice; agravarea de către diabetul de tip 2.....	103
Introducere și obiective.....	103
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	104
Rezultate.....	108
Caracteristicile clinice și parametrii biochimici ai pacienților PAD.....	108
Parametri lipidici plasmatici.....	109
Markeri ai stresului oxidativ în plasma pacienților PAD.....	110
Corelații între nivelurile plasmatiche de CLU, activitățile specifice ale PON1 și MPO, și hiperglicemie la pacienții PAD.....	111
Caracterizarea fracțiilor HDL ₂ și HDL ₃ izolate de la pacienții PAD.....	113
Potențialul anti-inflamator al subfracției HDL ₃ la pacienții PAD-DM comparativ cu pacienții PAD.....	118
Discuții și concluzii parțiale.....	120
Obiectivul III. Studii epigenetice (miR-142-3p, miR-223-3p; LIPCAR, MALAT1) la pacienții cu boala arterelor periferice, stenoza arterelor carotide, infarct de miocard sau boala arterelor coronare	124
Proiect III. 1. Asocierea dintre nivelul crescut de miR-142 din plasma și plăcile aterosclerotice ale pacienților cu boala arterelor periferice și evoluția post-operatorie a acestora.....	124
Introducere și obiective.....	124
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	126
Rezultate.....	129
Principalii parametri plasmatici ai pacienților PAD.....	129
Expresia miARN, pri-miARN și ARNm în plăcile de aterom colectate de la nivelul arterei femurale la pacienții PAD.....	130
Nivelurile miARN în plasma pacienților PAD.....	133
Asocierea între nivelurile plasmatiche ale miARN și ECV post-operatorii ale pacienților PAD	136
Analiza funcțională – analiza Gene Ontology pentru identificarea proceselor biologice în care sunt implicate cele 4 miARN.....	138
Discuții și concluzii parțiale.....	141
Proiect III. 2. Determinarea nivelului miR-223-3p din plasma și placa de aterom ale pacienților în vârstă cu stenoza arterelor carotide; asocierea cu proteine implicate în metabolismul HDL	145
Introducere și obiective.....	145
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	146
Rezultate.....	149

Principalii parametri plasmatici ai pacienților CAS.....	149
Nivelurile pri-miR-223 în placi și nivelurile miR-223-3p în plăcile și plasma pacienților CAS	151
Expresia ARNm a moleculelor de interes în plăcile de aterom ale pacienților CAS....	151
Corelațiile între parametri măsurați în plăcile de aterom și diverși parametri plasmatici ai pacienților CAS.....	153
Asocierea nivelurilor plasmatice ale miR-223-3p cu vârsta pacienților CAS.....	157
Discuții și concluzii parțiale.....	158
Proiect III. 3. Evaluarea capacității ADN mitocondrial și hsa-miR-142-3p de predicție a evoluției pacienților după un infarct miocardic acut.....	162
Introducere și obiective.....	162
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	163
Rezultate.....	167
Parametri plasmatici ai pacienților STEMI și variația lor la 6 luni post-infarct.....	167
Nivelurile plasmatice ale ADNcf și ADNmt la pacienții STEMI și variația lor la 6 luni post-infarct	173
Corelații între nivelurile plasmatice ale miARN, ADNcf, ADNmt și principalii parametri plasmatici ai pacienților STEMI.....	174
Asocierea parametrilor clinici cu MACE la 6 luni post-infarct.....	175
Parametri plasmatici asociați cu MACE produse în timpul celor 6 luni de urmărire. .	177
Asocierea nivelurilor circulante ale microARN cu MACE produse în timpul celor 6 luni de monitorizare	180
Asocierea dintre nivelurile ADNcf și ADN mt și MACE produse în timpul celor 6 luni de monitorizare	181
Asocierile statistice între parametri plasmatici și cardiaci și ulterioarele MACE la pacienții STEMI	182
Nivelurile microARN selectate, ADNcf și ADNmt – ca predictor ai ulterioarelor MACE la pacienții STEMI.....	186
Discuții și concluzii parțiale.....	190
Proiect III.4. Analiza lncARN LIPCAR și MALAT1 circulante și corelarea cu evoluția pacienților cu sindrom coronarian acut.....	194
Introducere și obiective.....	194
Protocoale experimentale și metode de analiză.....	196
Rezultate.....	199
Parametri biochimici ai pacienților SA, UA și STEMI.....	199
Distribuția ARNnc în plasma pacienților SA, UA și STEMI.....	201
Corelații între ARNlnc, miARN și principalii parametri biochimici în plasma pacienților BAC	203
Corelații între ARNlnc, miARN și principalii parametri în plasma pacienților STEMI. .	205
ARNnc plasmatice ca predictor ai BAC vulnerabile: impactul hiperglicemiei.....	206

Nivelurile plasmatice ale ARNInc și miARN ca predictori ai MACE la pacienții STEMI	211
Discuții și concluzii parțiale.....	213
Concluzii generale.....	217
Bibliografie.....	222
EFICIENȚA ȘI DISEMINAREA CERCETĂRILOR.....	256
Lucrări publicate în reviste ISI – 6 autor principal.....	256
Lucrări publicate reviste ISI – 6 lucrări co-autor.....	257
Lucări publicate în reviste BDI.....	258
Rezumate publicate în reviste indexate ISI – 4 (2 autor principal).....	258
Comunicări orale susținute la manifestări științifice internaționale: 5 comunicări.....	259
Postere prezentate la manifestări științifice internaționale: 6 postere.....	260
Specializări și cursuri realizate pe perioada programului doctoral.....	261
Brevete înregistrate.....	261
Premii câștigate.....	261
FINANȚAREA CERCETĂRILOR ȘI COLABORĂRI ÎN PROIECTE DE CERCETARE	262

REZUMAT

Cuvinte cheie: Ateroscleroză; Biomarkeri; Epigenetică; HDL; miARN; Statistică.

Număr total pagini – 261

Număr de figuri în partea I – 17

Număr de tabele în partea I – 1

Număr de figure în partea a II-a – 63

Număr de tabele în partea a II-a – 35

Indicații bibliografice – 326

Lucrări publicate în reviste internaționale indexate ISI – 12 (6 autor principal)

Rezumate publicate în reviste indexate ISI – 4 (2 autor principal)

Comunicări orale prezentate la manifestări științifice internaționale – 5 comunicări

Postere prezentate la manifestări științifice internaționale – 6

Specializări și cursuri efectuate – 4

Premii – 2

Participarea în proiecte de cercetare – 7

În **prima parte** a lucrării de doctorat am descris pe scurt aspecte teoretice legate de sistemul cardiovascular atât în condiții fiziologice, cât și patologice, în special legate de inițierea formării și progresia plăcii aterosclerotice. De asemenea, sunt menționate aspecte cu privire la metabolismul lipoproteinelor circulante, cu precădere particulele de HDL, precum și aspecte despre biologia moleculelor de ARN necodante. Bolile cardiovasculare (BCV) rămân principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, în ciuda progresului tehnologic și medical. La baza acestor boli stă ateroscleroza, o patologie multifactorială inflamatorie cronică care afectează arterele medii și mari din diverse paturi vasculare (Schaffenaar et al. 2016). Ateroscleroza presupune proliferarea matricei extracelulare a celulelor rezidente din peretele arterial, acumularea de lipide și calciu la acest nivel, adeziunea monocitelor și plachetelor circulante la nivelul endoteliului, un proces care declanșează o cascadă de modificări moleculare și structurale care, în cele din urmă, conduc la obstrucția circulației sangvine la nivelul vasului afectat (Libby et al. 2011).

