



ACADEMIA ROMÂNĂ
Școala de Studii Avansate a Academiei Române
Institutul de Biologie și Patologie Celulară „Nicolae
Simionescu”

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**TERAPIA CELULARĂ A ȚESUTULUI ISCHEMIC:
TRANSPLANTUL COMBINAT DE CELULE STROMALE
MEZENCHIMALE ȘI PROGENITORE ENDOTELIALE**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
Academician Maya Simionescu

DOCTORAND:
Sinziana Popescu

București
2022

Cuvinte cheie: Terapie celulară, infarct miocardic, celule mezenchimale stromale, celule formatoare de colonii endoteliale, hidrogel, încapsulare celulară.

Număr total de pagini: 118

Număr de figuri în Partea I: 10

Număr de figuri originale în Partea a II-a: 21

Referințe bibliografice: 155

Lucrări publicate în reviste indexate ISI: 3 (1 – autor principal)

Rezumate publicate în reviste indexate ISI: 1

Lucrări în pregătire: 2

Postere prezentate la manifestări științifice internaționale: 7 (4 – autor principal)

Comunicări orale susținute la manifestări științifice internaționale: 1

Premii naționale: 4

Specializări și cursuri efectuate pe durata programului doctoral: 5

Burse obținute pe durata programului doctoral: 2 (bursa doctorala de la Academia Romana și bursa Fulbright pentru cercetare)

Participarea la proiecte de cercetare naționale: 3

CUPRINS

LISTA ABREVIERI ----- 1

INTRODUCERE SI OBIECTIVELE GENERALE ALE TEZEI DE DOCTORAT----- 4

PARTEA I - STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTINTELOR ----- 7

I.	1. INFARCTUL MIOCARDIC	-----	7
I.	1. 1. Definiția Infarctului Miocardic	-----	8
I.	1. 2. Abordarea clinică	-----	10
I.	1. 3. Repararea cardiacă	-----	11
I.	1. 4. Vindecarea adversă	-----	16
I.	2. TERAPIA CELULARĂ	-----	18
I.	2. 1. Introducere	-----	18
I.	2. 2. Terapia celulară cardiacă	-----	21
I.	3. CELULELE STROMALE MEZENCHIMALE (MSC)	-----	25
I.	3. 1. Definiție și proprietăți	-----	25
I.	3. 2. Avantaje funcționale	-----	27
I.	3. 3. Rezultatele studiilor in vivo		30
I.	4. CELULELE FORMATOARE DE COLONII ENDOTELIALE (ECFC)	-----	32
I.	4. 1. Definiție și proprietăți	-----	32
I.	4. 2. Avantajele funcționale ale ECFC	-----	34
I.	4. 3. Rezultatele studiilor in vivo	-----	35
I.	5. INGINERIA TISULARĂ	-----	38
I.	5. 1. Direcții și potențial biomedical	-----	38
I.	6. HIDROGELURILE	-----	42
I.	6. 1. Origine, mecanisme de polimerizare și aplicații	-----	42

PARTEA II - CONTRIBUȚII ORIGINALE ----- 47

II.	1 - TERAPIA CELULARĂ COMBINATĂ AMELIOREAZĂ RECUPERAREA MIOCARDICĂ DUPĂ INFARCT PRIN MODULAREA RECIPROCĂ A FUNCȚIILOR MSC ȘI ECFC	-----	47
II.	1. 1. Introducere	-----	47
II.	1. 2. Metode:	-----	48
II.	1. 2. 1 Inducerea infarctului miocardic la șoareci	-----	48
II.	1. 2. 2 Analiza ecocardiografică	-----	49
II.	1. 2. 3. Urmărirea in vivo a celulelor transplantate	-----	50
II.	1. 2. 4. Culturi de celule	-----	50
II.	1. 2. 5. Verificarea potențialului de diferențiere osteo-adipo-chondro a MSC	---	51
II.	1. 2. 6. Citometrie in flux	-----	52
II.	1. 2. 7. Caracterizarea dialogului molecular dintre MSC si ECFC: experimente de co-cultură	-----	52
II.	1. 2. 8. Colectarea și prepararea secretomului	-----	53

