

Rezumat

Activitatea stiintifica, profesionala si academica prezentata in aceasta teza a fost realizata in domeniul **Imunologiei** din perioada definitivarii doctoratului (1996) pana in anul 2013. Teza de abilitare intitulata **Valorificarea raspunsului imun - noi incursiuni in diagnosticul si abordarile terapeutice ale bolilor majore** se bazeaza pe o serie de studii originale publicate in ultimii 17 ani in reviste indexate ISI, indexate in alte baze de date, carti, iar studiile au fost finantate din proiecte de cercetare internationale si nationale conduse de mine in toti acesti ani.

Sectiunea principala a tezei de abilitare consta in Partea I *Realizari Stiintifice si Profesionale* care descrie principalele contributii stiintifice organizate in subcapitole specifice.

Sectiunea dedicata modularii *in vitro* si *in vivo* de catre peptidele de origine imuna prezinta rezultate care demonstreaza ca administrarea de peptide care pot actiona ca si antagonisti ai complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II poate inhiba inducerea anticorpilor din raspunsul primar si secundar T-dependent. Inhibitia *in vivo* a raspunsului in anticorpi este asociata cu impiedicarea formarii complexelor intre peptidele antigenice si moleculele MHC de clasa II ceea ce indica faptul ca blocada MHC este mecanismul care impiedica activarea T helper. Astfel, antagonistii MHC de clasa II pot induce imunosupresia selectiva in bolile autoimune, ca de exemplu myasthenia gravis, unde autoanticorpii au un rol direct in patogeneză.

In privinta unui alt peptid studiat, Prothymosin-alpha rezultatele publicate au aratat fragmentul imunologic activ, localizat la capatul C-terminal, proT α (100–109), secventa care poate creste proliferarea limfocitelor T *in vitro* alaturi de cresterea citotoxicitatii de tip NK si LAK la pacientii diagnosticati cu cancer. In plus pe langa acesta actiune imunoreglatoare a proT α (100–109) si a moleculei integrale de proT α asupra celulelor adaptive ale sistemului imun, sunt prezentate rezultate care demonstreaza un effect aditional al proT α si al fragmentului imunoreactiv proT α (100–109) in activarea unor functii ale populatiilor de neutrofile isolate de la pacientii cu cancer.

Studiile care sunt in desfasurare vor dezvolta potentialul decapeptidului proT α (100–109) pentru a fi o molecula adjuvanta promitatoare in imunoterapia cancerului.

Sectiunea care se axeaza pe studiul puseului respirator prezinta rezultatele publicate privind mecanismele de generare a acestuia de catre peptidele chemotactice *via* stimularea receptorii pentru peptide N-formilate si receptori pentru complement de tip CR3,

caracteristici ale situsului inflamator. Am aratat ca peptidele chemotactice sustin puseul respirator, in special in fazele timpurii, si ca factorii chemotactici exercita o actiune modulatoare asupra functiilor oxigen-dependente microbicide ale populatiilor de PMN. Lanturi scurte de polizaharide, cum sunt heparinele cu masa moleculara mica (LMWH) utilizate in medicatia bolilor cardiovasculare, pot influenta activitatea PMN a acestor pacienti. Pe langa actiunea cunoscuta farmacologica a LMWH rezultatele noastre prezentate in aceasta sectiune subliniaza reducerea eliberarii de superoxidanion de catre PMN activate dupa aplicarea LMWH, ceea ce duce la scaderea efectelor distructive ale stressului oxidativ declansat de complexe imune, reducand astfel distructia tisulara de reperfuzie si ischemia. Rezultatele subliniaza faptul ca LMWH pot avea efecte aditionale independente de activitatea lor de anticoagulante, aceste efecte influentand "componenta inflamatorie" a procesului aterosclerotic.

Partea I Realizari Stiintifice si Profesionale continua cu o sectiune care prezinta rezultatele obtinute in privinta parametrilor imuni in imbatranire si in boli majore, cum sunt maladiile cardiovasculare si cancerul cutanat.

Am aratat ca modificarea parametrilor imuni celulari investigati la pacientii diagnosticati cu angina instabila pot anunta dezvoltarea unui sindrom coronarian acut. Angina instabila prezinta o serie de modificari ale parametrilor imuni celulari care indica un sindrom inflamator asociat cu un risc crescut de boala coronariana, cu valoare predictiva si pentru instabilitatea placii aterosclerotice. Desi parametrii clinici ai anginei si caracteristicile ECG nu indica intrarea intr-o faza instabila, parametrii imuni investigati de noi anunta dezvoltarea unui eveniment de angina instabila. La acesti pacienti nivelele plasmatiche ale acetil hidrolazei factorului de activare trombocitara sunt crescute in corelatie cu activitatea PMN, corelatia reflectand procesul aterotrombotic. Putem afirma ca parametrii imuni sunt utili pentru stratificarea riscului cardiovascular iar conduita terapeutica trebuie sa tina seama astfel si de statusul imun al pacientului.

