

REZUMAT

Teza de Abilitare reflecta activitatea autorului desfasurata intre anii 2005-2013, dupa obtinerea titlului de doctor, si este bazata pe contributiile originale realizate din timpul activitatii de cercetare in Institutul de Biologie si Patologie Celulara Nicolae Simionescu al Academiei Romane. De asemenea, sunt subliniate competenta manageriala a autorului, capacitatea lui de prezentare si perspectivele atat in domeniul cercetarii cat si in cel academic.

Cercetarile autorului in domeniul bolilor cardiovasculare aduc noi contributii stiintifice, ajutand la intelegerea disfunctiilor vasculare, factorilor de risc cardiovascular, biomarkerilor moleculari si celulari si a terapiei corespunzatoare.

Disfunctia endoteliala vasculara este rezultatul actiunii factorilor de risc cardiovascular, precede dezvoltarea aterosclerozei, diabetului, obezitatii si reprezinta o problema clinica importanta. Termenul de disfunctie endoteliala se refera la o conditie in care endoteliul isi pierde abilitatea fiziologica de a induce vasodilatatia, fibrinoliza, antiagregarea. Factorii responsabili pentru disfunctia endoteliala sunt vasodilatatori (oxidul nitric (NO), prostaciclina, factorii de hiperpolarizare derivati de la endoteliu (EDHF)), si vasoconstrictori (anionii superoxizi, tromboxanul A2, endotelina-1 si angiotensina II). Activarea endoteliala reprezinta o trecere de la un fenotip normal la unul de sinteza, proliferativ si inflamator. Factorii de risc cardiovascular ca hipercolesterolemia, hipertensiunea si hiperglicemia, precum si alte conditii inflamatorii activeaza mecanismul molecular al endoteliului generand exprimarea de chemokine, citokine si molecule de adeziune, care interactioneaza cu leucocitele si plachetele inducand un proces inflamator. Microparticulele derivate de la celule (MPs) si celulele progenitoare endoteliale circulante (EPCs) sunt considerate acum potentiali biomarkeri pentru diagnosticarea integritatii vasculare si sunt privite ca noi modalitati clinice terapeutice. MPs sunt vezicule membranare extracelulare eliberate de la celulele normale, apoptotice sau patologice, urmand un proces de detasare de la celulele de origine. MPs sunt tipic definite prin marimea lor (100 nm – 1000 nm), prin expunerea fosfatidil serinei (PS), exprimarea antigenelor de suprafata, a proteinelor, a materialului genetic (ce provin de la celulele donor), si ca vehicule importante ai comunicarii intercelulare cu implicare in numeroase procese biologice. Numarul crescut de MPs circulante este implicat in multe boli cardiovasculare, dar rolul lor patofiziologic nu a fost suficient investigat. EPCs sunt cunoscute ca fiind eliberate din maduva osoasa, tesutul gras, peretele vascular (in special adventicia) si posibil din splina, ficat si intestin. EPCs patrund in sange ca EPCs circulante, unde exprima CD133 (in stadiu timpuriu), apoi CD34/Flk-1, si de asemenea VEGFR2. Ulterior, EPCs sunt mobilizate contribuind la repararea endoteliala, si de asemenea pot induce progresia placii aterosclerotice, neovascularizarea si instabilitatea ei. Clinic, numarul si functia EPCs reflecta echilibrul intre integritatea si repararea endoteliala, ambele fiind un marker al functiei endoteliale si al bolilor cardiovasculare. Prin tratarea factorilor de risc cardiovascular cu medicamente specifice ca enoxaparina sau nebivololul numai o parte din disfunctia endoteliala ar putea fi imbunatatita. De asemenea, utilizarea antioxidantilor si/sau a altor medicamente, cum ar fi prostaciclina, statinele, inhibitorii ACE, inhibitorii AT II, ca irbesartan, ar putea creste numarul de EPCs si reduce eliberarea de MPs. O alta metoda de a imbunatati disfunctia vasculara ar putea fi terapia prin transplantarea de EPCs si MPs. Astfel, exista unele strategii bazate

pe potentialul terapeutic al MPs si EPCs in restabilirea disfunctiei vasculare si in utilizarea lor in medicina regenerativa vasculara.

In concluzie, scopul studiilor autorului a fost acela de a evidentia alterarile patobiochimice existente la nivel celular si molecular in vasele de sange, alterari ce conduc la ateroscleroza, diabet, obezitate, imbatranire, sindrom metabolic. Publicatiile au fost in domeniul functiei/disfunctiei endoteliale, factorilor vasoactivi endoteliali, al MPs si EPCs ca markeri ai disfunctiilor vasculare si al mecanismelor de aparare in bolile cardiovasculare. Contributiile majore presupun: **1.** studiul mecanismelor celulare si moleculare implicate in disfunctia vasculara in diabet, obezitate si in efectul unor medicamente (nebivolol); **2.** reglarea disfunctiei endoteliale prin NO, factorii de relaxare si contractie derivati de la endoteliu, medicamentele antihipertensive (nebivolol, irbesartan) si antitrombotice (enoxaparina); **3.** contributia factorilor de risc cardiovascular, a MPs circulante si EPCs la disfunctia vasculara, ca noi biomarkeri ai bolilor cardiovasculare; **4.** investigarea comportamentului dual al microparticulelor plachetare circulante (PMPs) ca efectori biologici cu rol important in patofiziologia vasculara si ca tinte endogene a EPCs pentru a facilita repararea si reconstructia endoteliala in ateroscleroza vasculara indusa experimental.

Rezultatele acumulate pana acum reprezinta o puternica motivatie de a continua efortul in dezlegarea misterelor bolii cardiovasculare, in descoperirea mecanismelor celulare si moleculare implicate in ateroscleroza si in gasirea de noi medicamente sau alte cai complementare in vederea restabilirii disfunctiilor vasculare.