

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**STRESUL OXIDATIV DEPENDENT DE
MONOAMINOOXIDAZĂ ÎN PATOLOGIIILE
CARDIO-METABOLICE: O ABORDARE
TRANSLAȚIONALĂ**

REZUMAT

Conf. Univ. Dr. Sturza Adrian

**Timișoara
2024**

Teza de abilitare intitulată *"Monoamine Oxidase-Related Oxidative Stress in Cardio-Metabolic Pathologies: A Translational Approach"* sintetizează activitatea științifică, academică și profesională desfășurată după susținerea tezei de doctorat, *"Rolul monoaminoxidazei în patogeneza disfuncției endoteliale indusă experimental"*, sub îndrumarea Prof. Danina M. Muntean, Catedra de Fiziopatologie, Facultatea de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara, România, în cotutelă cu Prof. Ralf Brandes, Director al Institutului de Fiziologie Cardiovasculară, Universitatea Goethe, Frankfurt, Germania, în anul 2013.

În prezent, sunt Conferențiar Universitar la Catedra de Fiziopatologie, Departamentul de Științe Funcționale, Facultatea de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara, și medic în specializarea Diabet zaharat, nutriție și boli metabolice la Centrul de Diabet din cadrul Spitalului Județean "Pius Brânzeu" Timișoara. De asemenea, sunt membru al Centrului de Cercetare Translațională și Medicină Sistemelor, aprobat de Senatul universitar în 2014 și clasificat ca centru de cercetare avansată al universității în 2020; din 2020 până în prezent sunt trezorierul acestuia.

Prezenta teză respectă recomandările Ministerului Educației și Cercetării din România, cerințele Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare și a fost redactată conform Ghidului de elaborare și redactare a tezei de abilitare din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara.

Teza este organizată în 3 părți:

Prima parte, Realizări științifice, cuprinde informații despre cele mai semnificative rezultate ale cercetării și participarea la proiecte de cercetare/granturi de cercetare câștigate prin competiții naționale și internaționale. Domeniul meu de cercetare acoperă sfera bolilor metabolice și cardiovasculare și s-a axat în ultimul deceniu pe două subiecte interconectate, care sunt, de asemenea, două direcții principale de cercetare ale centrului: i) *disfuncția endotelială: noi mecanisme patologice și abordări terapeutice inovatoare*, și ii) *evaluarea, prevenirea și gestionarea stress-ului oxidativ în patologie*, cu accent deosebit pe **contribuția stress-ului oxidativ legat de monoaminoxidază (MAO)**. Rezultatele cercetărilor translaționale efectuate atât pe modele experimentale, cât și pe probe umane au fost publicate în peste 30 de lucrări, majoritatea în reviste internaționale, dintre care cele mai prestigioase sunt Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular

Biology, International Journal of Molecular Sciences (Q1), Molecular and Cellular Biochemistry, Canadian Journal of Physiology and Pharmacology și Life (Q2).

În timpul mobilității doctorale de 10 luni în străinătate, în cadrul Institutului de Fiziologie Cardiovasculară, Universitatea Goethe, Frankfurt, Germania, am acumulat expertiza necesară pentru a studia disfuncția endotelială experimentală și stresul oxidativ și am demonstrat pentru prima dată că MAO, o enzimă mitocondrială cu 2 izoforme, MAO-A și MAO-B, este un mediator al disfuncției endoteliale în aorta de șoarece (1). La întoarcere, am implementat aceste tehnici în centrul nostru de cercetare, care sunt toate utilizate în prezent de membrii și colaboratorii centrului. De asemenea, am standardizat 2 modele experimentale de diabet și obezitate indusă de dietă (și prediabet) care au fost utilizate pentru câteva proiecte de cercetare în centrul nostru.