II. 1. 2. 9. Determinarea capacității angiogene a secretomului: experimente in vitro pe Matrigel	-----	53
II. 1. 2. 10. Efectul MSC asupra organizării ECFC în structuri tubulare similare capilarelor	-----	54
II. 1. 2. 11. Experimente Proteome Profiler	-----	54
II. 1. 2. 12. Metoda ELISA	-----	54
II. 1. 2. 13. Reacția de polimerizare în lanț cantitativă în timp real (qRT-PCR)	---	55
II. 1. 2. 14. Tehnica Western blot	-----	55
II. 1. 2. 15. Analiza statistică	-----	56
II. 1. 3. Rezultate	-----	56
II. 1. 3. 1. Caracterizarea structurală și funcțională a MSC umane	-----	56
II. 1. 3. 2. Transplantul dublu de MSC și ECFC îmbunătățește funcția cardiacă după infarctul miocardic experimental	-----	58
II. 1. 3. 3. Terapia celulară duală (MSC+ECFC) promovează expresia Conexinei 43 și a Integrinei alpha5 în inimile infarctizate	-----	60
II. 1. 3. 4. MSC și ECFC secretă factori angiogeni distincți.	-----	61
II. 1. 3. 5. Interacțiunea cu ECFC induce în MSC expresia receptorului la fibronectină	-----	65
II. 1. 3. 6. Contactul direct între MSC și ECFC stimulează secreția citokinelor	---	67
II. 1. 4. Discuții	-----	71
II. 2 - OBȚINEREA ȘI TESTAREA UNEI MATRICI CITOCOMPATIBILE PENTRU ÎNCAPSULARE CELULARĂ	-----	74
II. 2. 1. Introducere	-----	74
II. 2. 2. Materiale și metode	-----	76
II. 2. 2. 1. Sinteza de gelatină metacrilată	-----	76
II. 2. 2. 2. Fabricarea hidrogelului	-----	76
II. 2. 2. 3. Caracterizarea mecanică a hidrogelului	-----	76
II. 2. 2. 4. Determinarea stabilității volumetrică și a degradării in vitro	-----	77
II. 2. 2. 5. Testarea adeziunii tisulare	-----	77
II. 2. 2. 6. Culturi celulare	-----	78
II. 2. 2. 7. Experimente de încapsulare celulară	-----	78
II. 2. 2. 8. Determinarea viabilității celulare prin metoda Live/Dead	-----	78
II. 2. 2. 9. Determinarea prezenței celulare în interiorul hidrogelului	-----	79
II. 2. 2. 10. Analiza statistică	-----	79
II. 2. 3. Rezultate	-----	80
II. 2. 3. 1. Funcționalizarea gelatinei permite foto-polimerizarea hidrogelului	---	80
II. 2. 3. 2. Durata foto-polimerizării determină proprietățile mecanice ale hidrogelului	-----	81
II. 2. 3. 3. Stabilitatea volumetrică și degradarea in vitro a hidrogelului	-----	84

II. 2. 3. 4. Foto-polimerizarea hidrogelului în contact cu pielea determină adeziunea pe aceasta	-----	85
II. 2. 3. 5. Viabilitatea celulelor încapsulate în hidrogel	-----	86
II. 2. 3. 6. Structura internă a hidrogelului permite diseminarea celulelor în interiorul acestuia	-----	87
II. 2. 4. Discutii	-----	89
CONCLUZII GENERALE	-----	91
BIBLIOGRAFIE	-----	93
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE PE DURATA PROGRAMULUI DOCTORAL	---	
--		114
COMUNICĂRI SUSȚINUTE LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE INTERNAȚIONALE ȘI NAȚIONALE- AUTOR PRINCIPAL	-----	114
COMUNICĂRI SUSȚINUTE LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE INTERNAȚIONALE ȘI NAȚIONALE – CO-AUTOR	-----	115
SPECIALIZĂRI ȘI CURSURI EFECTUATE PE DURATA PROGRAMULUI DOCTORAL	-----	116
PREMII OBȚINUTE PE DURATA PROGRAMULUI DOCTORAL	-----	116
BURSE OBȚINUTE PE DURATA PROGRAMULUI DOCTORAL ȘI FINANȚAREA CERCETĂRILOR	-----	117
COLABORATOR ÎN GRANTURI NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE:	-----	118

