



TEZĂ DE ABILITARE

REZUMAT

RADIAȚIILE IONIZANTE: PRIETENI SAU DUȘMANI? DE LA CERCETAREA FUNDAMENTALĂ LA MEDICINA TRANSLAȚIONALĂ

Domeniul de abilitare: Biologie

Dr. STANCIU ADINA-ELENA

București, 2021

Teza de abilitare cu titlul “Radiațiile ionizante: prieteni sau dușmani? De la cercetarea fundamentală la medicina translațională” reflectă activitatea științifică, profesională și academică a autorului, desfășurată în perioada ulterioară obținerii titlului de doctor în chimie în anul 2003, cu evidențierea în capitolul final a perspectivelor de dezvoltare a carierei. Teza cuprinde trei secțiuni: (I) Realizări științifice, profesionale și academice; (II) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei științifice, profesionale și academice și (III) Referințe bibliografice.

Prima secțiune este organizată în două subsecțiuni (A) realizări științifice și (B) realizări profesionale și academice. Subsecțiunea (A) realizări științifice este împărțită în două capitole: 1. Acțiunea radiațiilor ionizante asupra sistemelor biologice - de la cercetarea fundamentală la implicații clinice legate de tratarea cancerului și 2. Biomarkerii - element cheie în medicina de precizie. Rezultatele științifice reprezentative obținute urmând cele două direcții de cercetare sunt susținute de publicațiile prezentate la începutul fiecărui subcapitol. Principalele rezultate dezvoltate în *Acțiunea radiațiilor ionizante asupra sistemelor biologice - de la cercetarea fundamentală la implicații clinice legate de tratarea cancerului* pot fi sintetizate după cum urmează: (i) studiile de cinetică a reacțiilor rapide combinate cu tehnica RPE au arătat că prin iradierea cu radiații gamma a molibdaților ($\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_4^{2-}$) și wolframaților ($\text{W}^{\text{VI}}\text{O}_4^{2-}$) se formează speciile paramagnetice ($\text{Mo}\dot{\text{O}}_2^-$), ($\text{W}\dot{\text{O}}_2^-$) cu Mo^{III} , W^{III} stabile la 37°C , trecând prin stările intermediare instabile și înalt reactive ($\text{Mo}\dot{\text{O}}_4^{3-}$), ($\text{W}\dot{\text{O}}_4^{3-}$) cu Mo^{V} , W^{V} , puse în evidență la 77 K ; (ii) concentrația radicalilor liberi induși de radiațiile ionizante în sistemele analizate a fost proporțională cu doza absorbită de acestea, ele putând fi utilizate ca indicatori biodozimetrici; (iii) studiile efectuate prin RPE stau la baza conceptului de radioprotecție și radiosensibilitate chimică, având multiple aplicații clinice în radioterapia tumorilor maligne. Capitolul 2 *Biomarkerii - element cheie în medicina de precizie* este împărțit în două subcapitole 2.1 *Markeri Tumoral* și 2.2 *Markeri Cardi*aci. În subcapitolul 2.1 sunt prezentate rezultatele mai multor studii clinice având ca scop identificarea de biomarkeri de diagnostic, predicție și prognostic în boala neoplazică: (i) panelul multi-biomarker (BTA, UBC, TPS) a avut o acuratețe diagnostică a cancerului vezical urinar non-invaziv muscular net superioară citologiei urinare sau panelului format din variante de doi biomarkeri, sau biomarkeri separat; (ii) biomarkerii hs-CRP, IL-4 și IL-10 pot fi utilizați în detecția precoce a recurenței tumorale, mai ales la pacienții cu cancer tiroidian papilar asociat cu tiroidită Hashimoto, în cazul cărora nivelurile de Tg nu sunt fiabile datorită reacției încrucișate cu anticorpii TgAb; (iii) eficacitatea terapeutică a ^{131}I a fost ilustrată printr-o reducere a raportului MMP-9/TIMP-1; (iv) nivelul seric de MMP-2 și TIMP-2 s-a corelat cu gradul de diferențiere tumorală în carcinoamele cu celule scuamoase ale capului și gâtului; (v) raportul MMP-9/TIMP-1 a fost corelat negativ cu prezența metastazelor limfoganglionare în carcinoamele cu celule scuamoase ale capului și gâtului; (vi) melatonina poate fi utilizată ca biomarker predictiv al proliferării și metastazării în carcinomul oral cu celule scuamoase.