Contribuțiile științifice majore din ultimul deceniu aparțin domeniului în evoluție al stress-ului oxidativ legat de MAO în fiziopatologia bolilor cardiometabolice. Descoperirile originale pot fi rezumate după cum urmează (în ordine cronologică): **1)** prima evidențiere a faptului că MAO sunt surse de stress oxidativ cardiovascular în diabetul experimental de tip 1 și 2 (2, 3), **2)** expresia izoformei MAO-B și stresul oxidativ sunt crescute la nivel atrial și la nivelul arterelor mamare recoltate de la pacienți obezi diabetici și non-diabetici cu boală coronariană supuși unor intervenții chirurgicale cardiace electivă (4), **3)** inhibarea MAO a îmbunătățit relaxarea dependentă de endoteliu și a redus nivelul speciilor reactive de oxigen la nivelul colateralelor arterei brahiale umane izolate de la pacienți cu boală cronică de rinichi în stadiu terminal supuși la hemodializă, sugerând că inhibitorii MAO ar putea fi utili în managementul accesului vascular la acești pacienți (5), **4)** MAO sunt exprimate în țesutul adipos visceral uman (6) și în ramurile arterei mezenterice, iar expresia MAO-A este crescută la pacienții obezi (dar nu și la cei non-obezi) cu inflamație cronică (7), **5)** administrarea cronică (6 luni) a unei diete hipercalorice obezogene la șobolan a determinat o creștere expresiei aortice (8) și ventriculare (9) a ambelor izoforme MAO și a contribuit la stress-ul oxidativ cardiovascular. Efectul a fost atenuat prin incubarea acută ex vivo a probelor ventriculare fie cu un inhibitor MAO-A (clorgilină), fie cu un inhibitor MAO-B (selegilină) (9). De asemenea, Metforminul, medicament clasic utilizat în tratamentul diabetului de tip 2, a redus atât expresia genică cât și proteică la nivel aortic și ventricular a izoformelor MAO după incubarea acută a probelor cu cea mai mică concentrație relevantă din punct de vedere clinic la

şobolanii obezi şi prediabetici şi nu a avut niciun efect la animalele de control (8, 9), **6)** atât izoforma MAO-A, cât şi izoforma MAO-B sunt crescute în arterele mamare recoltate de la pacienţi supraponderali, cu insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejeecţie uşor redusă (HFmrEF) supuşi unor intervenţii chirurgicale de bypass aorto-coronarian, după stimularea acută cu angiotensină II (pentru a mima activarea sistemului renină-angiotensină-ALDO) şi glucoză (pentru a mima diabetul necontrolat); incubarea ex vivo a probelor fie cu Metformin (antidiabeticul clasic), fie cu Empagliflozin (antidiabetic nou, inhibitor SGLT2) a ameliorat disfuncţia endotelială şi a atenuat stress-ul oxidativ (10); **7)** ambele izoforme MAO sunt exprimate la nivelul atrilului drept la pacienţi supraponderali, HFmrEF supuşi unei intervenţii chirurgicale cardiace electivă şi incubarea cu dapagliflozin sau empagliflozin a atenuat stress-ul oxidativ şi a redus expresia MAO într-o manieră dependentă de doză, sugerând un nou efect de clasă în afara ţintei al acestor medicamente (11, 12). Nu în ultimul rând, am demonstrat la pacienţii obezi că un nivel seric scăzut de vitamina D a fost asociat cu creşterea markerilor inflamatori şi generarea de specii reactive de oxigen în două tipuri de probe recoltate în timpul unei intervenţii chirurgicale abdominale electivă, ţesut adipos visceral şi ramuri ale arterei mezenterice şi (ii) incubarea ex vivo cu vitamina D activă a atenuat stresul oxidativ atât în ţesutul adipos, cât şi în preparatele vasculare şi, de asemenea, a îmbunătăţit funcţia vasculară (13). Deasemenea, am observant faptul că vitamina D îmbunătăţeşte funcţia vasculară şi scade expresia monoaminoxidazei A în diabetul experimental (14).

În ultimul deceniu, după obţinerea titlului de doctor în medicină, am publicat 39 de articole in extenso. Dintre acestea, 31 sunt publicate în reviste ISI (17 ca autor principal, 14 ca şi coautor), iar 10 sunt în baze de date internaţionale (6 autor principal, 4 coautor).