Introducere si obiectivele generale ale tezei de doctorat

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel global, cu peste 18.6 milioane de victime anual. Dintre acestea, mai mult de 80% se datorează bolii cardiace ischemice și bolii cerebrovasculare. Deși programele de informare a populației cu privire la factorii de risc și prevenție se bucură de succes, incidența și răspândirea acestor patologii sunt în continuă creștere (Roth et al., 2018). Povara bolilor cardiovasculare se resimte nu doar în calitatea vieții cetățenilor ci și la nivel economic, având în vedere că numai în anul 2015 BCV au costat Uniunea Europeană peste 210 miliarde de euro (Elizabeth Wilkins, 2017).

Conform datelor Eurostat, în România aproximativ 58% dintre decesele înregistrate în anul 2016 s-au datorat BCV, cu o mai mare incidență în rândul femeilor (64.9%) decât în cazul bărbaților (51.6%). Factorul de risc medical cel mai răspândit este în prezent considerat a fi presiunea sistolică crescută, în timp ce alimentația necorespunzătoare reprezintă factorul comportamental principal asociat cu mortalitatea datorată BCV. Conform perspectivei medicale convenționale, fiziopatologia bolii ischemice cardiace este una multifactorială, având la bază disfuncția microvasculaturii coronariene, vasoconstricția severă, procese inflamatorii și/sau aterogene. Într-adevăr, deși instalarea treptată a ischemiei este favorizată de procesele tipice îmbătrânirii, atenția medicală se îndreaptă cel mai adesea către boala aterosclerotică și ocluzia arterelor coronare, aceasta culminând cu manifestarea infarctului miocardic acut (Elizabeth Wilkins, 2017; Severino et al., 2020).

Lezarea ischemică a miocardului se traduce în pierderea contractilității cardiomiocitelor și disfuncția mecanică, ducând în timp la insuficiență cardiacă. Considerând că inima are o capacitate de regenerare neglijabilă, cu un turn-over anual de doar 1-2% al cardiomiocitelor, sunt de dorit strategii care să inducă regenerarea și recuperarea funcțională a cordului (Hashimoto et al., 2018; Turner et al., 2020). Până în prezent capacitatea redusă de regenerare a cardiomiocitelor a fost abordată din multiple direcții, una dintre cele mai promițătoare căi fiind terapia celulară. Aceasta presupune administrarea directă de celule vii unui pacient, cel mai adesea prin injectare, cu scopul de a obține un efect terapeutic. Printre mecanismele benefice care pot fi declanșate cu ajutorul terapiei celulare se numără regenerarea tisulară, restabilirea unor funcții biologice compromise și creșterea capacității corpului de a combate infecții (Wang et al., 2021). Numeroase studii preclinice au consolidat potențialul terapiei celulare în procesul de recuperare miocardică post-infarct, fapt ce a

acelerat tranziția către testele clinice. Totuși, până în prezent rezultatele studiilor clinice au sugerat că grefarea inefficientă a celulelor transplantate la situsul lezat este un neajuns considerabil al terapiilor cu celule vii, acest lucru limitând în timp efectele benefice induse de celulele administrate (Fernández-Avilés et al., 2017; Pittenger et al., 2019). Din acest motiv, nevoia de a dezvolta o terapie eficientă rămâne de actualitate și reprezintă ținta multor abordări biomedicale inovative. Acestea se înscriu în sfera ingineriei tisulare și utilizează celule, biomateriale precum și arhitecturi complexe obținute prin tehnologia printării 3D. Cel mai probabil, prin progresul acestor domenii distincte se vor putea contura noi soluții pentru tratamentul afecțiunilor cardiovasculare.

