



Student doctorand: Mădălina Anciuc (Anciuc-Crauciuc)

Conducător de doctorat: Prof. univ. dr. Bănescu Claudia

Studiul variantelor genelor *ABCA3*, *SFTPB* și *SFTPC* — implicate în sinteza surfactantului la nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie

Teza abordează în ansamblu sindromul de detresă respiratorie neonatală, o afecțiune majoră asociată prematurității, caracterizată prin deficit de surfactant pulmonar și variabilitate clinică determinată de factori genetici și non-genetici. Neonatologia modernă a evoluat semnificativ datorită progreselor în terapia intensivă, imagistică și administrarea surfactantului, reducând mortalitatea, dar severitatea și complicațiile, precum displazia bronhopulmonară, persistă. Lucrarea subliniază faptul că variabilitatea evoluției clinice la nou-născuți de aceeași vârstă gestațională sugerează un rol important al factorilor genetici în etiopatogenia SDR. Cercetarea variantelor genelor implicate în sinteza surfactantului – *ABCA3*, *SFTPB* și *SFTPC* – este integrată într-un context în care medicina se îndreaptă spre individualizare și personalizare.

Capitolele inițiale prezintă dezvoltarea istorică a neonatologiei, tehnologiile moderne de monitorizare și tratament, impactul ventilației mecanice și al corticoterapiei antenatale, precum și transformarea abordării SDR după introducerea terapiei cu surfactant. Fenomenul debutului bolii este prezentat în raport cu maturarea pulmonară și structurile alveolare, descriindu-se tranziția de la viața intrauterină la cea extrauterină și etapele dezvoltării pulmonare. Sunt evidențiate cinci faze ale dezvoltării pulmonare fetale: embrionară, pseudoglandulară, canaliculară, saculară și alveolară, fiecare caracterizată de procese moleculare și celulare specifice care implică factori de transcripție (NKX2.1), căi de semnalizare (Wnt, BMP, Notch, Hippo) și miARN-uri cu rol reglator. Mișcările respiratorii fetale și interacțiunea dintre mecanismele centrale și sinteza surfactantului susțin maturarea pulmonară și adaptarea postnatală.

O atenție amplă este acordată compoziției surfactantului, format predominant din fosfolipide și proteine specifice (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D). Fosfolipidele, în special dipalmitoilfosfatidilcolina, asigură reducerea tensiunii superficiale, iar proteinele hidrofobe facilitează stabilitatea filmului alveolar. SP-A și SP-D au rol imunologic, iar SP-B și SP-C sunt esențiale pentru expansiunea alveolară. Corpii lamelari, mielina tubulară și exocitoza AEC2 sunt detaliate pentru a explica metabolismul normal al surfactantului. Când aceste mecanisme sunt perturbate, rezultă SDR sau patologii interstițiale.

Lucrarea abordează pe larg etiologia bolii, diferențiind factorii non-genetici – prematuritatea, vârsta maternă, diabetul, sexul, modul nașterii, rasa, expunerea la mediu – de cei genetici. Mutațiile cu





penetranță mare ale genelor *ABCA3*, *SFTPB*, *SFTPC* și *NKX2-1* pot determina forme letale de insuficiență respiratorie. Variantele cu efect funcțional minim, precum polimorfismele genei *IL-10*, *NOS3* și ale genelor implicate în metabolismul lipidic, pot influența susceptibilitatea și severitatea bolii. Rolul mecanismelor epigenetice și al miARN-urilor este de asemenea integrat în înțelegerea etiopatogeniei.

Un capitol major prezintă detaliat genele *ABCA3*, *SFTPB* și *SFTPC*. Transportorul *ABCA3*, esențial pentru asamblarea fosfolipidelor în corpii lamelari, este frecvent implicat în forme severe de SDR. Variante precum E292V, N568D sau L101P sunt descrise mecanistic și clinic, fiind asociate fie cu mortalitate neonatală, fie cu boală pulmonară interstițială. Sunt prezentate clasificări ale variantelor (tip I, II, III) și impactul asupra funcției proteice, precum și implicațiile pentru diagnostic genetic, consiliere familială și terapii emergente cu molecule mici. Gena *SFTPB* codifică o proteină hidrofobă indispensabilă formării corpiilor lamelari și stabilității filmului de surfactant, iar mutațiile recesive determină detresă respiratorie letală. Gena *SFTPC*, implicată în structura fosfolipidică alveolară, este asociată frecvent cu boli interstițiale cronice. Sunt menționate și variante genetice cu transmitere dominantă care afectează procesele de pliere ale proteinelor și homeostazia alveolară.

În partea de cercetare personală, teza prezintă investigații asupra variațiilor numărului de copii la nivelul genei *ABCA3*, identificarea polimorfismelor cu potențial funcțional și explorarea variantelor genelor *IL-10* și *NOS3* ca factori de risc pentru SDR și evoluția acestuia. Metodologia include studii pe cohorte de nou-născuți prematuri, corelarea variantelor genetice cu fenotipul clinic, severitatea detresei, complicațiile și răspunsul la tratament. Se discută rezultatele obținute, compararea cu literatura internațională și relevanța datelor în contextul practicii clinice.

Lucrarea concluzionează că înțelegerea mecanismelor genetice care stau la baza SDR permite identificarea precoce a nou-născuților cu risc crescut, optimizarea strategiilor terapeutice și dezvoltarea unor intervenții personalizate. Cercetarea genelor *ABCA3*, *SFTPB* și *SFTPC* oferă explicații pentru variabilitatea fenotipică și posibilități de laborator pentru diagnostic molecular. Se evidențiază originalitatea studiilor realizate în populația analizată și contribuția lor la literatura de specialitate, precum și direcțiile viitoare legate de terapii genetice, consiliere familială și integrarea medicinei genomice în neonatologie.

