

PROIECT PN II - IDEI

PN2 1159 / 19.01.2009, Dr. Adriana Georgescu

Titlul proiectului:

Complicatiile vasculare ale arteriolelor la pacientii cu obezitate asociata sau nu diabetului de tip 2; disfunctiile endoteliale si rezistenta la insulina

Director proiect: Dr. Adriana Georgescu, cercetator stiintific principal II - *Institutul de Biologie si Patologie Celulara „Nicolae Simionescu”, Bucuresti*

si

Postdoctorand -

Institutul de Chimie Macromoleculara „Petru Poni”, Iasi

Proiect finantat de: - Programul National pentru Cercetare–Dezvoltare si Inovare 2 (PNCD I-2), Ministerul Educatiei, Cercetarii si Tineretului, Autoritatea Nationala Pentru Cercetare Stiintifica,

Programul 1 -

Idei -

[Proiecte de cercetare exploratorie](#)

Perioada: 2008-2011

Rezumatul proiectului:

OBEZITATEA, REZISTENTA LA INSULINA SI DISFUNCTIILE ENDOTELIALE COEXISTA IN DIABETUL DE TIP 2.

IN ACEST PROIECT, VOM STUDIA DACA OBEZITATEA ASOCIATA SAU NU DIABETULUI DE TIP 2 INDUCE MODIFICARI LA NIVELUL ARTERIOLELOR. IN ACEST SCOP, ARTERIOLELE IZOLATE DIN TESUTUL ADIPOS SUBCUTAN PRELEVAT DE LA PACIENTI OBEZI CU SI FARA DIABET DE TIP 2 SI SUBIECTI NORMALI VOR FI INVESTIGATE PENTRU: (1) REMODELAREA PERETELUI VASCULAR, (2) FUNCTIA ARTERIOLELOR, (3) EFECTELE INSULINEI ASUPRA TONUSULUI VASOMOTOR, (4) CALEA DE SEMNALIZARE A INSULINEI, TINTIND MOLECULELE IMPLICATE IN EFECTELE EI ANTIATEROGENE, (5) RELATIA CAUZALA DIRECTA INTRE DISFUNCTIILE ENDOTELIALE SI RASPUNSUL INFLAMATOR AL PERETELUI ARTERIAL.

COMPARATIV CU SUBIECTII CONTROL, LA PACIENTII OBEZI CU SI FARA DIABET DE TIP 2, REZULTATELE VOR ARATA CONCENTRATII CRESCUTE DE GLUCOZA SI MODIFICARI SEMNIFICATIVE ALE ARTERIOLELOR, INCLUZAND: 1) MODIFICARI ULTRASTRUCTURALE SI MOLECULARE, INDICAND REMODELAREA VASCULARA A PERETELUI VASELOR, (2) RASPUNSURI CONTRACTILE CRESCUTE LA NA, 5-HT, KCL, (3) VASODILATATIE DETERIORATA SEMNIFICATIV LA ACH, SNP SI LA INSULINA, (4) EXPRIMARE GENICA SI PROTEICA DIMINUATA A IRS-1,2, PI3-KINAZEI, AKT, P-AKT, ENOS, P-ENOS , ERK, P-ERK, MOLECULE IMPLICATE IN CALEA DE SEMNALIZARE A INSULINEI, (5) ELIBERARE REDUSA DE NO, (6) EXPRIMARE GENICA SI PROTEICA ALTERATA A MARKERILOR INFLAMATORII SPECIFICI DIN PERETELE VASCULAR. EXTINCTIA ALTERARILOR STRUCTURALE-FUNCTIONALE DIN VASELE DE REZISTENTA MICI VA FI MULT MAI PRONUNTATA LA PACIENTII OBEZI CU DIABET DE TIP 2 COMPARATIV CU PACIENTII OBEZI, SUGERAND CA CEI DOI FACTORI DE RISC POT AVEA EFECTE SINERGICE ASUPRA VASCULATURII.

