

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

SOP - Insulinorezistentă – Diabetul, TNE-GEP si Cancerul Pancreatic

Noi perspective în patogeneză, noi biomarkeri și terapii

Dr. Ioana Rada Popa-Ilie

Această teză de abilitare sumarizează cele mai importante realizări în plan academic și științific și schițează câteva din planurile de dezvoltare viitoare ale carierei. Prezentarea rezultatelor obținute în planul cercetării științifice vizează perioada de după finalizarea studiilor doctorale și face referință doar la cele mai relevante publicații. Am fost întotdeauna fascinată de sănătatea aparatului reproductiv feminin, în special de sindromul ovarului polichistic (PCOS), mitocondrii, precum și de conceptul apoptozei mediate mitocondrial în terapia cancerului. Rezistența la insulină, relația acesteia cu țesutul adipos și bolile cardiovasculare și tot ceea ce derivă din acest cerc vicios, nanomedicina și medicina regenerativă s-au numarat, de asemenea, printre principalele mele interese științifice. Acestea explică și decizia mea de a ma specializa și în Diabet, nutriție și boli metabolice, în afară de principala mea specializare-endocrinologie dar și o parte din cercetările și realizările mele. Atât cercetările fundamentale, cât și studiile clinice au răspuns în mod egal intereselor mele.

Capitolul: Să descifrăm SOP

Subcapitolul: **“Mecanisme epigenetice, profil aberrant microARN și interrelația acestora”**. Studiind extensiv literatura existentă privind patogeneza PCOS, am arătat că epigenetica pare să aibă un rol în linkingul genotip-fenotip în această afecțiune. În plus, SOP pare să se caracterizeze printr-o expresie miARN aberantă, iar miR-222 este unul dintre cele mai interesante miR-uri, cu dovezi solide de implicarea în patogeneza SOP.

Recent, conceptul că disfuncția mitocondrială ar putea constitui un factor decisiv ce contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină și a Dz de tip 2, fiind incriminată și în dezvoltarea SOP-ului a câștigat o popularitate tot mai mare. Subcapitolul **„Mutații in ADN mitocondrial (mtADN) și disfuncție mitocondrială-implicații în patogenia și progresia SOP”** rezumă cele mai importante date publicate într-un review narativ, primul în acest domeniu, referitoare la genetica mitocondrială și mutațiile in mtADN asociate SOP-ului, mecanismele moleculare din spatele acestor mutații, precum și implicarea disfuncției mitocondriale în manifestările clinice, complicațiile și progresia acestei afecțiuni.

Subcapitolul **„Neurotransmițătorii, neuropeptidele, hormonii intestinali și interacțiunea lor în SOP”**: Într-o altă cercetare, am arătat că, o alterare a sistemului de neurotransmițători ar putea reprezenta un mecanism important în fiziopatologia SOP, contribuind la disregularea eliberării GnRH-ului, hiperinsulinemie, creșterea aportului alimentar și obezitate, depresie, anxietate, afecțiuni atât de frecvent descrise în această boală complexă. În plus, o disregulare a hormonilor intestinali ar putea fi de asemenea implicată în dezvoltarea rezistenței la insulină din această boală.

Subcapitolul **“Biomarkeri lipidomici în SOP”**: Rezultatele originale au fost obținute într-un studiu clinic transversal ce a inclus 15 tinere, obeze cu SOP și 15 paciente control și în care a fost aplicată metabolomica netargetată, focalizată pe detecția metaboliților lipidici. Potențiali biomarkeri lipidomici au fost identificați care ar putea distinge femeile cu SOP de cele fără. Concret, rezultatele cromatografiei în mediu lichid de înaltă performanță cuplată cu spectrometria de masă au pus în evidență, în particular, alterări ale metaboliților triacilglicerolului, colestaniilor, prostaglandinelor și leucotrienelor, respectiv fosfocoline și carnitine. Acest profil lipidomic al pacientelor cu SOP indică un risc mai mare în rândul acestora de a dezvolta afecțiuni metabolice. Încurajați de aceste rezultate am condus ulterior un review sistematic al studiilor ce au avut ca scop