În prezent, există o serie de parametri utilizați în practica medicală care furnizează informații cu privire la riscul pe care pacienții îl prezintă în ceea ce privește dezvoltarea de boli cardiovasculare. Printre acești parametri se numără nivelurile crescute de colesterol total, de colesterol de la nivelul lipoproteinelor de joasă densitate (LDL-C) sau nivelurile scăzute de colesterol din lipoproteinele de înaltă densitate (HDL-C), însă acestea nu sunt în totalitate suficiente pentru a indica pacienții aflați la risc. Din acest motiv există încă o nevoie urgentă de a identifica noi parametri sensibili, specifici și preciși care să vină în completarea celor enumerați mai sus. În acest context, se face remarcată o serie de molecule de natură epigenetică, de tipul microARN-urilor (Vogiatzi et al. 2018) sau al ARN-urilor necodante lungi (Holdt et al. 2010), care sunt promițătoare în ceea ce privește atât diagnosticul, cât și prognosticul timpuriu al evoluției bolii la pacienții cardiovasculari.

Epigenetica studiază totalitatea modificărilor care apar la nivelul materialului genetic, modificări care nu sunt moștenite, ci dobândite ca urmare a impactului pe care îl au factorii externi asupra materialului genetic. O direcție de cercetare a epigeneticii vizează moleculele de ARN necodante (ARNnc), care, prin funcțiile pe care le îndeplinesc în celulă, au indirect efect asupra expresiei genice și, deci asupra ADN.

Este cunoscut faptul că doar 2% din genomul uman codifică proteine, în timp ce restul a fost, până recent, considerat material genetic redundant, fără importanță biologică, așa numitul „*junk DNA*”. Ultimele două decenii de cercetări în domeniul genomics și transcriptomicii au contrazis această idee și

au demonstrat faptul că regiunile ADN care nu codifică proteine, transcrise în transcripti de ARN necodant, au un rol crucial în menținerea homeostaziei celulare.

Prin termenul „ARN necodant” (ARNnc) înțelegem totalitatea tipurilor de molecule de ARN diferite de ARN codant, și anume ARN mesager (ARNm).

ARNnc se împart, în funcție de mărime, în două categorii principale:

- ARN necodante de dimensiune mică (<200 nucleotide) –microARN (miARN), ARN mic de interferență (ARNsi) sau ARN de interferență piwi (ARNpi);
- ARN necodante de dimensiune mare (>200 nucleotide) –ARN necodante lungi (ARNlnc), ARN circulare (ARNcirc) sau ARN de tip *enhancer* (ARNe) (Zhang et al. 2019).

Moleculele de **miARN** sunt molecule de ARN necodant înalt conservate, cu o dimensiune de aproximativ 20 de nucleotide, înscriindu-se astfel în categoria ARN necodante reglatoare de dimensiuni mici. Acestea sunt implicate în reglajul expresiei genice, prin faptul că se leagă și blochează moleculele de ARNm.

Cu toate că această categorie de molecule a fost observată inițial în studiul cancerului, ulterior a fost demonstrată implicarea lor și în numeroase alte patologii, cum ar fi diabetul, bolile auto-imune sau afecțiunile cardiovasculare. Datorită posibilității de a fi măsurate cu ușurință în circulație sau în probe de țesut, precum și datorită stabilității lor ridicate, miARN au devenit rapid candidați pentru a servi drept biomarkeri pentru diversele patologii. În ceea ce privește BCV, există diverse miARN care au fost propuse ca markeri, cum ar fi miR-133 pentru insuficiența cardiacă sau miR-21 pentru fibroza cardiacă și ateroscleroză (Barwari et al. 2016). De asemenea, într-un studiu desfășurat în laboratorul nostru, colegii au demonstrat că miR-486 și miR-92a au potențialul de a discrimina între pacienții cu boala arterelor coronare (BAC) vulnerabilă față de cei stabili (Niculescu et al. 2015).

O a doua categorie de ARN necodant care pare să prezinte potențial prognostic sau diagnostic pentru diverse patologii, și care în ultimii ani a primit o atenție deosebită sunt ARN-urile necodante lungi (**lncARN**). Acestea au o lungime de peste 200 de nucleotide și sunt implicate într-o multitudine de procese biologice, cum sunt ciclul celular, diferențierea celulară, precum și în diverse patologii (Bridges et al. 2021). Studiile arată că lncARN prezintă niveluri de expresie mai scăzute decât ARNm sau miARN, dar prezintă și specificitate tisulară mai crescută, ceea ce le recomandă ca markeri ai diverselor patologii. O altă deosebire constă în gradul scăzut de conservare al lncARN între specii, deși aceasta nu e o regulă generală (Johnsson et al. 2014).

Pentru a îndeplini obiectivele propuse în prezenta teză de doctorat am utilizat tehnici de biologie moleculară, biochimie și culturi celulare, care au fost descrise în secțiunile „Protocoale experimentale și metode de analiză” ale fiecărui studiu. În experimentele desfășurate pe perioada programului doctoral, am pus la punct metodele de cuantificare a long non-coding ARN, precum și a ADN circulant extracelular (ADNcf) din plasma pacienților prin Real-Time PCR.

Cea de-a **doua parte** a tezei de doctorat cuprinde contribuțiile originale aduse în domeniul de cercetare și este structurată în două capitole principale, care cuprind în total 9 studii (vezi Cuprinsul).

Principalele rezultate ale primelor 4 **studii preclinice *in vitro* și *in vivo*** (primul capitol) sunt următoarele:

- (i) Hiperlipidemia determină producția de HDL disfuncțional și diminuează astfel efluxul de colesterol la nivelul intestinului subțire în hamsterul hiperlipidemic. Extractul de ghimbir are capacitatea de a reversa și îmbunătăți aceste procese, contribuind la homeostazia metabolismului lipidic. Rezultatele prezentate în acest studiu au fost publicate în articolul cu titlul: **Hyperlipidemia Determines Dysfunctional HDL Production and Impedes Cholesterol Efflux in the Small Intestine: Alleviation by Ginger Extract**, autori: **Teodora Barbălată**, Mariana Deleanu, Mihaela Georgiana Cărnăuță, Loredan Ștefan Niculescu, Mina Răileanu, Anca Volumnia Sima, Camelia Sorina Stancu. publicat în revista *Molecular Nutrition and Food Research* **2019**, 63(19) :e1900029. DOI: 10.1002/mnfr.201900029. **Factor de impact la momentul publicării (2019): 5,309 (Q1)**; factor de impact în 2022: 5,2 (Q1).
- (ii) Administrarea probioticelor sau oprirea dietei grase la hamsterii hiperlipidemici au ca efect scăderea nivelurilor serice și hepatice ale miR-223-3p, miR-122a-5p, miR-92a-3p și miR-486-5p. Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu au fost publicate în articolul cu titlul: **Probiotics administration or the high-fat diet arrest modulates microRNAs levels in hyperlipidemic hamsters**, autori: Loredan S. Niculescu, Mădălina D. Dulceanu, Camelia S. Stancu, Mihaela G. Cărnăuță, **Teodora Barbălată**, Anca V. Sima, în revista *Journal of Functional Foods* **2019**, 56, 295-302, DOI 10.1016/j.jff.2019.03.036. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2019): 3,701 (Q1)**, iar în 2022: 5,6 (Q1).
- (iii) Hiperlipidemia indusă prin administrarea unei diete grase are ca efect creșterea nivelurilor miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-223-3p în miocardul, ficatul, și intestinul subțire ale hamsterilor hiperlipidemici. Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu au fost publicate în