IN CONCLUZIE, REZULTATELE STUDIULUI VOR DEMONSTRA CA IN OBEZITATE, DISFUNCTIILE ENDOTELIALE GENEREAZA UN EFECT VASODILATOR REDUS LA INSULINA SI MODIFICARI ALE MOLECULELOR IMPLICATE IN CALEA EI DE SEMNALIZARE. ACESTE MODIFICARI AR PUTEA CONDUCE LA REZISTENTA LA INSULINA SI ULTERIOR LA DIABETUL DE TIP 2.

Echipa de cercetare:

Cercetatori cu experienta:

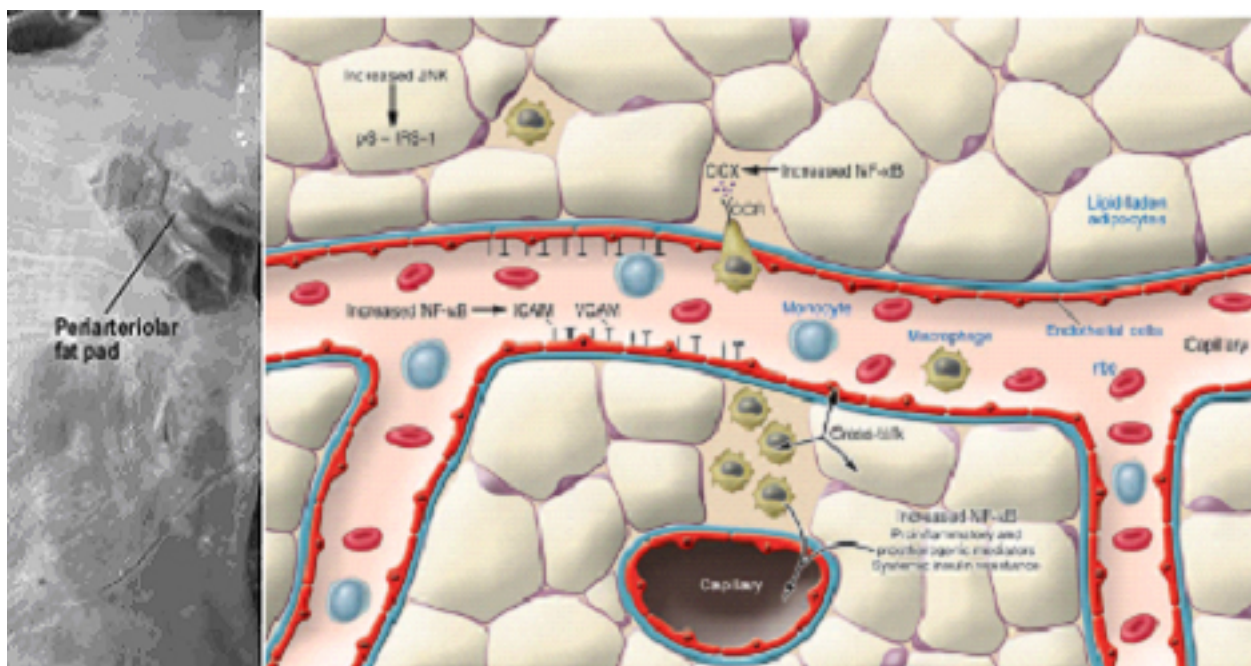
Dr. Adriana Georgescu

Acad. Maya Simionescu
Dr. Doina Popov

Cercetatori în formare:

Dr. Nicoleta Alexandru (doctorat sustinut în iunie 2009)

Drd. Miruna Nemezc



Arteriiolele izolate de la tesutul adipos subcutan.

Obiectiv General: Pornind de la premiza ca studiile asupra arteriiolelor de rezistenta din tesutul adipos sunt slab concludente, obiectivul proiectului prezent este de a intelege corelatiile structura-functie si mecanismele celulare prin care obezitatea sau obezitatea asociata diabetului de tip 2 induce efecte locale in patul microvascular, cu consecinte asupra relatiei adipocit-perete vascular.

