

REZUMAT

Teză de abilitare

"Interacțiunile dintre hemostază, imunologie și sarcină: de la patogeneză la terapie personalizată"

Candidat: **Conf. univ. dr. Mihaela ANDREESCU**

Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină

Șef Secție Hematologie Clinică I, Spitalul Clinic Colentina, București

Teza de abilitare intitulată „Interacțiunile dintre hemostază, imunologie și sarcină: de la patogeneză la terapie personalizată” sintetizează activitatea mea de cercetare științifică și profesională desfășurată la intersecția dintre hematologie, hemostază și imunologie reproductivă.

Fundamentul cercetărilor mele l-a constituit observația clinică a prevalenței ridicate a evenimentelor trombotice la pacienții cu neoplasme mieloproliferative cronice Philadelphia-negative, în special la cei cu mutația JAK2 V617F. Această mutație somatică, implicând substituția unei valine cu fenilalanină la poziția 617 în domeniul pseudo-kinazic al proteinei JAK2, conduce la activarea constitutivă a căii de semnalizare JAK-STAT, inducând nu doar proliferarea necontrolată a liniilor celulare mieloide, ci și modificări semnificative în funcționalitatea trombocitară, în proprietățile reologice ale sângelui și în fenotipul molecular al endoteliului vascular.

Studiul doctoral, desfășurat pe o cohortă de 192 pacienți cu neoplasme mieloproliferative cronice, a permis caracterizarea detaliată a profilului trombotic asociat cu mutația JAK2 V617F și evidențierea patternurilor distincte ale manifestărilor trombotice în funcție de statusul mutațional. Cercetările au demonstrat că riscul trombotic este determinat de o constelație complexă de factori interconectați, incluzând nivelul sarcinii alelei mutante, activarea plachetară intrinsecă, disfuncția endotelială și interacțiunea cu trombofiliile ereditare concomitente.

O contribuție a fost analiza efectului sinergic al asocierii dintre mutația JAK2 V617F și trombofiliile ereditare asupra riscului trombotic, demonstrând că pacienții cu ambii factori genetici prezintă un risc de evenimente trombotice semnificativ mai mare comparativ cu cei cu mutația

JAK2 V617F izolată. Am elaborat un model conceptual care explică interacțiunea dintre prezența mutației JAK2 V617F și trombofiliile ereditare, cu implicații directe pentru stratificarea riscului și personalizarea intervențiilor preventive.

Observațiile clinice referitoare la frecvența crescută a complicațiilor obstetricale la pacientele cu neoplasme mieloproliferative și mutația JAK2 V617F au generat o nouă direcție de cercetare. Investigând relația dintre trombofiliile genetice și patologia reproductivă, am constatat că prezența mutației JAK2 V617F reprezintă un factor de risc independent pentru multiple complicații obstetricale. Totuși, căutând să înțeleg dacă pierderile de sarcină se explică exclusiv prin mecanisme trombotice, am ajuns să explorez și componenta imunologică a patologiei reproductive.

Astfel, cercetările mele s-au extins către explorarea sistematică a rolului receptorilor KIR exprimați de celulele NK uterine și a interacțiunilor acestora cu moleculele HLA-C de la nivelul trofoblastului. Datele obținute au indicat că anumite combinații de genotipuri KIR maternel și HLA-C fetale se asociază cu o invazie trofoblastică deficitară și o remodelare inadecvată a arterelor spiralate uterine. Studiile au explorat implicarea disfuncțiilor celulelor NK și a dezechilibrelor citokinice în avorturile recurente și complicațiile vasculo-placentare, precum și impactul tratamentelor imunomodulatoare asupra ratei de naștere vie la pacientele cu risc obstetrical crescut.

Contribuțiile în domeniul imunologiei malignităților hematologice au inclus studierea mecanismelor de evaziune imună, profilul citokinic în trombocitopenia imună și interacțiunile HLA-citokine în răspunsul la terapii țintite. Am analizat managementul complicațiilor infecțioase în hematologie, rolul microbiotei intestinale și riscul infecțios asociat terapiilor țintite. De asemenea, am studiat impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu neoplazii hematologice, identificând factori prognostici și analizând complicații specifice precum sindromul Long COVID și mucormicoza rino-cerebrală.

Activitatea profesională s-a concretizat în poziția de Șef al Secției de Hematologie Clinică I la Spitalul Clinic Colentina și înființarea Clinicii Smart în 2016, cadru pentru aplicarea abordării integrative în managementul avortului recurent și al sarcinilor cu risc crescut. Producția științifică include 15 articole ca autor principal în reviste indexate ISI, 12 de contribuții ca și coautor și 5 cărți publicate. Indicele Hirsch este de 8 pe Web of Science și 12 pe Google Scholar. Colaborările cu centre internaționale precum Ludwig Institute for Cancer Research, Hôpital Universitaire Necker au contribuit la vizibilitatea internațională a cercetărilor.

Activitatea didactică în cadrul Universității Titu Maiorescu cuprinde cursurile de Hematologie pentru anul VI, atât pentru Medicina Generală, cât și Medicină în Engleză, cursul opțional de Terapie Regenerativă cu Celule Stem, cursul de Îngrijiri în Hematologie pentru AMG, coordonarea lucrărilor de licență și supervizarea rezidenților. Am inițiat Cercul Științific de Hematologie pentru Rezidenți, pentru dezvoltarea abilităților de lectură critică și evaluare a evidențelor științifice.

Direcțiile viitoare de cercetare vor continua să exploreze interacțiunile dintre hemostază, imunologie și reproducere, cu focus pe medicina personalizată. Colaborarea cu centre internaționale pentru cercetări în domeniul hematopoiezei clonale, explorarea rolului microARN-urilor circulante ca biomarkeri predictivi și caracterizarea profilului epigenetic în context obstetrical constituie priorități pentru perioada următoare. Obiectivele pe termen lung includ dezvoltarea programelor educaționale, extinderea Cercului Științific de Hematologie la nivel național și coordonarea doctoranzilor în domenii precum imunologia reproductivă și trombofiliile.