articolul cu titlul **Regulation of microRNAs in high-fat diet induced hyperlipidemic hamsters**, autori **Teodora Barbălată**, Lu Zhang, Mădălina D. Dulceanu, Camelia S. Stancu, Yvan Devaux, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu, în revista *Scientific Reports* **2020**, 10: 20549, DOI 10.1038/s41598-020-77539-4. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2020): 4,38 (Q1)**, iar în anul 2022: 4,6 (Q2).

- (iv) Activarea transcripțională a apolipoproteinei A-I și a paraoxonazei 1 utilizand editarea genică prin tehnologia CRISPR/dCas9 în enterocite umane în cultură îmbunătățește calitatea HDL disfuncțional. De asemenea, mediul condiționat colectat de la enterocitele transfectate are un efect benefic asupra celulelor endoteliale disfuncționale. Rezultatele prezentate în acest studiu au fost publicate în articolul cu titlul **CRISPR/dCas9 Transcriptional Activation of Endogenous Apolipoprotein AI and Paraoxonase 1 in Enterocytes Alleviates Endothelial Cell Dysfunction**, autori: Laura Toma, **Teodora Barbălată**, Gabriela M. Sanda, Loredan S. Niculescu, Anca V. Sima, Camelia S. Stancu, publicat în revista *Biomolecules* **2021**, 11, 1769. DOI: 10.3390/biom11121769. **Factor de impact la momentul publicării (2021): 6,064 (Q2)**; factor de impact în 2022: 5,5 (Q1).

Principalele rezultate ale celor 5 studii cuprinse în cel de-al doilea capitol cuprinde **studii efectuate pe material uman obținut de la pacienți cu boli cardiovasculare:**

- (i) Disfuncția HDL este caracterizată de nivelurile crescute ale clusterinei și ale mieloperoxidazei, precum și de nivelurile scăzute ale paraoxonazei 1 la pacienții cu boala arterelor periferice (PAD – peripheral artery disease), iar aceste modificări sunt agravate de prezența diabetului de tip 2. Datele obținute în cadrul acestui studiu au fost publicate în articolul cu titlul **Clusterin, paraoxonase 1, and myeloperoxidase alterations induce high-density lipoproteins dysfunction and contribute to peripheral artery disease; aggravation by type 2 diabetes mellitus**, autori: Gabriela M. Sanda, Laura Toma, **Teodora Barbălată**, Oriana E. Moraru, Loredan S. Niculescu, Anca V. Sima, Camelia S. Stancu în revista *BioFactors* **2021**: 1-15, DOI 10.1002/biof.1800. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2021): 6,438 (Q1)**, iar în anul 2022: 6,0 (Q1).
- (ii) Nivelurile plasmatiche ale miR-142-3p sunt crescute la pacienții PAD, precum și în plăcile de aterom izolate de la aceștia, ceea ce recomandă acest miARN ca posibil biomarker pentru evoluția post-operatorie nefavorabilă a pacienților. Rezultatele obținute în acest capitol au fost publicate în articolul cu titlul **Increased miR-142 Levels in Plasma and**

Atherosclerotic Plaques from Peripheral Artery Disease Patients with Post-Surgery Cardiovascular Events, autori: **Teodora Barbălată**, Oriana E. Moraru, Camelia S. Stancu, Yvan Devaux, Maya Simionescu, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu, în revista *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, 21: 9600, DOI: 10.3390/ijms21249600.

Factorul de impact al revistei în anul publicării (2020): 5,92 (Q1),

- (iii) Nivelurile crescute ale miR-223-3p din plasmă și plăcile de aterom de la pacienții cu stenoza arterelor carotide (CAS) sunt corelate cu vârsta înaintată a pacienților și cu proteine implicate în metabolismul HDL. Rezultatele obținute în acest capitol au fost publicate în articolul cu titlul **MiR-223-3p levels in the plasma and atherosclerotic plaques are increased in aged patients with carotid artery stenosis; association with HDL-related proteins**, autori: **Teodora Barbălată**, Oriana E. Moraru, Camelia S. Stancu, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu, în revista *Molecular Biology Reports* **2021**, DOI: 10.1007/s11033-021-06636-y. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2021): 2,742 (Q4)**
- (iv) Nivelurile plasmatice crescute ale ADN mitocondrial și miR-142-3p sunt un indicator al evoluției nefavorabile a pacienților după un infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Rezultatele obținute în acest capitol au fost publicate în 2 articole: primul articol are titlul **Mitochondrial DNA Together with miR-142-3p in Plasma Can Predict Unfavorable Outcomes in Patients after Acute Myocardial Infarction**, autori: **Teodora Barbălată**, Alina I. Scărlătescu, Gabriela M. Sanda, Laura Toma, Camelia S. Stancu, Maria Dorobanțu, Miruna M. Micheu, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu, în revista *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, 23: 9947, DOI: 10.3390/ijms23179947. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2022): 5,6 (Q1)**; cel de-al doilea articol cuprinde parțial rezultate din acest capitol al tezei și are titlul **miR-146a-5p, miR-223-3p and miR-142-3p as Potential Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Young Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction—Added Value over Left Ventricular Myocardial Work Indices**, autori: Alina Ioana Scărlătescu, **Teodora Barbălată**, Anca Volumnia Sima, Camelia Stancu, Loredan Ștefan Niculescu, Miruna Mihaela Micheu, în revista *Diagnostics (Basel)*, **2022** 12(8):1946, DOI: 10.3390/diagnostics12081946. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2022): 3,6 (Q2).**

- (v) Evoluția nefavorabilă a pacienților cu sindrom coronarian acut se corelează cu nivelurile circulante crescute ale ARNlnc LIPCAR și MALAT1, ceea ce recomandă aceste două ARNlnc ca posibili biomarkeri pentru evoluția pacienților. Rezultatele obținute în acest capitol au fost publicate într-un articol cu titlul **Elevated Levels of Circulating lncRNAs LIPCAR and MALAT1 Predict an Unfavorable Outcome in Acute Coronary Syndrome Patients**, autori: **Teodora Barbălată**, Loredan S. Niculescu, Camelia S. Stancu, Florence Pinet, Anca V. Sima, în revista *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24(15):12076, DOI: 10.3390/ijms241512076. **Factorul de impact al revistei în 2022: 5,6 (Q1).**