Modul de organizare a proiectului (managementul proiectului):
Planul de lucru

Etapa intermediara an 2009

Obiectiv 1: Caracterizarea pacientilor cu obezitate asociata sau nu diabetului de tip 2, comparativ cu subiectii control (C);

Etapa finala an 2009

Obiectiv 2: Caracteristicile structurale ale arteriolelor izolate din tesutul adipos subcutan prelevat de la pacienti obezi cu si fara diabet de tip 2 si de la subiecti normali; rolul metaloproteazelor matriceale (MMPs) si a inhibitorilor tisulari ai metaloproteazelor (TIMP);

Etapa unica □ an 2010

Obiectiv 3: Evaluarea functiei peretelui arterial in relatie cu modificarile structurale si biochimice la pacientii cu obezitate asociata sau nu diabetului de tip 2, comparativ cu subiectii control;

Obiectiv 4: Efectul insulinei asupra tonusului vasomotor arterial la pacientii cu obezitate asociata sau nu diabetului de tip 2, comparativ cu subiectii sanatosi de tip control; mecanismul celular implicat;

Etapa unica an 2011

Obiectiv 5: Studiul caili de semnalizare a insulinei tintind moleculele implicate in efectul antiaterogen;

Obiectiv 6: Studiul relatiei cauzale directe dintre disfunctia endoteliala a arteriolelor si raspunsul inflamator al peretelui vascular arterial, prin investigarea exprimarii proteice a markerilor inflamatori specifici (P-selectina, E-selectina, V-selectina, vWF, TF, IL-6, MCP-1, RANTES, eNOs, VEGF, SDF-1);

Rezultate obtinute

Rezultate semnificative pentru anul 2009:

Comparativ cu subiectii normali, pentru pacientii obezi cu si fara diabet de tip 2 rezultatele au aratat ca: (1) indicele de masa corporala a fost $> 35 \text{ kg/m}^2$, circumferinta interna a fost >100 cm pentru barbati si $>87,5$ cm pentru femei; pacientii obezi cu diabet de tip 2 au avut concentratiile plasmatice de glucoza $>105\text{mg/dl}$; (2) modificarile structurale (activarea endoteliului vascular, acumularea de collagen in interiorul peretelui vascular) sugereaza remodelarea vasculara a peretelui arterial; (3) expresia proteica a markerilor inflamatori specifici (MMP-2, MMP-9, MMP-12, TIMP-1, TIMP-, collagen de tip 1) cu rol in migrarea celulelor musculare netede (SMC), hiperplazia intimei, remodelarea vasculara, s-a modificat semnificativ. De asemenea, comparativ cu pacientii obezi, la pacientii obezi cu diabet de tip 2, modificarile structurale si ale expresiilor proteice au fost alterate semnificativ

In concluzie, rezultatele obtinute pana acum demonstreaza ca obezitatea modifica arteriolele din tesutul adipos periombilical uman, atat structural cat si biochimic, iar aceste alterari sunt ulterior agravate, atunci cand obezitatea este asociata cu diabetul de tip 2.

Rezultate semnificative pentru anul 2010:

Obezitatea asociata sau nu diabetului de tip 2 induce:

(1) disfunctii endoteliale vasculare ale arteriolelor izolate din tesutul adipos subcutan uman;

(2) starea de rezistenta la insulina;

Comparativ cu subiectii normali, pentru pacientii obezi cu sau fara diabet de tip 2 rezultatele au aratat ca:

**(1) raspunsul contractil al arteriolelor la noradrenalina (NA, 10^{-8} – $10^{-4}M$), 5-hidroxitripta
mina (5-HT,
 10^{-8} - $10^{-4}M$) si
potasiu
(
K+,
24.4 mM, 42.46 mM, 64.1 mM, 83.93 mM, 123.7 mM)
a fost crescut;**

**(2) vasodilatatia dependenta de endoteliu la acetilcolina (ACh, 10^{-8} – $10^{-4}M$) si
independenta de endoteliu la
nitroprusiat de sodiu
(
SNP
, 10^{-8} – $10^{-4}M$)
au fost drastic reduse;**

**(3) relaxarea la insulina (0,4 – 6,4 IU/ml) a fost redusa semnificativ printr-un mecanism
dependent de PI3-Kinaza si oxidul nitric (NO);**

· comparativ cu pacientii obezi, la pacientii obezi cu diabet de tip 2, functia peretelui vascular a fost alterata semnificativ.