În baza de date Web of Science, indicii de activitate ştiinţifică (<https://www.webofscience.com>, date valabile la 23 ianuarie 2024), se prezintă astfel: număr total de citări - 675, număr total de citări fără autocitări - 534, indice Hirsch - 13. Pe platforma Google Scholar Citations, numărul total de citări este de 911, iar indicele Hirsch este de 15 (<https://scholar.google.com>, date valabile la 23.01.2024). Indicii de activitate ştiinţifică în baza de date Scopus (<http://www.scopus.com>, date valabile la 23.01.2023) sunt următorii: număr total de citări - 724 şi indice Hirsch egal cu 14. **Factor de impact cumulat autor principal (FCIAP) - 53,263.**

Am fost laureat al mai multor **premii internaționale**, cele mai reprezentative fiind: *Distinguished Service Award In Cardiovascular Science, Medicine and Surgery* oferit de International Academy of Cardiovascular Sciences la The 9th European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences, Timișoara, 2023; *Early Career Investigator Competition Award* la The 5th European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences, Slovacia, 2018; *First Prize* for Poster Presentation la The 2nd European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Science, Serbia, 2015; *Pavel Braveny Poster Competition Award* la Simpozionul Internațional "Advances in Cardiovascular Research", Bratislava/Smolenice, Slovacia, 2015, precum și a unor **premii naționale** acordate în cadrul congreselor anuale ale Societății Române de Diabet (2023, 2022, 2017, 2016), Societății Române de Cardiologie (2022) și Societății Române de Fiziopatologie (2017).

În anul 2014 am primit **Premiul de Cercetător Eminent** acordat de Asociația "Orizonturi Universitare" și **Diploma de Merit pentru merite deosebite în activitatea de cercetare științifică** oferită de Primăria Municipiului Timișoara (primar Nicolae Robu). În anul 2018 am fost laureat al **Premiului pentru activitatea științifică** acordat de Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara, ca recunoaștere a capacității de a realiza cercetări originale, cu vizibilitate internațională.

Cea de-a doua parte, Realizări academice și profesionale, cuprinde informații despre recunoașterea profesională, activitatea didactică, coordonarea tezelor de licență, afiliere la organizații profesionale și alte activități academice. În ceea ce privește activitatea didactică, am susținut cursuri și laboratoare de Fiziopatologie pentru studenții înscriși la următoarele programe de studii ale Facultății de Medicină din cadrul universității: Medicină (secția română), Medicină (secția engleză), Asistență Medicală Generală și Nutriție și Dietetică. De asemenea, am participat în calitate de lector la mai multe cursuri postuniversitare și am coordonat 2 cursuri în ultimii 2 ani. Pe parcursul activității mele academice am coordonat 29 de teze de licență la Facultatea de Medicină, o parte dintre studenții coordonați au participat la manifestări științifice și au obținut 4 premii internaționale.

De-a lungul carierei mele am fost: i) *director a 3 granturi de cercetare*, ii) *membru în alte 7 (3 internaționale și 4 naționale) proiecte științifice* câștigate prin competiție și iii) *beneficiar a 3 burse de cercetare*. De asemenea, am fost

reprezentant al României în comitetele de management a 2 acțiuni europene COST (Cooperation in Science and Technology). Recent, am fost co-lider al unui proiect Erasmus+ *Strengthening capacities and digital competences in biomedical education through internationalization at home - BIOSINT*.

Din 2020 sunt membru în comitetul editorial al revistelor *Molecular and Cellular Biochemistry*, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* și *Timișoara Medical Journal* și am fost review-er ad-hoc pentru mai multe reviste internaționale.

Din 2020 sunt membru în următoarele structuri academice din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara: Consiliul Facultății de Medicină (unde am fost reales pentru mandatul 2024-2029), Comisia de Etică a Cercetării Științifice și Comisia de Evaluare și Asigurare a Calității Educaționale a Facultății de Medicină.

Sunt membru al următoarelor societăți internaționale și naționale: Academia Internațională de Științe Cardiovasculare - Secțiunea Europeană, Societatea Română de Fiziopatologie, Societatea Română de Fiziologie, Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice și Societatea Română de Cardiologie. Deasemenea, sunt membru în *Adunarea Eparhială a Arhiepiscopiei Ortodoxe Române a Timișoarei*.