Printre cele mai relevante rezultate obținute în urma studiilor realizate pentru prezenta teză se numără următoarele:

Studiul care a analizat asocierea dintre nivelul crescut de miR-142 din plasma și plăcile aterosclerotice ale pacienților cu boala arterelor periferice (PAD) și evoluția post-operatorie a acestora a relevat că în comparație cu pacienții PAD fără evenimente cardiovasculare ulterioare (fără ECV), pacienții PAD cu ECV au prezentat niveluri crescute ale miR-142-3p, miR-223-3p și miR-155-5p în plăcile aterosclerotice, rezultate care s-au corelat pozitiv cu nivelurile transcripțiilor primari ai miARN (pri-miARN) (Figura 1). De asemenea, prezența pri-miARN la nivelul plăcilor de aterom PAD, corelată cu prezența ARNm pentru Droscha și Dicer la acest nivel, indică posibilă sinteză locală a miARN de interes în plăci. Analiza statistică (Tabelul 1) a rezultatelor obținute în acest studiu, sugerează că miR-142-3p circulant prezintă potențialul de a fi predictor independent pentru producerea de ECV post-operatorii la pacienții PAD.

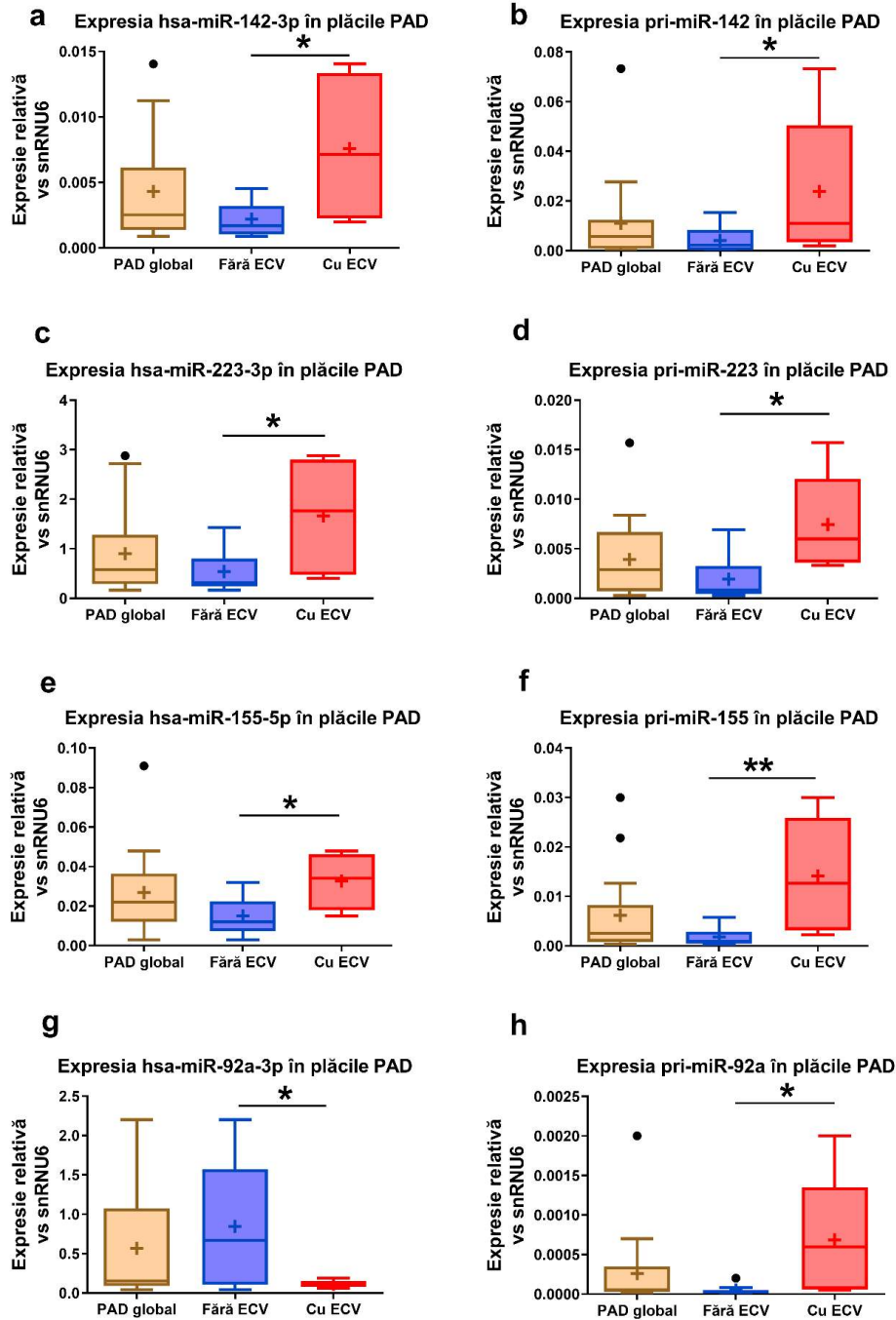


Figura 1. Nivelurile miARN și ale transcripților lor primari (pri-miARN) în plăcile aterosclerotice recoltate de la pacienții PAD. Nivelurile miR-142 (a), miR-223 (c), miR-155 (e), miR-92a (g), pri-miR-142 (b), pri-miR-223 (d), pri-miR-155 (f) și pri-miR-92a (h) în plăcile aterosclerotice ale pacienților PAD cu ECV comparativ cu cei fără ECV. Datele sunt ilustrate ca boxplot-uri cu Tukey whiskers, linia reprezintă mediana, iar semnul plus (+) reprezintă media. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs ”fără ECV”

Tabelul 1. Analiza ROC pentru determinarea potențialului predictiv al fiecărui miARN circulant, precum și a combinației celor 4 miARN pentru ECV post-operatorii la pacienții PAD. SE, eroare standard

Area Under the Curve					
Variabile*	Arie	Eroare standard ^a	Sig. asimptotic ^b	Intervalul de confidență 95% asimptotic	
				Limită inferioară	Limită superioară
Plasma miR-142-3p	0.861	0.068	0.007	0.727	0.995
Plasma miR-223-3p	0.451	0.124	0.717	0.207	0.695
Plasma miR-155-5p	0.632	0.152	0.325	0.335	0.929
Plasma miR-92a-3p	0.396	0.099	0.437	0.202	0.589
All plasma miRNAs	0.924	0.050	0.002	0.825	1.000

* Adjusted for age and gender. a. Under the nonparametric assumption. b. Null hypothesis: true area = 0.5

Principalele rezultate ale studiului în care am analizat potențialul de predicție al evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la pacienții STEMI al unor noi markeri, cum sunt ARNnc extracelulare (miARN) sau ADN extracelular (ADNcf) și ADN mitocondrial (ADNmt) circulante sunt: pacienții STEMI prezintă următoarele modificări în momentul externării din spital (T_1) comparativ cu momentul internării (T_0): (i) niveluri crescute ale tuturor celor 6 miARN analizate (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-125a-5p și hsa-miR-146a-5p); (ii) niveluri plasmatiche crescute ale ADNcf și ADNmt. Totodată, comparativ cu pacienții STEMI fără MACE, cei cu MACE au prezentat: (i) niveluri crescute ale tuturor celor 6 miARN analizate (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-125a-5p și hsa-miR-146a-5p) (Figura 2); (ii) niveluri crescute ale ADNcf și ADNmt (Figura 3). În urma analizei statistice BLR și ROC, am raportat pentru prima dată că nivelurile plasmatiche ale ADNmt împreună cu cele ale miR-142-3p pot prezice cu acuratețe evoluția nefavorabilă a pacienților STEMI (Tabel 2).