® Prezenta disfunctiilor vasculare la pacientii obezi ar putea induce starea de rezistenta la insulina si aparitia diabetului de tip 2.

® Alterarile functionale ale arteriolelor se coreleaza pozitiv cu modificarile biochimice, structurale, a exprimarii moleculelor proinflamatorii obtinute in prima etapa a proiectului, realizata in anul 2009.

® Aceste noi descoperiri in mecanismele disfunctiei endoteliale si ale relaxarii la insulina, ar putea conduce la noi strategii terapeutice.

Publicatii rezultate

An 2009

Articole în jurnale de specialitate cotate ISI:

1. A.Georgescu, N.Alexandru, D.Popov, M. Amuzescu, E.Andrei, C.Zamfir, H.Maniu, A.Badila.Chronic venous insufficiency is associated with elevated level of circulating microparticles.Journal of Thrombosis and Haemostasis,7 (9):2009,1566-75- f.imp 6.3

2. D. Popov, M Nemezc, M. Dumitrescu, A. Georgescu, F.D. Böhmer. Long-term high glucose concentration influences Akt, ERK1/2, and PTP1B protein expression in human aortic smooth muscle cells. Biochem. Biophys Research Communications, 388(1):51-55. f.imp 2,64.

Lucrari prezentate la manifestari stiintifice internationale

1. A. Georgescu, N. Alexandru, D. Popov, M. Amuzescu, E. Andrei, M. Nemezc, C. Zamfir, A. Badila, M. Simionescu. Elevation of endothelial and platelet microparticles in patients with chronic venous insufficiency, at XXII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis , July 11-16 2009, Boston , USA.

2. L-D. Popov, M. Nemezc, M. Dumitrescu, A. Georgescu, F. D. Böhmer. Long time culture of human aortic smooth muscle cells in high glucose concentration up-regulates ERK1/2 activation and PTP1B protein expression, at 45th EASD Annual Meeting, Vienna, Austria, 29.09.2009-02.10.2009, published in Diabetologia , 52, Suppl. 1, p.S515, nr. 1336, 2009.

Premii obtinute la manifestari stiintifice

1. Premiu oferit de Comitetul de premiere pentru “the ISTH 2009 Developing World Scientist Grants” pentru prezentarea: Elevation of endothelial and platelet microparticles in patients with chronic venous insufficiency

A. Georgescu, N. Alexandru, D. Popov, M. Amuzescu, E. Andrei, M. Nemezc, C. Zamfir, A. Badila, M. Simionescu, at XXII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis , July 11-16 2009, Boston , USA.

An 2010

Articole în jurnale de specialitate cotate ISI

1. Sadri Chahed, Aurélie S. Leroyer, Mounir Benzerroug, David Gaucher, Adriana Georgescu, Serge Picaud, Jean-Sébastien Silvestre, Alain Gaudric, Alain Tedgui, Pascale Massin, Chantal M. Boulange. Increased vitreous shedding of microparticles in proliferative diabetic retinopathy stimulates endothelial proliferation. *Diabetes*, 59, 694-701, 2010.-

factor de impact 8.4

2. Adriana Georgescu, Doina Popov, Anamaria Constantin, Miruna Nemezc, Nicoleta Alexandru, Daniel Cochior, Aura Tudor. Dysfunction of human subcutaneous FAT arterioles in obesity associated or not with Type 2 diabetes.

Clinical Science,

in press 2010

– factor de impact 4.2

3. Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Emanuel Dragan, Eugen Andrei, Adriana Georgescu. Platelets activation in hypertension associated with hypercholesterolemia; effects of irbersartan. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, in press 2010. – factor de impact 6.4

Articole în jurnale indexate în baze de date internationale (BDI)

1. Miruna Nemezc, Doina Popov, Adriana Georgescu.

Phosphorylation/dephosphorylation signaling events in the aorta of streptozotocin-injected Golden Syrian Hamsters. Annals of RSCB, vol XV, issue 1, 28-34, 2010. (CNCSIS B+)

2. Doina Popov. