

REZUMAT

Teza de Abilitare

“Markeri moleculari în era tehnicilor Omice- de la aplicații în ingineria tisulară la diagnosticul și dezvoltarea terapiilor moleculare în patologii”

elaborată de

Conf. Univ. Dr. Sorina Dinescu

Această teză de abilitare a fost redactată în conformitate cu criteriile recomandate și aprobate de Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și a metodologiei Școlii Doctorale a Universității din București, România.

Teza cu titlul *“Markeri moleculari în era tehnicilor Omice- de la aplicații în ingineria tisulară la diagnosticul și dezvoltarea terapiilor moleculare în patologii”* reprezintă o sinteză a evoluției mele atât pe plan didactic, cât și din punct de vedere al activității de cercetare desfășurate după finalizarea doctoratului (iulie 2015- prezent). De asemenea, lucrarea prezintă în secțiunea a II-a perspectivele și obiectivele pe care mi le propun pentru dezvoltarea carierei universitare, atât pe plan academic, cât și în cercetare.

Teza este structurată în trei secțiuni, prima fiind dedicată sintezei rezultatelor obținute până în prezent în cariera academică și de cercetare, a doua fiind dedicată planurilor de viitor pentru evoluția în această carieră, iar a treia secțiune fiind o listă de resurse bibliografice consultate pentru elaborarea componentei științifice a acestei teze.

Secțiunea I cuprinde două părți, una dedicată descrierii educației, dezvoltării pe plan didactic și dezvoltării în cercetare în perioada postdoctorală până în prezent. A doua parte reprezintă o sinteză a rezultatelor științifice obținute în cadrul direcțiilor de cercetare abordate după doctorat. Aceasta prezentare este structurată pe șase capitole, fiecare capitol fiind dedicat unei direcții de cercetare aprofundate după doctorat și pentru care au rezultat publicații științifice în jurnale cotate ISI sau capitole de carte în edituri internaționale. Mai jos prezint o sinteză a direcțiilor de cercetare originale descrise în această teză.

- ✓ *dezvoltarea de materiale pentru reconstrucția țesutului osos*- în acești ani am validat mai multe biomateriale cu structuri diferite, încărcate cu nanocomponente (oxid de grafena, nanoparticule magnetice), umpluturi anorganice (dioxid de titan, silice, silice naturală din diatomit, carbonat de calciu, din os de sepie natural, etc) sau HAp dopat cu ioni de magneziu, zinc, ceriu pentru a îmbunătăți calitatea matricei polimerice. Cu toate acestea, scopul principal a fost de a dezvolta *scaffolduri* 3D pentru a imita cât mai aproape posibil matricea extracelulară osoasă și micromediul și pentru a oferi un mediu adecvat și pro-osteogenic pentru ca celulele stem sau preosteoblastele să diferentieze în celule osoase complet diferențiate. Un interes deosebit a fost alocat pentru proiectarea nano-pattern-urilor și microstructurilor materialelor sau a metodei de sinteză, care pot avea un impact asupra răspunsului celular. Imprimarea 3D a fost, de asemenea, folosită pentru a controla mai bine și cu precizie structura și caracteristicile schelei pentru a obține cel mai înalt grad de citocompatibilitate sau de diferențiere ca răspuns la indicațiile mecanice. Cel mai dificil element în această direcție a fost dezvoltarea și validarea *bioink*-urilor printabile pentru ingineria țesutului osos, în care atât compoziția și proprietățile *ink*-ului, cât și condițiile de incorporare și menținere a celulelor vii în *bioink* printat au trebuit să fie optimizate. Rezultatele obținute în acest domeniu al ingineriei țesutului osos sunt prezentate în Capitolul 1 al Secțiunii Rezultate științifice.
- ✓ *dezvoltarea materialelor pentru reconstrucția țesuturilor moi și vindecarea rănilor*- în acest domeniu interesul major a fost identificarea și validarea diferiților agenți naturali sau flavonoizi care pot fi încorporați sau încapsulați în biomateriale obținute din compuși naturali, pentru a imita cât mai aproape posibil elasticitatea straturilor cutanate sau a țesutului adipos. În acest sens, am dezvoltat materiale pe bază de collagen cu flavonoizi încapsulați- curcumină și quercetină, hidrogeluri de collagen cu acid flufenamic ca agent antiinflamator sau plase pe bază de microfibrile de nanoceluloză adaptate pentru reconstrucția țesuturilor moi. Rezultatele sunt prezentate în Capitolul 2 al Secțiunii Rezultate științifice.
- ✓ Inițierea și dezvoltarea unei noi direcții de cercetare legată de transdiferențierea hASC la celule neuron-*like*. În această direcție am depus eforturi pentru a elucida mecanismul care stă la baza diferențierii celulelor stem pe cale neuronală, identificând markerii moleculari în acest proces de transdiferențiere. Am identificat un set de gene specifice supraexprimate în proces și un set de miRNA care sunt implicate activ în controlul activării factorilor transcripționali în timpul diferențierii pe cale neuronală. În plus, miRNA s-au dovedit a fi în imediată apropiere cu zone specifice din cromatină, de unde interesul nostru pentru

modificarile epigenetice în timpul acestor evenimente moleculare de diferențiere. Mai multe modificări ale histonelor au fost corelate cu etapele de diferențiere. Mai mult, ne-am gândit la schimbările epitranscriptomice care apar în timpul diferențierii neuronale pentru a înțelege mecanismul molecular care controlează procesul. Rezultatele sunt prezentate în Capitolul 3 al Secțiunii Rezultate științifice.