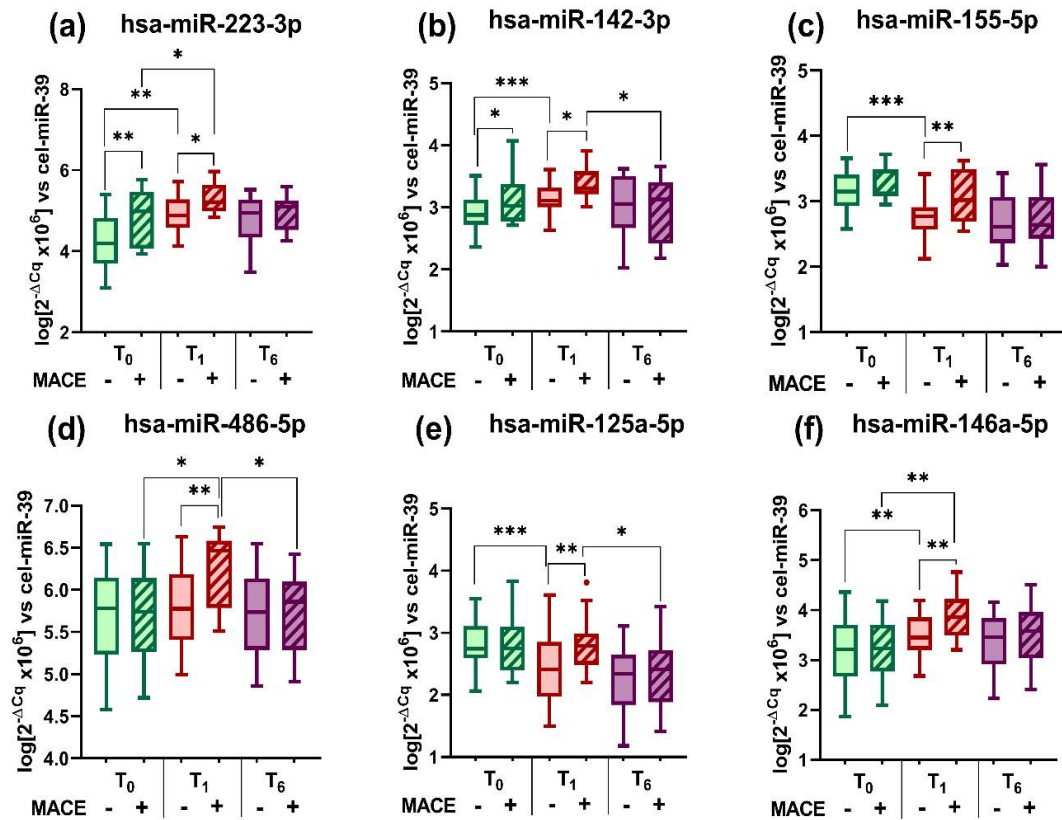


Figura 2. Variația miARN (a-f) în plasma pacienților STEMI la momentele T₀, T₁ și T₆ grupați în funcție de incidența MACE în timpul celor 6 luni de monitorizare. Datele sunt ilustrate ca boxplot-uri cu Tukey whiskers, linia orizontală reprezintă mediana. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

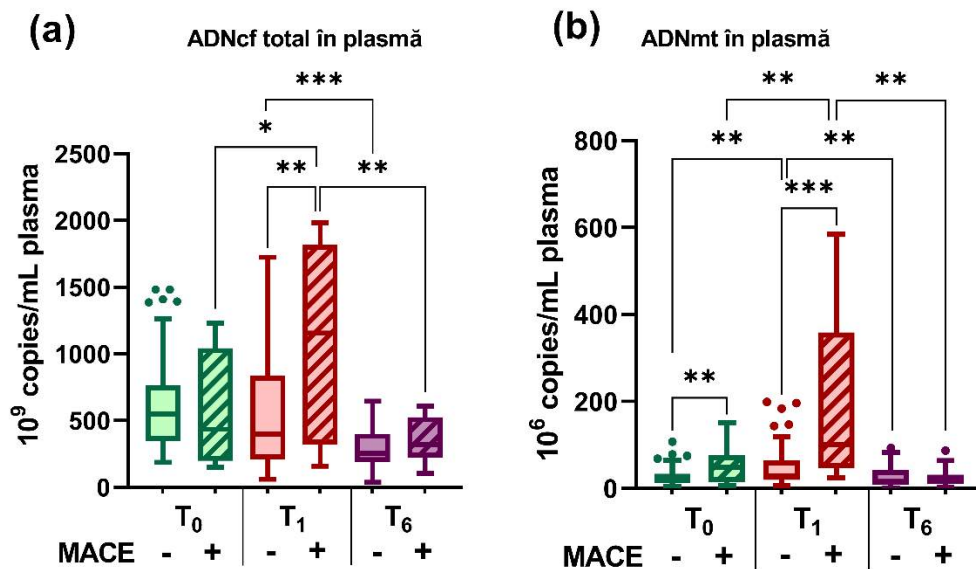


Figura 3. Variația ADNcf total (a) și a ADNmt (b) în plasma pacienților STEMI la momentele T₀, T₁ și T₆ grupați în funcție de incidența MACE în timpul celor 6 luni de monitorizare. Datele sunt ilustrate ca boxplot-uri cu Tukey whiskers, linia orizontală reprezintă mediana. *p<0,05; **p<0,01; *p<0,001.**

Tabelul 3. Analiza ROC pentru determinarea potențialului predictiv al modelelor uni sau multivariate pentru MACE la pacienții STEMI, utilizând valorile plasmatice ale miARN, ale ADNcf și ale ADNmt determinate în momentul externării din spital (T₁).