Dat fiind impactul infarctului miocardic asupra populației globale, lucrarea de față și-a propus dezvoltarea unei strategii celulare pentru a facilita recuperarea cardiacă post-infarct. Ipoteza principală care a stat la baza cercetărilor a fost că administrarea simultană a două tipuri celulare, remarcate individual pentru proprietățile lor reparatoare, poate produce efecte benefice superioare mono-terapiilor.

De asemenea, în încercarea de a dezvolta pe viitor o structură 3D compatibilă cu încapsularea celulară, am optimizat formularea unui hidrogel care să poată fi aplicat ulterior în ingineria tisulară.

Structura tezei de doctorat

Lucrarea este structurată în două părți: prima dintre acestea, intitulată „Stadiul actual al cunoștințelor”, descrie aspecte recente referitoare la bolile cardiovasculare, infarctul miocardic și terapia celulară, cu accent pe celulele stromale mezenchimale (MSC) și celulele formatoare de colonii endoteliale (ECFC), acestea reprezentând cele două tipuri celulare utilizate în partea experimentală. De asemenea, sunt expuse pe larg conceptele esențiale din domeniul ingineriei tisulare și al hidrogelurilor.

Cea de-a doua parte a tezei cuprinde contribuții originale și este împărțită în două studii majore.

Primul studiu, intitulat **”Terapia celulară combinată ameliorează recuperarea miocardică după infarct prin modularea reciprocă a funcțiilor MSC și ECFC”** a investigat potențialul terapeutic al celulelor mezenchimale stromale în prezența celulelor formatoare de colonii endoteliale. Acest prim studiu a avut două obiective principale:

1. Evaluarea eficienței dublului transplant MSC+ECFC comparativ cu mono-transplantul MSC în a restabili funcția cardiacă la șoarecii cu infarct miocardic indus;
2. Investigarea mecanismelor moleculare prin care ECFC modulează MSC și viceversa.

Pentru a îndeplini obiectivele acestui studiu am utilizat atât modele experimentale *in vitro* cât și un model animal de infarct miocardic, realizat pe șoareci. Experimentele au presupus tehnici de biochimie precum ELISA și Western blotting, tehnici de biologie moleculară precum qRT-PCR, studii pe culturi de celule și caracterizarea acestora prin citometrie în flux. Descrierea amănunțită a protocoalelor poate fi regăsită în secțiunea „Materiale și metode” aferentă acestui capitol al tezei de doctorat.

Rezultatele originale obținute în acest studiu au demonstrat că:

- Dublul transplant de MSC și ECFC îmbunătățește funcția cardiacă după infarctul miocardic, comparativ cu terapia bazată doar pe MSC;
- Terapia celulară duală (MSC+ECFC) promovează expresia Conexinei 43 și a Integrinei alpha5 în inimile infarctizate, sugerând o integrare superioară a celulelor în matricea extracelulară;
- MSC și ECFC prezintă profiluri secretorii distincte, cu efect angiogen;
- Interacțiunea cu ECFC induce în MSC expresia receptorului la fibronectină, indicând o abilitate îmbunătățită a celulelor co-transplantate de a se grefa în țesutul gazdă;
- Contactul direct între MSC și ECFC modulează activitatea lor secretoare, în special la nivelul factorilor de creștere și al citokinelor implicate în angiogeneza, în organizarea matrixului extracelular și în răspunsul inflamator.