A treia parte, cuprinde **Perspective de dezvoltare academică și viitoare direcții de cercetare**. În ceea ce privește strategiile pentru dezvoltarea mea profesională viitoare, mă voi concentra pe următoarele aspecte cheie: activitatea de cercetare translațională și colaborarea interdisciplinară, implementarea de noi metode de cercetare, publicarea în reviste cu impact ridicat, dezvoltarea echipei de cercetare, finanțarea cercetării, diseminarea și învățarea continuă. Mă concentrez pe reducerea decalajului dintre descoperirile științifice și aplicațiile clinice și pe asigurarea faptului că cercetarea mea are o relevanță directă cu beneficii pentru pacienți; acest lucru va fi posibil prin colaborarea strânsă cu departamentele clinice și cu profesioniștii din domeniul sănătății.

În ceea ce privește planurile mele de viitor pentru **cercetarea științifică**, în *primul rând*, voi continua să încurajez studenții de la licență să se implice în activitatea de cercetare cât mai curând posibil. Acest lucru ar putea contribui la îmbunătățirea numărului de studenți care se vor înscrie și vor finaliza programe de doctorat în cercetare fundamentală și translațională și ar putea ajuta echipa noastră de cercetare să devină mai competitivă, permițându-ne să ne alăturăm rețelelor

internaționale de cercetare și oferindu-ne baza pentru a căuta finanțare din partea UE și, astfel, pentru a ne asigura finanțarea pentru cercetare. Mă angajez să depun în continuare propuneri de proiecte în cadrul apelurilor naționale și, de asemenea, să particip la consorții care vor depune proiecte în cadrul unor apeluri transfrontaliere, interregionale sau europene. *În al doilea rând*, pentru a crește în continuare profilul universității noastre pe plan internațional, voi continua și aprofunda parteneriatele noastre și voi sprijini formarea de echipe de cercetare multidisciplinare (cu chirurghi, cardiologi, chirurghi cardiovasculari, diabetologi, nefrologi, hematologi, geneticieni, specialiști în sănătate publică etc.), ceea ce va crește capacitatea de a produce cercetări originale și de a publica rezultatele în reviste cu factor de impact mai mare. În al treilea rând, sunt determinat să menținem centrul nostru de cercetare translațională să implementeze în continuare tehnici de cercetare de ultimă oră, în special în domeniul biologiei moleculare, astfel încât să putem avansa în direcțiile noastre de cercetare existente, în principal în ceea ce privește stress-ul oxidativ legat de MAO prin disecarea căilor de transducție a semnalului acestuia și, de asemenea, să explorăm noi direcții de cercetare.