Area Under the Curve					
Variabile*	Arie	Eroare standard ^a	Valoare p^b	Interval de confidență asimptotic 95%	
				Limită inferioară	Limită superioară
Modele univariate					
hsa-miR-223-3p	0.788	0.071	5.18 x10 ⁻³	0.648	0.927
hsa-miR-142-3p	0.832	0.069	1.27 x10 ⁻³	0.696	0.968
hsa-miR-155-5p	0.742	0.094	0.019	0.558	0.927
hsa-miR-486-5p	0.718	0.096	0.034	0.530	0.906
hsa-miR-125a-5p	0.782	0.074	6.21 x10 ⁻³	0.636	0.928
hsa-miR-146a-5p	0.785	0.083	5.67 x10 ⁻³	0.622	0.948
cfDNA	0.722	0.102	0.029	0.523	0.921
mtDNA	0.832	0.069	1.09 x10 ⁻³	0.698	0.966
Model multivariat 1 (toate cele 6 miARN)	0.796	0.081	4.20 x10 ⁻³	0.638	0.954
Model multivariat 2 (toate cele 6 miARN, ADNcf și ADNmt)	0.975	0.021	4.45 x10 ⁻⁶	0.934	1.000

Model multivariat 3 (ADNmt și hsa-miR-142-3p)	0.833	0.069	1.17×10^{-3}	0.697	0.968
Model multivariat 4 (ADNmt, hsa-miR-142-3p și hsa-miR-223-3p)	0.833	0.070	1.17×10^{-3}	0.696	0.970
Model multivariat 5 (ADNmt, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-223-3p și hsa-miR-146a-5p)	0.903	0.046	8.37×10^{-5}	0.813	0.993
* Ajustate pentru vârstă și sex (masculin). a. În condiții non-parametrice. b. Ipoteza de nul: true area = 0.5					

În urma studiului care a vizat investigarea potențialului de discriminare al pacienților cu sindrom coronarian acut (ACS) la risc pentru ARNlnc LIPCAR și MALAT1, precum și a două miARN relevante, am concluzionat următoarele că la pacienții cu angină stabilă (SA) și angină instabilă (UA): (i) nivelurile LIPCAR, MALAT1, hsa-miR-155-5p și hsa-miR-142-3p sunt semnificativ crescute în plasma pacienților cu BAC vulnerabili (UA) comparativ cu cei stabili (SA); (ii) nivelurile LIPCAR, MALAT1 și miR-142-3p sunt semnificativ crescute la pacienții UA hiperglicemici (UA-HG) comparativ cu cei normoglicemici (NG), în timp ce miR-142-3p a prezentat valori crescute și la pacienții SA-HG vs SA-NG (Figura 4); (iii) modelul minimal ROC multivariat care poate discrimina pacienții cu boala arterelor coronare vulnerabili este alcătuit din LIPCAR și MALAT1, cu o ușoară îmbunătățire în urma adăugării miR-155-5p (Tabelul 3).

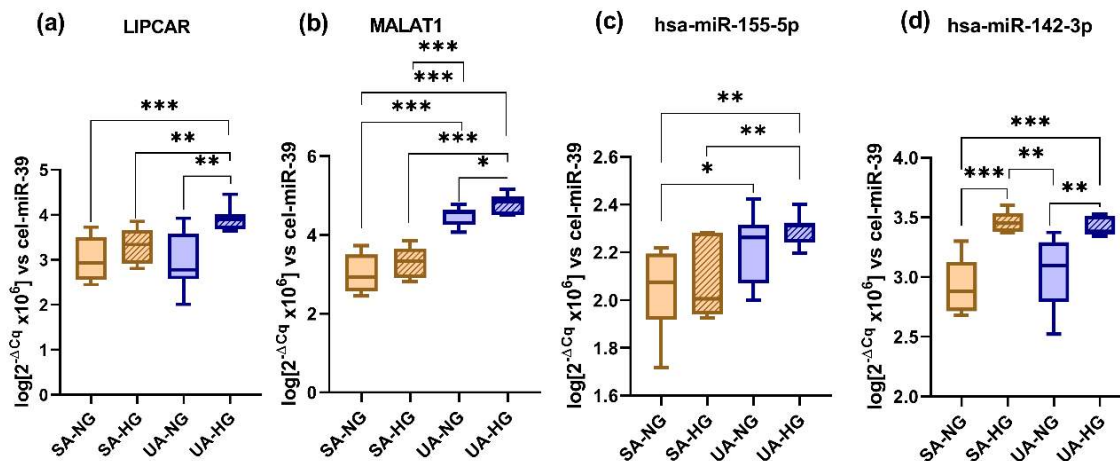


Figura 4. Nivelurile ARNnc în plasma pacienților SA și UA hiperglicemici (HG) comparativ cu cei normoglicemici (NG): LIPCAR (a), MALAT1 (b), miR-155-5p (c) și miR-142-3p (d). Datele sunt ilustrate ca boxplot-uri cu Tukey whiskers, linia orizontală reprezintă mediana. *p<0,05; **p<0,01; *p<0,001.**

Tabelul 3. Analiza ROC pentru determinarea potențialului de discriminare al modelelor uni- și multivariate pentru diagnosticul ACS – UA versus SA, utilizând ARNnc LIPCAR și MALAT1 și miARN hsa-miR-155-5p și hsa-miR-142-3p

Area Under the Curve					
Variabile*	Arie	Deviație standard ^a	Valoare p ^b	Intevalul de confidență 95% asimptotic	
				Limită inferioară	Limită superioară
Modele univariate					
LIPCAR	0.737	0.094	0.022	0.554	0.921
MALAT1	0.773	0.080	6.27 x10 ⁻³	0.617	0.930
miR-155-5p	0.812	0.087	3.55 x10 ⁻³	0.643	0.944
miR-142-3p	0.596	0.104	0.355	0.393	0.799
Modele multivariate					
Modelul multivariat 1 (LIPCAR și MALAT1)	0.870	0.065	7.34 x10 ⁻⁴	0.742	0.999
Modelul multivariat 2 (LIPCAR, MALAT1 și miR-155-5p)	0.938	0.047	4.08 x10 ⁻⁴	0.846	1.000
Modelul multivariat 3 (LIPCAR, MALAT1 și miR-142-3p)	0.836	0.081	5.92 x10 ⁻³	0.677	0.994
* Ajustate pentru vârstă și sex (masculin ca risc). A. În condiții nonparametrice. B. Ipoteza de nul: true area = 0.5.					

În concluzie, studiile pe care le-am desfășurat pe perioada programului doctoral și care au avut ca scop comun identificarea de noi biomarkeri epigenetici care să contribuie la creșterea acurateții prognosticului bolii cardiovasculare au condus la identificarea unor molecule de tipul microARN și lncARN care sunt utile în acest sens. Astfel, s-au remarcat miR-142-3p, LIPCAR și MALAT1.

Rezultatele obținute în aceste studii încurajează investigarea mecanismelor moleculare în care sunt implicate și pe care le modulează aceste molecule de ARN necodante, precum și validarea lor ca biomarkeri ai diverselor boli cardiovasculare pe cohorte mai mari de pacienți. Aceste perspective deschise de rezultatele cercetării pot veni în sprijinul introducerii lor în practica medicală curentă și a atingerii principalului scop al medicinei moderne, și anume medicina personalizată.