Aceste rezultate dovedesc eficiența unei abordări duale în ceea ce privește terapia celulară a miocardului post-infarct, prin modularea reciprocă a proprietăților benefice caracteristice fiecărui tip celular utilizat. Această concluzie confirmă ipoteza inițială, anume aceea că utilizarea simultană a MSC și ECFC, recunoscute individual pentru potențialul lor reparator, are efecte benefice superioare mono-terapiei bazată pe MSC.

Datele originale, cuprinse în primul studiu al prezentei teze de doctorat, s-au concretizat în articolul intitulat „Dual Stem Cell Therapy Improves the Myocardial Recovery Post-Infarction through Reciprocal Modulation of Cell Functions”, autori S. Popescu, M.B. Preda, C.I. Marinescu, M. Simionescu, A. Burlacu., publicat în revista *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May 26;22(11):5631. doi: 10.3390/ijms22115631. (Factor de impact: 5.92, Q1). Articolul a fost premiat în anul 2021 de către UEFISCDI.

Cel de-al doilea studiu cuprins în secțiunea „Contribuții originale” a tezei de doctorat este intitulat „Obținerea și testarea unei matrici citocompatibile pentru încapsulare celulară” și a avut ca obiectiv includerea celulelor mezenchimale stromale în structura 3D a unui hidrogel foto-polimerizabil, acesta având aplicabilitate biomedicală. Acest studiu a fost efectuat în cadrul unui stagiu de cercetare Fulbright, în Departamentul de Inginerie Chimică și Biomoleculară al Universității din California, Los Angeles.

Pentru a realiza acest obiectiv am folosit metode chimice de sinteză și polimerizare a hidrogelului, teste mecanice pentru caracterizarea proprietăților acestuia precum și experimente pe culturi de celule pentru a valida cito-compatibilitatea matricii obținute. Detaliile specifice acestor experimente pot fi regăsite în secțiunea „Materiale și metode” aferentă acestui capitol al tezei de doctorat.

Rezultatele obținute în acest studiu au aratat că:

- Funcționalizarea gelatinei cu grupări metacril permite foto-polimerizarea hidrogelului într-un proces controlat din exterior și dependent de expunerea la lumină;
- Durata foto-polimerizării determină proprietățile mecanice ale hidrogelului, într-o relație de proporționalitate directă;
- Hidrogelul obținut este stabil din punct de vedere al degradării în condiții apoase;
- Foto-polimerizarea hidrogelului în contact cu pielea determină adeziunea pe aceasta, un parametru important pentru aplicabilitatea in vivo a biomaterialelor;
- Hidrogelul obținut este înalt citocompatibil iar celulele încapsulate în acesta au o viabilitate înaltă pe parcursul primelor 5 zile de încapsulare;
- Structura internă a hidrogelului permite diseminarea celulelor în interiorul acestuia, o proprietate esențială a matricilor utilizate în încapsulare celulară.

Datele originale cuprinse în acest studiu fac parte dintr-un articol în curs de publicare în colaborare.

În concluzie, rezultatele originale obținute în prezenta teză de doctorat indică o eficiență in vivo superioară a terapiei celulare duale MSC+ECFC comparativ cu mono-terapia bazată pe MSC. Mai mult decât atât, datele indică o reglare reciprocă a celor două tipuri celulare, cu

efectul ultim de stimulare a abilității de grefare a MSC precum și a proceselor reparatoare individuale. Rezultatele obținute în cel de-al doilea studiu demonstrează versatilitatea hidrogelului foto-polimerizat și compatibilitatea acestuia cu încapsularea MSC, indicând aplicabilitatea sa biomedicală.

Aceste studii confirmă și extind potențialul uriaș al terapiilor celulare în medicina regenerativă și impactul pe care l-ar putea avea în lupta contra bolilor cardiovasculare.

Perspective

În momentul actual există o nevoie considerabilă de soluții terapeutice care să reverseze efectele dramatice ale infarctului miocardic asupra arhitecturii și funcției cardiace, încetinind astfel tranziția către insuficiența cardiacă. Cu obiectivul principal de a contribui la regenerarea cardiacă, în ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative atât în biomedicină cât și în domenii aparent îndepărtate.