- ✓ *Am validat biomateriale concepute pentru ingineria țesutului nervos.* În acest sens, meșe pe bază de gelatină îmbogățită fie cu particule de nanodiamant (NDs), fie cu oxid de grafenă (GO) și nanoparticule magnetice (MNPs) au fost testate și validate pentru capacitatea lor de a favoriza viabilitatea celulelor, proliferarea și diferențierea celulelor stem către caleaneuronală. Biomaterialele au fost concepute pentru regenerarea nervilor periferici ca parte aplicativă a ingineriei țesuturilor neuronale. Rezultatele sunt prezentate în Capitolul 3 al Secțiunii Rezultate științifice.
- ✓ Una dintre cele mai importante direcții de cercetare inițiate după doctorat a fost *studiul mecanismelor post-transcripționale mediate de miRNA atât în procesele de diferențiere, cât și în patologii.* În ultimii ani, am analizat expresia miRNA în timpul diferențierii neuronale (rezultate în capitolul 3), în fibroza hepatică (rezultatele în capitolul 4), în melanom (rezultate în capitolul 5), în cancerul de sân și inflamazomul asociat BC (rezultate în capitolul 6).
- ✓ *Caracterizarea moleculară și dezvoltarea tratamentului pentru reversia fibrozei hepatice.* Am identificat gene și molecule specifice de miRNA care sunt supra- sau subexprimate în fibroza hepatică și care controlează dezvoltarea și progresia bolii prin stimularea producției excesive de matrice extracelulară. Am validat o nouă terapie potențială pentru reversia fibrozei hepatice bazată pe administrarea de crisină (extract natural); în plus, am descoperit că factorul de creștere hepatică (HGF) este un reglator puternic al mecanismului de fibroză; celulele stem umane derivate din adipos (hASC) produc în mod natural HGF în secretomul lor, prin urmare, introducerea hASC în micromediul fibrozei hepatice ar putea fi utilă în reversia fibrozei hepatice. Rezultatele sunt prezentate în Capitolul 4 al Secțiunii Rezultate științifice.
- ✓ *Caracterizarea moleculară a melanomului și a potențialului său de metastazare* – am identificat gene și miRNA importante care sunt supraexprimate în metastaza melanomului sau în celulele melanomului primar. Acești markeri moleculari pot reprezenta ținte moleculare pentru a dezvolta în continuare terapii țintite. Rezultatele sunt prezentate în Capitolul 5 al Secțiunii Rezultate științifice.

- ✓ *Caracterizarea moleculară a cancerului de sân și terapii țintite pentru inhibarea inflamazomului asociat cancerului de sân.* Am identificat gene și miRNA importante care sunt dereglate atât în cancerul de sân, cât și în ansamblarea inflamazomului. Am studiat paclitaxelul (PTX) ca o posibilă terapie pentru cancerul de sân triplu negativ (TNBC), în condițiile inhibării sau silențierii inflamazomului NLRP3. Am descoperit că eficiența PTX împotriva TNBC crește semnificativ atunci când inflamazomul NLRP3 este silențiat și piroptoza este inactivată. Rezultatele sunt prezentate în Capitolul 6 al Secțiunii Rezultate științifice.

Secțiunea a II-a reflecta planurile de evoluție în cariera didactică și de cercetare. În acest sens, îmi propun o serie de obiective pentru cele două direcții. Pe plan didactic, îmi propun (i) perfecționarea continuă pe plan didactic, îmbunătățirea competențelor pedagogice, precum și utilizarea de metode didactice atractive pentru studenți; (ii) elaborarea de noi Manuale de curs sau de lucrări practice; (iii) coordonarea unor doctoranzi pe tematicile proiectelor de cercetare desfășurate după obținerea atestatului de abilitare; (iv) integrarea în comunitatea academică internațională prin participarea în activități didactice în cadrul unor consorții universitare CIVIS, precum și (v) organizarea unor activități didactice, seminarii, conferințe, școli de vară, etc pentru studenți. În ceea ce privește activitatea științifică și de cercetare, îmi propun: (i) formarea și menținerea unui grup de cercetare, (ii) atragere de finanțare prin granturi de cercetare naționale sau internaționale, (iii) dezvoltarea unor direcții de cercetare noi adiacente celor în care activez deja, (iv) creșterea calității publicațiilor și valorificarea eficientă a datelor obținute, precum și (v) extinderea colaborărilor cu alte grupuri de cercetare naționale/internaționale.

Secțiunea a III-a a tezei de abilitare cuprinde totalitatea resurselor bibliografice consultate pentru elaborarea și prezentarea rezultatelor științifice.