

Rezumat

În prima secțiune a tezei de abilitare, sunt prezentate date recente privind inflamația în ateroscleroză, și contribuția personală la cunoașterea actuală. Pe baza datelor noastre și din literatura de specialitate, am propus (eu și mentorul meu), o serie de stagii consecutive care să descrie evoluția aterosclerozei și am oferit o imagine de ansamblu cu privire la intersecția dintre inflamație și dislipidemie în ateroscleroză. Apoi, sunt prezentate contribuții originale relativ la disfuncția celulelor vasculare în inflamația asociată cu diabetul zaharat și ateroscleroza. Datele noastre noi cu privire la mecanismele efectelor concentrațiilor crescute de glucoză (HG) și / sau citokine în celulele endoteliale (CE) activate au arătat că: 1. HG induce disfuncția CE valvulare; 2. HG, rezistina (o citokină) sau în asociere HG cu rezistina cresc expresia de molecule de adeziune celulară fractalkina și P-selectina, care contribuie la creșterea adeziunii monocitelor; 3. rezistina și TNF α induc nivele similare de fractalkina dar nu au efecte aditive. Aceste rezultate, au adăugat date noi cu privire la potențialul inflamator al rezistinei și la interacția dintre rezistina și TNF α în CE umane.

Există dovezi că, la om, ateroscleroza accelerată apare în diabet, iar celulele intinale musculare netede (SMC) comută la un fenotip secretor și sunt mai pro-aterogene, prin mecanisme care nu sunt bine definite. Am investigat rolul HG și al citokinelor în inflamația SMC. Rezultatele noastre originale au demonstrat că HG induce în exces fractalkina și MCP-1 în SMC și creșterea ulterioară a adeziunii monocitelor. În plus, rezistina induce un efect pro-inflamator în SMC, prin creșterea expresiei de fractalkina și CX3CR1 prin activarea TLR4 și proteinelor Gi. Apoi, am investigat mecanisme de interacțiune între SMC și monocite din placă. Datele noastre au arătat că, un rezultat al interacției între SMC și monocite este producerea de molecule pro-inflamatorii și că, perechea fractalkina / CX3CR1 este implicată în mod special în creșterea expresiei de TNF- α , MMP 9 și CX3CR1. Interacția între SMC și monocite activează calea de semnalizare JAK2/STAT 3 în ambele tipuri de celule.

Într-o încercare de a descoperi noi ținte pentru imagistica și terapie, am coordonat un proiect complex, împreună cu o echipă cercetători clinicieni (cardiologi și reumatologi). Am evidențiat biomarkeri relevanți clinic și noi ținte pentru terapie și s-au stabilit corelații între nivelurile plasmatiche ale citokinelor / chemokine și stadiul de evoluție a patologiei de la inflamație la ateroscleroză sau la boli reumatice.

Ca parte a direcției de cercetare asupra terapiei anti-inflamatorii, am evidențiat noi funcții ale unor medicamente "vechi" (heparina și aspirină). Am descoperit un atribut nou al enoxaparinei (o heparina de greutate moleculară mică) care este inhibarea adeziunii monocitelor la CE activate de concentrații crescute de glucoză și/sau citokine prin mecanisme care implică molecule de adeziune celulară. Am demonstrat că aspirina, agonisti de PPAR fenofibrat și

clofibrat inhiba cresterea expresiei de fractalkina si MCP-1 induse de HG prin mecanisme specifice. În plus, am evidenciat că, anti-oxidantii naturali curcumina și Morus Alba reduc activarea CE indusa de rezistina.

O altă abordare a terapiei anti-inflamatorii este utilizarea nanomedicinii. Am dezvoltat sisteme lipozomale "inteligente" (recunoscând VCAM-1 exprimat pe CE), încărcate cu medicamente si capabile sa tinteasca CE activate care acoperă domeniile lezionale din ateroscleroza.

Ultima parte din sectiunea 1 include rezultate profesionale în care voi da detalii cu privire la diseminarea principalelor mele rezultatelor stiintifice, obtinute dupa obtinerea diplomei de doctor: 24 de articole originale indexate ISI, cu 580 citari, 6 articole non-ISI, 3 capitole de carte, 57 comunicari la congrese internationale, și 43 la manifestari stiintifice nationale; indexul h este 11. Am fost recompensata cu 3 premii știintifice, unul national si 2 internationale.

Activitatea mea de management a constat în participarea la proiecte nationale si internationale, la 5 ca director si la 8 în calitate de colaborator, si, într-un grant international, ca parte a managementului și lider WP. Voi prezenta alte activități și anume participarea în calitate de referent oficial sau presedinte la comisii de doctorat si în concursurile pentru angajari, referent invitat pentru diverse reviste internationale, expert pentru granturi nationale, și expert la Comisia CNATDCU. În prezent, eu sunt seful Departamentului de Biopatologia și Terapia inflamatiei, și director adjunct al IBPC. Activitatea mea stiintifica se concentrează pe coordonarea echipei mele de cercetatori, ajutându-i să pună în aplicare proiectele lor la performanță maximă, si să –si îmbunătățească permanent cunostintele. O altă preocupare este de a îmbunătăți colaborarea noastră cu clinicieni si, cu grupuri din alte țări care lucrează în domeniul nostru de cercetare.

În sectiunea II, este detaliat directia proiectului de cercetare prezent. Scopurile noastre sunt de a căuta mecanismele prin care mediatorii moduleaza inflamatia in CE, SMC, monocite / macrofage, pentru a intelege mecanismele de semnalizare si de reglare genica implicate, si de a dezvolta noi strategii terapeutice tinite bazate pe nanotehnologii pentru a reduce inflamatia peretelui vascular. Noi credem că datele vor fi aplicabile pentru numeroase boli în care este implicata inflamatia.

La sfârșitul sectiunii II, voi prezenta proiectele depuse, planurile mele de viitor, de evolutia carierei si gândirea mea de a efectua mentorat la standarde "Simionescu". Imi continui activitatea, gândindu-mă la ce a spus profesorul Nicolae Simionescu: "Nimic durabil nu se poate face în cazul în care in materialul de construcție nu se adaugă "satis quantum", suflet. Din moment ce stim că "fără a da, nu poti deveni ceea ce admiri" suntem norocosi să avem ca

model pe Dr. Maya Simionescu, care continuă să aibă încredere și să ne facă să credem că "imposibilul nu există".