Printr-o abordare interdisciplinară, îmi propun continuarea studiului privind terapia celulară duală MSC+ECFC și reunirea acestuia cu hidrogelul optimizat în cea de-a doua parte a tezei. Astfel, va fi posibilă testarea celulelor administrate in vivo sub forma încapsulată, ca patch, comparativ cu injecția clasică de suspensie celulară și determinarea metodei de livrare optime. De asemenea, anticipez experimente de încapsulare in vitro utilizând MSC și ECFC care să pună în evidență nu doar abilitățile secretorii ale celor două tipuri celulare, dar și capacitatea acestora de a se dispune în structuri asemănătoare țesuturilor native.

Asemenea rezultate vor putea stabili dacă administrarea celulelor într-un suport 3D protector este suficient de avantajoasă pentru a putea prelungi în timp eficiența terapiilor celulare.

Contributii personale

Lista lucrărilor publicate și comunicate pe durata programului doctoral

Lucrare publicată într-o revistă indexată ISI – autor principal

S. Popescu, M.B. Preda, C.I. Marinescu, M. Simionescu, A. Burlacu. Dual Stem Cell Therapy Improves the Myocardial Recovery Post-Infarction through Reciprocal Modulation of Cell Functions. *Int J Mol Sci.* 2021 May 26;22(11):5631. doi: 10.3390/ijms22115631. (Factor de impact: 5.92, Q1)

Lucrări publicate în reviste indexate ISI – co-autor

M.B. Preda, A.M. Lupan, C.A. Neculachi, L.I. Leti, I.M. Fenyó, S. Popescu, E.G. Rusu, C.I. Marinescu, M. Simionescu, A. Burlacu. Evidence of mesenchymal stromal cell adaptation to local microenvironment following subcutaneous transplantation. *J Cell Mol Med.* 2020 Aug 12;24(18):10889–97. doi: 10.1111/jcmm.15717. (Factor de impact: 5.31, Q2)

C.I. Marinescu, M.B. Preda, C.A. Neculachi, E.G. Rusu, S. Popescu, A. Burlacu. Identification of a Hematopoietic Cell Population Emerging From Mouse Bone Marrow With Proliferative Potential In Vitro and Immunomodulatory Capacity. *Front. Immunol.* 2021 12:698070. doi: 10.3389/fimmu.2021.698070 (Factor de impact: 7.56, Q1)

Rezumat publicat într-o revistă indexată ISI

S. Popescu, A.M. Lupan, M.B. Preda, M. Simionescu, A. Burlacu, “Dual stem cell therapy improves the cardiac function after experimental myocardial infarction”. *Circulation Research.* 2020;127:A492, DOI: 10.1161/res.127.suppl_1.492 (Factor de impact: 17.36, Q1)

Comunicări susținute la manifestări științifice internaționale și naționale - autor principal

S. Popescu, M.A. Publik, B. M. Preda, „A novel neutrophil-like in vitro model for the study of human neutrophil polarization”. The 38th International Conference and Annual Scientific Session of the Romanian Society for Cell Biology, 4-6 Noiembrie 2021. Eveniment virtual – prezentare poster

S. Popescu, AM Lupan, M.B. Preda, M. Simionescu, A. Burlacu, “Dual stem cell therapy improves the cardiac function after experimental myocardial infarction”. *American Heart*

Association Basic Cardiovascular Science Scientific Sessions 2020. July 27–30, 2020. Virtual Event. - Prezentare poster

S. Popescu, AM Lupan, M.B. Preda, A. Burlacu, M. Simionescu “Cross-talk between Mesenchymal Stromal Cells and Endothelial Progenitors modulates the expression of angiogenesis related molecules” - The 36th Annual Scientific Session of the Romanian Society for Cell Biology and the 10th National Congress with International participation, 2018, Craiova, Romania –Prezentare orală