evaluarea biomarkerilor lipidomici în sângele pacienților cu SOP. Am identificat astfel 386 lipide candidate ca și potențiali biomarkeri lipidomici, cu expresie diferită în SOP versus control. Aceștia, însă, par mai degrabă utili în identificarea subfenotipurilor SOP cu risc de a dezvolta disfuncții și comorbidități metabolice. Pacientele respective ar putea beneficia însă de profilaxie și tratament timpuriu.

Capitolul: Descoperirea TNE-GEP- noi biomarkeri și terapii

Deși există un progres considerabil în ultimii ani în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul TNE-GEP, pacienții cu boală avansată, metastazantă prezintă un prognostic prost în continuare. Pornind de la aceste premize și extinzând preocupările mele pentru miRNA din SOP în aria tumorilor neuroendocrine GEP, o parte a cercetărilor mele din ultimii ani s-au axat pe dezvoltarea de noi biomarkeri și noi strategii terapeutice. Rezultatele obținute, deocamdată ca review-uri în domeniu și prezentate în subcapitolul „**MicroARN-urile și tratamentul cu SSAs în TNE-GEP**” summarizează pentru prima dată toate datele existente privind miARNurile și rolul lor în monitorizarea tratamentului cu SSAs în TNE-GEP, identificând în același timp un potențial biomarker let-7, posibil implicat în medierea efectelor antiproliferative ale terapiei cu SSAs în această patologie.

Subcapitolul „**Inhibitorii checkpoint și tratamentul cu virusuri oncolitice în TNE-GEP**” prezintă datele publicate într-un review narativ privind rezultatele trialurilor clinice utilizând inhibitorii checkpoint în TNE-GEP și pentru prima dată toate studiile preclinice -în *vitro* și *vivo* care au investigat efectele terapiei cu virusuri oncolitice în TNE-GEP, oferind perspective interesante de cercetări viitoare în domeniul terapiei combinate în TNE-GEP.

Capitolul: Un pas înainte în tratamentul diabetului zaharat, cancerului pancreatic și nanomedicina

Rezultate originale și contribuții de o relevanță majoră au rezultat din cooperarea cu colegii mei de la Departamentul de Nanomedicină, IRGH O.Fodor Cluj-Napoca și unele din cele mai importante sunt prezentate în subcapitolul „**Influența nanomaterialelor asupra diferențierii celulelor stem și efectul nanotuburilor de carbon cu pereți multipli (MWCNTs) funcționalizate cu nicotinamidă asupra celulelor β pancreatice, cu creșterea producției de insulină**”. Astfel, un rezultat valoros este reprezentat de dezvoltarea unui nanobiosistem bazat pe MWCNTs funcționalizate cu nicotinamidă care a reușit să crească producția de insulină în celulele beta 1.4E7. Utilizarea acestui nanobiosistem ca și agent antidiabetic ar putea reprezenta începutul unui nou capitol în tratamentul nanomediat al diabetului. În aceeași direcție, pornind de la proprietățile biologice și mecanice ale nanomaterialelor, promițătoare și în ceea ce privește controlul celulelor stem și regenerarea tisulară, am sintetizat în acest capitol și câteva din cele mai importante realizări privind aplicațiile nanotehnologiei în medicina regenerativă, publicate în extenso într-un review narativ într-un jurnal Q1, foarte citat.