BIBLIOGRAFIE

1. Barwari, T., Joshi, A. and Mayr, M., 2016. *MicroRNAs in Cardiovascular Disease*, J Am Coll Cardiol, 68(23), pp. 2577-2584.
2. Bhat, S. A., Ahmad, S. M., Mumtaz, P. T., Malik, A. A., Dar, M. A., Urwat, U., Shah, R. A. and Ganai, N. A., 2016. *Long non-coding RNAs: Mechanism of action and functional utility*, Noncoding RNA Res, 1(1), pp. 43-50.
3. Blank-Giwojna, A., Postepska-Igielska, A. and Grummt, I., 2019. *lncRNA KHPS1 Activates a Poised Enhancer by Triplex-Dependent Recruitment of Epigenomic Regulators*, Cell Rep, 26(11), pp. 2904-2915 e4.
4. Bridges, M. C., Daulagala, A. C. and Kourtidis, A., 2021. *LNCcation: lncRNA localization and function*, J Cell Biol, 220(2).
5. Dueva, R., Akopyan, K., Pederiva, C., Trevisan, D., Dhanjal, S., Lindqvist, A. and Farnebo, M., 2019. *Neutralization of the Positive Charges on Histone Tails by RNA Promotes an Open Chromatin Structure*, Cell Chem Biol, 26(10), pp. 1436-1449 e5.
6. Holdt, L. M., Beutner, F., Scholz, M., Gielen, S., Gabel, G., Bergert, H., Schuler, G., Thiery, J. and Teupser, D., 2010. *ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 30(3), pp. 620-7.
7. Johnsson, P., Lipovich, L., Grander, D. and Morris, K. V., 2014. *Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function*, Biochim Biophys Acta, 1840(3), pp. 1063-71.
8. Libby, P., Ridker, P. M. and Hansson, G. K., 2011. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*, Nature, 473(7347), pp. 317-25.
9. Niculescu, L. S., Simionescu, N., Sanda, G. M., Carnuta, M. G., Stancu, C. S., Popescu, A. C., Popescu, M. R., Vlad, A., Dimulescu, D. R., Simionescu, M. and Sima, A. V., 2015. *MiR-486 and miR-92a Identified in Circulating HDL Discriminate between Stable and Vulnerable Coronary Artery Disease Patients*, PLoS One, 10(10), pp. e0140958.
10. Noh, J. H., Kim, K. M., McClusky, W. G., Abdelmohsen, K. and Gorospe, M., 2018. *Cytoplasmic functions of long noncoding RNAs*, Wiley Interdiscip Rev RNA, 9(3), pp. e1471.
11. Schaftenaar, F., Frodermann, V., Kuiper, J. and Lutgens, E., 2016. *Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells*, Curr Opin Lipidol, 27(3), pp. 209-15.
12. Vogiatzi, G., Oikonomou, E., Deftereos, S., Siasos, G. and Tousoulis, D., 2018. *Peripheral artery disease: a micro-RNA-related condition?*, Curr Opin Pharmacol, 39, pp. 105-112.
13. Zhang, P., Wu, W., Chen, Q. and Chen, M., 2019. *Non-Coding RNAs and their Integrated Networks*, J Integr Bioinform, 16(3).

EFICIENȚA ȘI DISEMINAREA CERCETĂRILOR

Lucrări publicate în reviste ISI – 6 autor principal

1. **Teodora Barbălată**, Mariana Deleanu, Mihaela Georgiana Cărnăuță, Loredan Ștefan Niculescu, Mina Răileanu, Anca Volumnia Sima, Camelia Sorina Stancu. Hyperlipidemia Determines Dysfunctional HDL Production and Impedes Cholesterol Efflux in the Small Intestine: Alleviation by Ginger Extract, *Molecular Nutrition and Food Research* 63(19): e1900029, **2019**. DOI: 10.1002/mnfr.201900029. **Factor de impact la momentul publicării (2019): 5,309 (Q1)**; factor de impact în 2022: 5,2 (Q1).
2. **Teodora Barbălată**, Lu Zhang, Mădălina D. Dulceanu, Camelia S. Stancu, Yvan Devaux, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu. Regulation of microRNAs in high-fat diet induced hyperlipidemic hamsters. *Scientific Reports* 10: 20549, **2019**. DOI: 10.1038/s41598-020-77539-4. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2020): 4,38 (Q1)**, iar în anul 2022: 4,6 (Q2).
3. **Teodora Barbălată**, Oriana E. Moraru, Camelia S. Stancu, Yvan Devaux, Maya Simionescu, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu. miR-142 Levels in Plasma and Atherosclerotic Plaques from Peripheral Artery Disease Patients with Post-Surgery Cardiovascular Events. *International Journal of Molecular Sciences* 21: 9600, **2020**. DOI: 10.3390/ijms21249600. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2020): 5,92 (Q1)**, iar în anul 2022: 5,6 (Q1).
4. **Teodora Barbălată**, Oriana E. Moraru, Camelia S. Stancu, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu. MiR-223-3p levels in the plasma and atherosclerotic plaques are increased in aged patients with carotid artery stenosis; association with HDL-related proteins. *Molecular Biology Reports* 49(7):6779-6788, **2021**, DOI: 10.1007/s11033-021-06636-y. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2021): 2,742 (Q4)**, iar în anul 2022: 2,8 (Q3).
5. **Teodora Barbălată**, Alina I. Scărlătescu, Gabriela M. Sanda, Laura Toma, Camelia S. Stancu, Maria Dorobanțu, Miruna M. Micheu, Anca V. Sima, Loredan S. Niculescu. Mitochondrial DNA Together with miR-142-3p in Plasma Can Predict Unfavorable Outcomes in Patients after Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Molecular Sciences* 23: 9947, **2022**. DOI: 10.3390/ijms23179947. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2022): 5,6 (Q1)**.
6. **Teodora Barbălată**, Loredan S. Niculescu, Camelia S. Stancu, Florence Pinet, Anca V. Sima. Elevated Levels of Circulating lncRNAs LIPCAR and MALAT1 Predict an Unfavorable Outcome in Acute Coronary Syndrome Patients. *International Journal of Molecular Sciences* 24(15):12076, **2023**. DOI: 10.3390/ijms241512076. **Factorul de impact al revistei în 2022: 5,6 (Q1)**.

Lucrări publicate reviste ISI – 6 lucrări co-autor

1. Loredan S. Niculescu, Mădălina D. Dulceanu, Camelia S. Stancu, Mihaela G. Cărnăuță, **Teodora Barbălată**, Anca V. Sima. Probiotics administration or the high-fat diet arrest