S. Popescu, M.B. Preda, A. Burlacu. “Assessment of the proper ratio between endothelial progenitor cells and mesenchymal stromal cells that confers superior angiogenic effects in vitro”. 9th National Congress with International Participation and 35th Annual Scientific Session of the Romanian Society for Cell Biology, 06 -12 iunie 2017, Iasi, Romania – Prezentare poster

S. Popescu, M.B. Preda, A. Burlacu “Assessment of the proper ratio between endothelial progenitor cells and mesenchymal stromal cells that confers superior angiogenic effects in vitro” European Society of Cardiology " Basic Science Summer School", 17-25 Iunie 2017, Nisa, Franta – Prezentare poster

Comunicări susținute la manifestări științifice internaționale și naționale – co-autor

M.B. Preda, S. Popescu, R. Tutuiianu, A.M. Rosca, M. Simionescu, A. Burlacu. “Hypoxia regulates the pro-angiogenic effect of subcutaneously transplanted mesenchymal stromal cells.” EMBO Conference: The Molecular and Cellular Basis of Regeneration and Tissue Repair. 15-19 September 2018. Valetta, Malta;

M.B. Preda, S. Popescu, R. Tutuiianu, A.M. Rosca, M. Simionescu, A. Burlacu. “Hypoxia regulates the pro-angiogenic effect of subcutaneously transplanted mesenchymal stromal cells.” Keystone Symposia meeting on Therapeutic Targeting of Hypoxia-Sensitive Pathways. 10-14.04.2018. University of Oxford Mathematical Institute, Oxford, UK.

M.B. Preda, S. Popescu, R. Tutuiianu, A.M. Rosca, M. Simionescu, A. Burlacu. “Hypoxia regulates the pro-angiogenic effect of subcutaneously transplanted mesenchymal stromal cells.” INTERNATIONAL COURSE & ISRMS 2nd CONGRESS, June 14-17, 2017, Bucharest, Romania.

Specializări și cursuri efectuate pe durata programului doctoral

2021 - Workshop virtual: "Cell-Matrix Interaction and Mechanobiology in Regenerative Medicine", Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society, 10-11 Iunie 2021

2019 - "Micro- and Nanotechnologies for Medicine Workshop: Emerging Frontiers and Applications", University of California, Los Angeles, Los Angeles, SUA 8-12 Iulie, 2019

2019 – "Molecular Basis of Vascular Biology" Course (MCD BIO 224-1), University of California, Los Angeles, Los Angeles, SUA, Martie – Iunie 2019

2018 – Certificare TOEFL - English Language ibt Test: scor 106/110

2017 - "Techniques to validate the isolation of adipose derived stem cells and their differentiation evaluation" Course – the Second Congress of the International Society of Regenerative Medicine and Surgery (ISRMS), 14-17 Iunie, 2017, Bucuresti, Romania

Premii obținute pe durata programului doctoral

2021 - UEFISDCI PN-III-P1-1.1-PRECISI-2021 - Premiarea rezultatelor cercetării - articole - S. Popescu, M.B. Preda, C.I. Marinescu, M. Simionescu, A. Burlacu. Dual Stem Cell Therapy Improves the Myocardial Recovery Post-Infarction through Reciprocal Modulation of Cell Functions. Int J Mol Sci. 2021 May 26;22(11):5631. doi: 10.3390/ijms22115631. (Factor de impact: 5.92)

2021 - UEFISDCI PN-III-P1-1.1-PRECISI-2021 - Premiarea rezultatelor cercetării – articole - C.I. Marinescu, M.B. Preda, C.A. Neculachi, E.G. Rusu, S. Popescu, A. Burlacu. Identification of a Hematopoietic Cell Population Emerging From Mouse Bone Marrow With Proliferative Potential In Vitro and Immunomodulatory Capacity. Front. Immunol. 2021 12:698070. doi: 10.3389/fimmu.2021.698070 (Factor de impact: 7.56)