Principalele rezultate, obținute din studiile clinice efectuate pe loturi de pacienți cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, prezentate în subcapitolul *Markeri Cardi*aci pot fi sintetizate după cum urmează: (i) panelul multi-biomarker (NT-proBNP, IL-6, IL-8, MMP-2/TIMP-2) poate fi util în predicția răspunsului pacienților la terapia de resincronizare cardiacă; (ii) nivelurile de NT-proBNP și CA 125 din sânge venos și sânge din sinus

coronarian sunt dependente de inflamație ca o consecință a activării rețelei de citokine (IL-6, IL-1 β , TNF- α) și oferă o perspectivă suplimentară asupra posibilelor mecanisme prin care acești biomarkeri conduc la remodelarea ventriculului stâng; (iii) dezvoltarea și progresia fibrilației atriale (de la paroxistică la persistentă) a fost asociată cu o creștere treptată a nivelurilor serice de NT-proBNP, ca marker de stress hemodinamic; IL-6, ca marker pro-inflamator și de fibroză și MMP-9/TIMP-1, ca marker de remodelare a matrixului extracelular; (iv) TGF- β 1, marker de fibroză interstițială miocardică, a fost corelat negativ cu NT-proBNP și cu diametrul atriului stâng, această interdependență permițând progresia remodelării atriale în dezvoltarea fibrilației atriale.

În a doua parte a primei secțiuni sunt descrise principalele realizări profesionale și academice. O parte din datele prezentate au fost obținute în urma colaborării cu echipe de cercetare din cadrul unor proiecte implementate în parteneriat. Numărul de proiecte naționale câștigate prin competiție în calitate de director (2 proiecte) sau responsabil partener (4 proiecte) atestă activitatea profesională desfășurată ulterior obținerii titlului de doctor. Rezultatele au fost publicate în reviste științifice indexate ISI cu factor de impact (25 articole, din care 20 ca autor principal) precum Cytokine, Clinical Biochemistry, Anticancer Agents in Medicinal Chemistry, Human Vaccines & Immunotherapeutics, Advances in Clinical Chemistry, Oncology Letters etc. Autorul a publicat 6 cărți și 2 capitole de carte la edituri internaționale (Pan Stanford Publishing, IntechOpen) și are o aplicație de patent depusă, în evaluare, la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci (OSIM). Dr. Stanciu AE a primit mai multe premii dintre care pot fi menționate: premiul pentru cea mai bună lucrare acordat de American Association for Clinical Chemistry Academy (2010 și 2011), premiul "Eugen Mody" acordat de Asociația de Medicină de Laborator din România (2008), Diploma Salonului de Carte Universitară (2014 și 2019). În prezent, autorul este coordonatorul Laboratorului de Cancerogeneză Chimică și Biologie Moleculară din cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu" București și membru al Consiliului Științific al institutului.

În a doua secțiune a tezei sunt prezentate planurile de dezvoltare științifică, profesională și academică raportate la contextul științific actual și experiența profesională dobândită. În perioada următoare, activitatea de cercetare va urma trei direcții de dezvoltare axate pe: (i) studii de dozimetrie internă și radiobiologie în terapia cu ¹³¹I a cancerului tiroidian diferențiat; (ii) studiul cardiotoxicității asociate terapiei antineoplazice; (iii) studii privind managementul, asigurarea și controlul calității în laboratoarele medicale. Obiectivele propuse nu vor putea fi realizate fără dezvoltarea relațiilor de colaborare științifică la nivel național și internațional, fără obținerea de fonduri pentru finanțarea cercetării și fără recrutarea de tineri absolvenți cu dorința de a duce mai departe visurile privind medicina personalizată.

“Știința este un proces neîntrerupt. Nu se sfârșește niciodată.

Nu există niciun adevăr unic și suprem ce poate fi atins, moment în urma căruia toți oamenii de știință să se poată pensiona”

Carl Sagan