Subcapitolul „**Cancerul pancreatic și nanomedicina**”: Într-o altă direcție, în același domeniu al nanotehnologiei, am fost implicată în cadrul echipei Departamentului de Nanomedicină în dezvoltarea de noi metode de ablație fototermică mediată de nanoparticule activate laser, a cancerelor digestive, dar și în cercetări de profilaxie și depistare precoce a cancerului. Mai precis am demonstrat, pentru prima dată ca nanoparticulele de aur photoexcitate LASER pot distruge celulele pancreatice maligne via disfuncție mitocondrială, ceea ce reprezintă un pas major în domeniul dezvoltării de terapii medicamentoase anticancer ce țintesc mitocondria. Într-o cercetare consecutivă, publicată într-un jurnal Q1 și extensiv citată, am arătat că hipertermia indusă prin tratarea Laser (808 nm, 2W/cm²) a culturilor celulare expuse la MWCNT funcționalizate cu PEG cauzează apoptoza celulelor pancreatice canceroase, țintind mitocondria.

Importanța și relevanța cercetărilor din domeniul nanotehnologiei și dezvoltării de noi terapii, respective de metode de imunoprofilaxie a cancerelor digestive sunt demonstrate și de cele două brevete OSIM: RO 130792 Procedeu pentru obținerea nanostructurilor biofuncționalizate de tip MWCNT-C-15-3 cu aplicabilitate în imunoprofilaxia cancerului de pancreas; RO130737 Procedeu pentru obținere nanostructurilor biofuncționalizate de tip GNP-BETA-ME cu aplicabilitate în terapia fototermică a tumorilor hepatice.

Laboratoarele Departamentului de Nanomedicină și cercetările efectuate aici au beneficiat de suportul UEFISCDI prin finanțarea a 7 proiecte naționale de tip PN câștigate prin competiție. Trebuie precizat că am fost director de proiect pentru unul din aceste granturi, responsabil științific pentru altul și am făcut parte ca membru din echipa de cercetare în alte 8 proiecte, contribuind de asemenea la elaborarea și redactarea lor.

Per total, activitatea de cercetare și științifică s-a concluzionat cu publicarea a 29 de articole indexate în Clarivate Analytics, din care 13 ca și autor principal. Importanța științifică și recunoașterea valorii lucrărilor publicate în această perioadă este reflectată de un indice Hirsch (WOS) de 12, de un indice 110 de 20 și de cele 512 citari în reviste Clarivate Analytics.

În afara publicațiilor ISI în reviste de prestigiu, activitatea mea științifică a fost recunoscută și prin premii naționale sau prin prezentari la conferințe naționale și internaționale. O parte semnificativă a muncii mele a fost de asemenea dedicată elaborării unor cărți în domeniu: *Genotoxicity of nanoparticles* in *"Nanomaterials and Hazard Assessment"*, 2012; *"The PCOS status - a risk factor for future cardiovascular disease"* in: *"Recent Advances in Cardiovascular Risk Factors (InTech)"*, 2012; *"Tumori neuroendocrine pancreatice functionale – tabloul clinic, evolutia naturala"* in *"Tratat de Oncologie digestiva"*, vol III, - Editura Academiei Romane, 2015; *"Human Cord Blood-Derived Stem Cells in transplantation and regenerative medicine"* in *"Stem Cells in Clinic and Research"*, Ali Gholamrezanezhad (Ed.), ISBN: 978-953-307-797-0, InTech, August 2011; Ilie IR. *"Introduction to Endocrinology"*- Springer Nature Switzerland AG; 2020. eBook ISBN 978-3-030-27382-8; *Iron oxide nanoparticles: Magnetic and biological properties*, Elsevier, 2023.

Ca și schiță a unui viitor plan de dezvoltare a carierei, aș dori ca prin cercetările mele viitoare să contribuie la identificarea și caracterizarea a noi biomarkeri care să faciliteze diagnosticarea SOP-ului-țintind patogeneza SOP-ului, precum și a noi biomarkeri și a noi modalități de detectare și tratament pentru TNE-GEP (de exemplu unele pe bază de 3nm- nanoparticule ultrafine de oxid de fier), care ar putea îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu TNE-GEP avansate, metastatice.