

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

CANDIDAT: ALEXANDRU ȘCHIOPU

TILU TEZĂ: *Development of immunomodulatory therapies in cardiovascular disease*

Am absolvit Facultatea de Medicina a Universității de Medicina, Farmacie, Științe și Tehnologie (UMFST) „G. E. Palade” Târgu-Mureș, profilul Medicina Generală, în anul 2001. După terminarea facultății am activat full-time ca doctorand la Departamentul de Științe Clinice Malmö al Universității Lund, Suedia. Am absolvit doctoratul în 2006 cu teza „Development of a Passive Immunization Strategy against Atherosclerosis”. Mi-am continuat apoi activitatea de cercetare cu o scurtă perioadă în Laboratorul de Cercetări Cardiovasculare al Cedars Sinai Research Center în Los Angeles, SUA, urmată de studii post-doctorale full-time timp de 2 ani în cadrul Transplantation Research Immunology Group, University of Oxford, UK (2007-2009). În 2009 m-am întors în Suedia, unde mi-am continuat cariera științifică în paralel cu cariera clinică și didactică. Pe partea științifică mi-am stabilit o linie proprie de cercetare, focalizată pe dezvoltarea de tratamente imunomodulatoare împotriva inflamației în bolile cardiace. În anul 2014 am devenit Profesor Asociat, iar în 2022 am dobândit prin concurs postul de Conferențiar (Senior Lecturer/Lektor) la Universitatea Lund. Începând din 2022 am înființat și conduc un grup propriu de cercetare, Grupul de Cercetare a Inflamației Cardiace în cadrul Departamentului de Medicina Translatională al Universității Lund. Până acum am condus la finalizare un doctorat ca și coordonator principal, două doctorate ca și coordonator în co-tutela, și am coordonat doi cercetători la nivel post-doctoral. Actualmente conduc 4 doctorate active la Universitatea Lund ca și coordonator principal, și supervizez doi cercetători la nivel post-doctoral. Pe linie clinică, în 2015 am dobândit specialitatea de Medicina internă, iar în 2018 specialitatea de Cardiologie. Începând din 2020 activez ca și Medic primar la Clinica de Medicina Internă a Spitalului Universitar din Lund. Mi-am dezvoltat în paralel și cariera didactică, incluzând cursuri, seminarii și predare clinică în afecțiuni cardiovasculare (ateroscleroza, boala coronariană, insuficiența cardiacă, EKG) și Medicina internă pentru studenții Facultății de Medicina a Universității Lund și a UMFST Tg-Mureș. Începând din 2014 predau cursul „Cercetare biomedicală aplicată” în cadrul programului „Master științific de cercetare medico-farmaceutică” din cadrul UMFST Tg-Mureș. Actualmente dețin un post de conducere pe linie didactică la Universitatea Lund, ca și coordonator al educației clinice al studenților din semestrul 6 plasați la Spitalul Universitar din Lund.

Până în momentul de față am publicat 42 de articole originale peer-reviewed (7 ca prim autor și 11 ca ultim autor) și 6 reviews (4 ca prim autor și 1 ca ultim autor) în reviste internaționale cotate ISI (H-index total 21). Revistele cele mai bine cotate unde am publicat articole ca și prim sau ultim autor sunt European Heart Journal, Circulation, JACC (Journal of the American College of Cardiology), Circulation Research, ATVB (Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology), Atherosclerosis, Journal of Internal Medicine, Journal of the American Heart Association. Ca și co-autor am publicat articole în Nature Medicine și Science Translational Medicine. Ca și doctorand am demonstrat că terapia cu anticorpi îndreptați