- modulates microRNAs levels in hyperlipidemic hamsters. *Journal of Functional Foods* 56, 295-302, **2019**. DOI: 10.1016/j.jff.2019.03.036. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2019): 3,701 (Q1)**, iar în 2022: 5,6 (Q1).
2. Gabriela M. Sanda, Laura Toma, **Teodora Barbălată**, Oriana E. Moraru, Loredan S. Niculescu, Anca V. Sima, Camelia S. Stancu. Clusterin, paraoxonase 1, and myeloperoxidase alterations induce high-density lipoproteins dysfunction and contribute to peripheral artery disease; aggravation by type 2 diabetes mellitus. *BioFactors* 48(2): 454-468, **2021**. DOI: 10.1002/biof.1800. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2021): 6,438 (Q1)**, iar în anul 2022: 6,0 (Q1).
 3. Laura Toma, **Teodora Barbălată**, Gabriela M. Sanda, Loredan S. Niculescu, Anca V. Sima, Camelia S. Stancu. CRISPR/dCas9 Transcriptional Activation of Endogenous Apolipoprotein AI and Paraoxonase 1 in Enterocytes Alleviates Endothelial Cell Dysfunction. *Biomolecules* 11, 1769, **2021**. DOI: 10.3390/biom11121769. **Factor de impact la momentul publicării (2021): 6,064 (Q2)**; factor de impact în 2022: 5,5 (Q1).
 4. Alina Ioana Scărlătescu, **Teodora Barbălată**, Anca Volumnia Sima, Camelia Stancu, Loredan Ștefan Niculescu, Miruna Mihaela Micheu. miR-146a-5p, miR-223-3p and miR-142-3p as Potential Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Young Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction—Added Value over Left Ventricular Myocardial Work Indices *Diagnostics (Basel)* 12(8):1946, **2022**. DOI: 10.3390/diagnostics12081946. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2022): 3,6 (Q2)**.
 5. Mariana Deleanu., Laura Toma, Gabriela M. Sanda, **Teodora Barbalata**, Loredan S. Niculescu, Anca V. Sima, Călin Deleanu, Liviu Săcărescu, Alexandru Suciuc, Georgeta Alexandru, Iuliana Crișan, Mariana Popescu, Camelia S. Stancu. Formulation of Phytosomes with Extracts of Ginger Rhizomes and Rosehips with Improved Bioavailability, Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects In Vivo. *Pharmaceutics* 15 (4): 1066, **2023**, DOI: 10.3390/pharmaceutics15041066. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2023): 5,4 (Q1)**.
 6. Korina Karagianni, Alessia Bibi, Alisia Madé, Shubhra Acharya, Mikko Parkkonen, **Teodora Barbalata**, Prashant K. Srivastava, David de Gonzalo-Calvo, Constanza Emanuelli, Fabio Martelli, Yvan Devaux, Dimitra Dafou, A. Yaël Nossent, and on behalf of EU-CardioRNA COST Action CA17129. Recommendations for detection, validation, and evaluation of RNA editing events in cardiovascular and neurological/neurodegenerative diseases. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 35 (1) **2023**. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.102085. **Factorul de impact al revistei în anul publicării (2023): 8,8 (Q1)**.

Premii câștigate

1. **Premiul "Best Poster Award"** pentru lucrarea: **Barbalata T**, Oriana E. Moraru, Loredan S. Niculescu, Camelia S. Stancu, Maya Simionescu, Anca V. Sima. A panel of circulating miRNAs could predict age-related post-endarterectomy cardiovascular events in carotid artery stenosis patients. Prezentare în cadrul celei de-a 4-a Întâlniri "MC and WG Meeting of COST Action

CA17129 “Catalysing transcriptomics research in cardiovascular disease”. 12-14 Februarie 2020, Maastricht, Olanda.

2. **Premiul pentru cel mai bun poster** pentru lucrarea: **Barbalata T.**, Niculescu L.S., Stancu C.S., Pinet F., Sima A.V. LIPCAR and MALAT1, two long non-coding RNAs, are increased in the plasma acute coronary syndrome patients and predict major adverse cardiovascular events. Conferința Societății Române de Biologie Celulară (SRBC), 16-17 Noiembrie 2023, București, România.

Comunicări orale susținute la manifestări științifice internaționale: 5 comunicări

1. **Barbălată Teodora.** Prezentare orală în cadrul Simpozionului Internațional Acad. N. Cajal. Hyperlipidemia induces the production of dysfunctional HDL in the small intestine and liver of hamsters, and increases hepatic lipid-related miRNAs. 17-19 Octombrie **2019**, București, România.
2. **Barbălată Teodora.** Prezentare orală în cadrul Conferinței online CardioRNA Live! a acțiunii COST CA17129 “Catalysing transcriptomics research in cardiovascular disease”. A panel of miRNAs and inflammatory markers are associated with hyperglycemia in peripheral artery diseases patients. 7-10 Septembrie **2020**.
3. **Barbălată Teodora.** Prezentare orală în cadrul Conferinței Societății Române de Biologie Celulară (SRBC). MicroRNAs profiling in the heart and liver of high-fat diet induced hyperlipidemic hamster. 4-6 Noiembrie **2021**, București, România
4. **Barbălată Teodora.** Prezentare orală în cadrul “8th MC and WG Meeting of COST Action CA17129 “Catalysing transcriptomics research in cardiovascular disease”. Analysis of long non-coding RNAs (LIPCAR) distribution in human blood compartments. 25-27 Mai **2022**, Pavia, Italia
5. **Barbălată Teodora.** Prezentare orală în cadrul Simpozionului Științific Anual „Institute of Cellular Biology and Pathology Nicolae Simionescu. Increased plasma levels of miR-142-3p and mitochondrial DNA predict unfavorable outcomes in patients after acute myocardial infarction. 8-9 Decembrie **2022**, București, România.

Brevete înregistrate

Aplicație de patent nr. a 2022 00502, cu data de depozit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci (OSIM) 18/08/2022 și titlul “Fitozomi cu compuși biologic activi din rizomi de ghimbir și fructe de măceș cu biodisponibilitate crescută și procedeu de obținere”, autori: Deleanu M., Toma L., Sanda G.M., Niculescu L.S., **Barbalata T.**, Suciuc A., Alexandru G., Crisan I., Popescu M., Stancu C.S.

COLABORĂRI ÎN PROIECTE DE CERCETARE

1. **PNRR-III-C9-2022-I8** – ”Creșterea potențialului endogen antioxidant și de eflux al colesterolului prin editare genică în boala ficatului gras; studii preclinice (THERAGENLIV)”, director de proiect Dr. Shlomo Sasson

2. **PN-III-P4-PCE-2021-0831** – ”Stimularea enzimelor antioxidante endogene prin editare genică cu CRISPR/dCas9, o abordare inovatoare pentru terapie complementară în bolile metabolice (OXIGENEDIT)”, director de proiect Dr. Camelia Sorina Stancu
3. **PN-III-P2-2.1-PED-2021-1929** – ”Demonstrație experimentală a unei biotehnologii inovatoare care utilizează activarea transcripțională cu CRISPR/dCas9 pentru îmbunătățirea funcției HDL ca terapie în bolile cardiovasculare (CARDIOCRISPR)”, director de proiect Dr. Camelia Sorina Stancu
4. **PN-III-P2-2.1-PED-2019-1897** – ”Validarea unui protocol de măsurare în plasmă a unui panel de markeri epigenetici (microARN) pentru prognosticul evoluției și personalizarea terapiei pacienților după infarctul miocardic acut (EPITERAMI)”, director de proiect Dr. Loredan Ștefan Niculescu
5. **PN-III-P2-2.1-PED-2019-3552** – ”Dezvoltarea de nanofitozomi inovativi concepuți pentru administrare neinvazivă și cu biodisponibilitate crescută a unor compuși biologic activi cu proprietăți antioxidante și imunostimulatoare (NANOGINROSA)”, director de proiect Dr. Camelia Sorina Stancu
6. **PN-III-P1.1-TE-2019-2044** – ”Peptide derivate din apolipoproteina A-II cu potențial terapeutic în ateroscleroză (A2A)”, director de proiect Dr. Violeta Trușcă (colaborator în echipa de implementare a proiectului în perioada 2022-2023)
7. **POC-A.1-A.1.1.4-E-2015** – ”Îmbunătățirea competitivității instituționale în domeniul diabetului de tip 1 prin dezvoltarea unui concept inovator de imunoterapie cu celule stromale mezenchimale” director de proiect Dr. Nadir Askenasy (colaborator în echipa de implementare a proiectului în perioada 2019-2020)