La nivel academic și profesional, intenționez să: să actualizez cursurile de Fiziopatologie și prezentările power point atât în limba română cât și în limba engleză pentru studenții din anul III de la Facultatea de Medicină, precum și să public două manuale (cursuri și lucrări practice) pentru studenții din anul I de la programul de Nutriție și Dietetică; susțin introducerea unui curs opțional nou, de Fiziopatologie clinică, pentru studenții mediciniști din anul IV sau V de studiu, în colaborare cu colegii din departamentele clinice, în vederea reamintirii conceptelor fundamentale de Fiziopatologie și a integrării acestora în mediul clinic, ca premisă pentru pregătirea examenului de rezidențiat; continuarea propunerii de cursuri postuniversitare axate pe înțelegerea patomecanismelor diverselor boli și, respectiv, a strategiilor terapeutice din punct de vedere al mecanismelor de acțiune ale agenților terapeutici; utilizarea metodelor didactice combinate: predare interactivă, studii de caz, diagrame/algoritmi, lucrul în grup, antrenarea studenților în interpretarea testelor de laborator, încurajarea studenților în utilizarea limbajului medical.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sturza A**, Leisegang MS, Babelova A, Schroder K, Benkhoff S, Loot AE, Fleming I, Schulz R, Muntean DM, Brandes RP. Monoamine oxidases are mediators of endothelial dysfunction in the mouse aorta. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2013;62(1):140-6.
2. **Sturza A**, Duicu OM, Vaduva A, Danila MD, Noveanu L, Varro A, Muntean DM. Monoamine oxidases are novel sources of cardiovascular oxidative stress in experimental diabetes. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2015;93(7):555-61.
3. **Sturza A**, Noveanu L, Duicu O, Muntean D. P172 Monoamine oxidase inhibition corrects endothelial dysfunction in experimental diabetes. *Cardiovascular research*. 2014;103(suppl_1):S30-S.
4. Lighezan R, **Sturza A**, Duicu OM, Ceausu RA, Vaduva A, Gaspar M, Feier H, Vaida M, Ivan V, Lighezan D, Muntean DM, Mornos C. Monoamine oxidase inhibition improves vascular function in mammary arteries from nondiabetic and diabetic patients with coronary heart disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2016;94(10):1040-7.
5. Utu D, Pantea S, Duicu OM, Muntean DM, **Sturza A**. Contribution of monoamine oxidases to vascular oxidative stress in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2017;95(11):1383-8.
6. **Sturza A**, Muntean DM, Crețu OM. Monoamine Oxidase, Obesity and Related Comorbidities: Discovering Bonds. In: Tappia PS, Ramjiawan B, Dhalla NS, editors. *Cellular and Biochemical Mechanisms of Obesity*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 199-213.
7. **Sturza A**, Olariu S, Ionica M, Duicu OM, Vaduva AO, Boia E, Muntean DM, Popoiu CM. Monoamine oxidase is a source of oxidative stress in obese patients with chronic inflammation. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2019;97(9):844-9.
8. Ionică LN, Gaiță L, Bîcă AM, Soșdean R, Lighezan R, Sima A, Malița D, Crețu OM, Burlacu O, Muntean DM, **Sturza A**. Metformin alleviates monoamine oxidase-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in rats with diet-induced obesity. *Molecular and cellular biochemistry*. 2021.
9. Merce AP, Ionică LN, Bîcă AM, Popescu S, Lighezan R, Petrescu L, Borza C, **Sturza A**, Muntean DM, Crețu OM. Monoamine oxidase is a source of cardiac oxidative stress in obese rats: the beneficial role of metformin. *Molecular and cellular biochemistry*. 2022.
10. Lascu A, Ionică LN, Buriman DG, Merce AP, Deaconu L, Borza C, Crețu OM, **Sturza A**, Muntean DM, Feier HB. Metformin and empagliflozin modulate monoamine oxidase-related oxidative stress and improve vascular function in human mammary arteries. *Molecular and cellular biochemistry*. 2022.
11. Lascu A, Ionică LN, Merce AP, Dănilă MD, Petrescu L, **Sturza A**, Muntean DM, Streian CG. Metformin Acutely Mitigates Oxidative Stress in Human Atrial Tissue: A Pilot Study in Overweight Non-Diabetic Cardiac Patients. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022;12(12).
12. Loredana N. Ionică AL, Iasmina Hâncu, Alina Bătrîn, Caius Streian, Adrian Merce, Lucian Petrescu, **Adrian Sturza**, Danina M. Muntean. SGLT2 inhibitors reduce monoamine oxidase expression and oxidative stress in human atrial tissue: a novel off-target class effect. 9th European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences, 4-7 oct 2023, Timisoara, Romania, Program and Abstract Book, pag 121. 2023.
13. Ionica M, Aburel OM, Vaduva A, Petrus A, Rațiu S, Olariu S, **Sturza A**, Muntean DM. Vitamin D alleviates oxidative stress in adipose tissue and mesenteric vessels from obese patients with subclinical inflammation. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2020;98(2):85-92.
14. **Sturza A**, Vaduva A, Utu D, Ratiu C, Pop N, Duicu O, Popoiu C, Boia E, Matusz P, Muntean DM, Olariu S. Vitamin D improves vascular function and decreases monoamine oxidase A expression in experimental diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2019;453(1-2):33-40.