împotriva anumitor peptide din proteina ApoB-100, care intra in compoziția particulelor de LDL, inhiba progresia aterosclerozei si duce la regresia plăcilor deja dezvoltate în șoareci hiperlipidemici predispuși la ateroscleroza. In timpul studiilor post-doctorale de la Universitatea Oxford am lucrat cu un model murin de arterioscleroza de transplant. Am demonstrat ca mediul hiperlipidemic accelerează semnificativ progresia aterosclerozei de transplant, datorita acumulării de monocite inflamatorii si celule spumoase in spațiul sub-endotelial. In alt proiect, condus in colaborare cu cercetători din același grup, am arătat ca terapia cu celule T reguloare (Treg) amplificate in-vitro inhiba ateroscleroza de transplant dezvoltata in fragmente aortice murine sau umane transplantate alogeneic. După revenirea la Universitatea Lund in 2009 m-am axat pe studiul inflamației cardiace acute din infarctul miocardic. Am studiat in special rolul proteinei heterodimerice S100A8/A9 (calprotectina), produsa in mari cantități de leucocitele neutrofile, in infarctul miocardic. In doua studii publicate in European Heart Journal (2019) si Circulation Research (2020), am arătat pentru prima oara ca inhibarea funcției acestei proteine cu un blocant farmacologic (ABR-238901) previne inflamația cardiaca, reduce injuria miocardica si îmbunătățește funcția cardiaca pe termen lung. Totodată, am demonstrat ca perioada terapeutica optima pentru acest tratament sunt primele 3 zile după infarct, când inflamația cardiaca este maxima. Ulterior, împreuna cu colaboratori de la Universitatea Lund si de la Institutul de Biologie si Patologie Celulara (ICBP) N. Simionescu din București, am demonstrat ca ABR-238901 reduce prezenta de proteine inflamatorii in miocard, previne conversia către neutrofilele pro-inflamatorii N1, si reduce severitatea septicemiei abdominale printr-un efect anti-inflamator sistemic. O parte din aceste studii au fost efectuate la UMFST Târgu-Mureș, unde am înființat si condus o echipa de cercetare finanțată de UEFISCDI printr-un proiect PED (2017-2018) de 150 000 EUR, urmat de un proiect PCCF in valoare de 2 000 000 USD (INNATE-MI, 2018-2022) obținut in colaborare cu Prof. Maya Simionescu (ICBP București) si Prof. Dan Vinereanu (Universitatea București). In paralel cu studiile experimentale, am condus si studii clinice in cohorte de participanți recrutați din populația generala si in pacienți cu infarct miocardic din cohorta Elderly Project recrutata la Spitalul Universitar din Malmö (550 pacienți). Am demonstrat ca nivele crescute de S100A8/A9 in sânge sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta evenimente cardiovasculare in ambele cohorte. Nivele plasmatic crescute ale variantei solubile a RAGE, unul din receptorii pentru S100A8/A9, sunt de asemenea asociate cu un risc crescut de complicații la bolnavii cu infarct miocardic. Prin aceste studii am demonstrat importanta S100A8/A9 ca si biomarker si target terapeutic in infarctul miocardic. Importanta rezultatelor noastre a fost evidențiată de alți cercetători in doua articole de tip review publicate in European Heart Journal (2020) si Nature Reviews in Immunology (2021). In 2020 am trimis la Oficiul European de Brevete de Invenție (EPO) o aplicație de brevet pentru a proteja proprietatea intelectuala referitoare la blocarea terapeutica a S100A8/A9 in infarctul miocardic, dar si in miocardita si in cardiomiopatia septica.

In următoarea perioada, activitatea mea științifică se va concentra pe a elucida mecanismele protectoare induse de blocarea S100A8/A9 in infarctul miocardic, si de a continua sa dezvolt aceasta terapie spre implementarea in clinica. In modele murine, vom

studia efectele blocării S100A8/A9 asupra răspunsului imun sistemic și miocardic, a mielopoezei, a activității metabolice și mitocondriale miocardice, a susceptibilității miocardului la dezvoltarea complicațiilor aritmogene, și a dezvoltării plăcilor aterosclerotice. În paralel, în colaborare cu cercetători din Finlanda și Spania, vom testa terapia într-un model porcin de infarct miocardic, care este mult mai apropiat de scenariul clinic decât modelele murine. În studii preliminare, am observat că tratamentul reduce inflamația miocardică și îmbunătățește funcția cardiacă în modele experimentale de miocardită și de cardiomiopatie septică. Vom continua aceste studii, încercând să adaptăm terapia și la aceste patologii cu o componentă inflamatorie foarte importantă, împotriva căreia care la momentul de față nu există terapii adecvate. În studii clinice, voi continua explorarea de noi mecanisme patogenetice și biomarkeri prognostici în cohorta de pacienți cu infarct miocardic amintită mai sus și într-o cohorta mai mare care include peste 1000 de pacienți cu afecțiuni coronariene acute, recrutați în perioada 2014-2023 în cadrul LundHeartGene-MR, un studiu inițiat de mine la Spitalul Universitar din Malmö și Lund. Vom analiza paneluri de biomarkeri proteici și metabolici în probe de sânge colectate până la 24h după evenimentul acut și după 6-8 săptămâni, și vom studia asocierile cu funcția cardiacă măsurată prin ecocardiografie acută și la 6 luni, și cu evenimente clinice adverse survenite ulterior (noi evenimente coronariene, insuficiența cardiacă și mortalitate). Aceste studii vor fi finanțate prin granturi obținute de mine în Suedia și România ca și director de proiect, în valoare de aproximativ 500 000 EUR pe an. Voi continua activitatea mea de conducător principal pentru doctoratele aflate în desfășurare în Suedia, dar intenționez să supervizez doctoranzi și în România, în cadrul proiectelor inițiate de mine și aflate în desfășurare la UMFST Tg-Mureș și la ICBP N. Simionescu București.

În paralel cu activitatea de cercetare, dar într-un procent mult mai redus din activitatea mea totală, voi continua și activitatea mea clinică și activitatea didactică ca și coordonator al educației clinice a studenților de la Facultatea de Medicină a Universității Lund și conducător al cursului de „Cercetare biomedicală aplicată” al UMFST Tg-Mureș.