2020 - UEFISDCI PNCDI III - Premiarea rezultatelor cercetării - articole - M.B. Preda, A.M. Lupan, C.A. Neculachi, L.I. Leti, I.M. Fenyó, S. Popescu, E.G. Rusu, C.I. Marinescu, M. Simionescu, A. Burlacu. Evidence of mesenchymal stromal cell adaptation to local microenvironment following subcutaneous transplantation. J Cell Mol Med. 2020 Aug 12;24(18):10889–97. doi: 10.1111/jcmm.15717. (Factor de impact: 5.31)

2020 – American Heart Association Basic Cardiovascular Science Scientific Sessions 2020: Paul Dudley White International Scholar Award for the Highest Ranked Abstract from Romania

2018 – Premiul pentru cea mai buna prezentare orala (Locul 3) - “The 36th Annual Scientific Session of the Romanian Society for Cell Biology and the 10th National Congress with International participation”, 2018, Craiova, Romania

Burse obținute pe durata programului doctoral și finanțarea cercetărilor

2018 - 2019 - Bursa de cercetare - Fulbright Student Award to the United States

2016 - 2019 - Bursa de studii doctorale - Școala de Studii Avansate a Academiei Române

Colaborator în granturi naționale și internaționale:

INNATE-MI PN-III-P4-ID-PCCF-2016-0172: Targeting innate immune mechanisms to improve risk stratification and to identify future therapeutic options in myocardial infarction.

Co-SuSTaIn PN-III-P2-2.1-PED-2016-1881: Consolidating the Subcutaneous Transplantation of Mesenchymal Stem Cells as a Warranted Therapy for Myocardial Infarction.

ComTIsM PN-II-RU-TE-2014-Contract 83/2014 Ingineria tesutului ischemic prin transplant combinatorial: asamblarea pieselor ce induce atât supraviețuirea grefei cât și repararea tesutului gazda.

Bibliografie

- Elizabeth Wilkins. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. In R. L.-F. and R. B. Jose Leal (Ed.), *European Heart Network*. British Heart Foundation Centre on Population Approaches for Non-Communicable Disease Prevention.
- Fernández-Avilés, F., Sanz-Ruiz, R., Climent, A. M., Badimon, L., Bolli, R., Charron, D., Fuster, V., Janssens, S., Kastrup, J., Kim, H.-S., Lüscher, T. F., Martin, J. F., Menasché, P., Simari, R. D., Stone, G. W., Terzic, A., Willerson, J. T., Wu, J. C., Fernández-Avilés, F., ... Ylä-Herttuala, S. (2017). Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. *European Heart Journal*, 38(33), 2532–2546. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx248>
- Hashimoto, H., Olson, E. N., & Bassel-Duby, R. (2018). Therapeutic approaches for cardiac regeneration and repair. *Nature Reviews Cardiology*, 15(10), 585–600. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0036-6>
- Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M., & Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *Npj Regenerative Medicine*, 4(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, H. T., Abebe, M., Abebe, Z., Abejie, A. N., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- Severino, P., D'amato, A., Pucci, M., Infusino, F., Adamo, F., Birtolo, L. I., Netti, L., Montefusco, G., Chimenti, C., Lavalle, C., Maestrini, V., Mancone, M., Chilian, W. M., & Fedele, F. (2020). Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 1–30. <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>
- Turner, D., Rieger, A. C., Balkan, W., & Hare, J. M. (2020). Clinical-based Cell Therapies for Heart Disease—Current and Future State. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 11(2), e0015. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10401>

Wang, L. L., Janes, M. E., Kumbhojkar, N., Kapate, N., Clegg, J. R., Prakash, S., Heavey, M. K., Zhao, Z., Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2021). Cell therapies in the clinic. *Bioengineering & Translational Medicine*, 6(2), 1–36.
<https://doi.org/10.1002/btm2.10214>