Evaluand procesul normal de imbatranire din punct de vedere imunologic, rezultatele prezentate in timpul imbatranirii normale arata ca indivizii sunt supusi in timpul vietii multiplelor procese inflamatorii care ghideaza cresterea procentelor de neutrofile datorita scaderii activitatii oxidative a celulelor individuale odata cu varsta. Este posibil ca susceptibilitatea la infectii a persoanelor varstnice, unanim recunoscuta, sa fie consecinta numarului absolut de neutrofile care sunt capabile sa raspunda la stimuli specifici si de capacitatea oxidativa a fiecarei celule individuale. Privind imunitatea adaptativa in timpul imbatranirii normale, la indivizii peste 70 de ani, populatia de limfocite T CD3+ si

subpopulatiile sale, CD8+ si CD4+, sunt modificate, astfel incat raportul CD4+/CD8+ creste statistic odata cu varsta.

Procesul fiziologic de imbatranire este caracterizat de o serie de alterari discrete atat ale imunitatii inascute cat si a celei dobandite, alterari care participa la susceptibilitatea crescuta a persoanelor varstnice la infectii, cancer si alte boli majore.

Sectiunea originala continua cu cele mai recente studii privind parametrii imuni in cancerele cutanate. Sunt prezentate rezultate care arata populatiile immune care infiltreaza tumora, populatii care mentin procesele de imuno-supresie, generarea de raspuns anti-tumoral sistemic fata de antigenele tumorale, punand astfel accentul pe biomarkerii de natura imuna din circulatie (molecule si celule). Deasemenea imunosupresia imuna constatata la nivel sistemic poate sa identifice pacientii cu un risc crescut de a dezvolta cancer cutanat. Pielea este cel mai mare organ cu functie imuna, **acopera** cea mai mare suprafata supusa agresiunilor mediului extern si trebuie sa dezvolte cel mai complex sistem de mecanisme imune pastrand un echilibru distinct intre apararea fata de agresorii externi si moleculele interne alerlate pato/fiziologic.

Investigand sistemul imun si raspunsurile imune dezvoltate in cancerele cutanate, am dezvoltat un model de terapie experimental testat in modele animale de melanom cutanat, terapie care se bazeaza pe iradierea integrala cu doze de microunde realizate intr-un echipament original, iradiere care creste sensibilitatea celulelor tumorale la citostaticele clasice cum este dacarbazina. In plus am studiat dinamica parametrilor imuni in timpul dezvoltarii melanomului experimental si posibilitii markeri imuni care ar putea indica eficienta terapiei aplicate. Terapia combinata (dacarbazina in doze reduse+iradiere controlata cu microunde) a dus la cea mai buna evolutie clinica in acest model experimental ceea ce duce la concluzia ca utilizarea iradierii controlate cu microunde poate creste eficienta terapeutica a dacarabazinei.

Pacientii diagnosticati cu melanom cutanat investigati de noi prezinta particularitati ale parametrilor imuni, atat la nivelul celulelor imune circulante cat si a moleculelor imune, particularitati care pot prevedea un proces metastatic. In plus, utilizand tehnologii de spectrometrie de masa am identificat molecule implicate in raspunsul imun care pot avea putere predictiva in cazul acestor pacienti.

Datorita complexitatii interactiunilor intre tumorile cutanate si sistemul imun specific pielii, mecanismele care supreseaza raspunsul imun anti-tumoral si descoperirea de biomarkeri cu putere predictiva este o continua provocare in domeniul cercetarii.

Rolul specific al populatiilor de celule imune in melanomul cutanat si in cancerile cutanate de tip non-melanom este un domeniu de explorare in scopul descoperirii *de noi biomarkeri si de noi retele imune*. Suntem increzatori ca stabilirea corelatiilor dintre datele clinice, imunologice si imunohistochimice vor imbunatati managementul cancerelor cutanate si vor aduce medicina personalizata cu un pas inainte.

Rezultatele originale prezentate in aceasta teza se bazeaza pe articole, review-uri si capitole de carte publicate in Edituri internationale, si au fost finantate din proiecte nationale si internationale de cercetare dupa cum este descris in detaliu la fiecare subcapitol.

Teza continua cu Sectiunea II *Planuri de viitor pentru dezvoltarea carierei*, sectiune structurata in planuri de dezvoltare in cercetare si in activitatea didactica si se termina cu Sectiunea III care cuprinde 480 de referinte bibliografice.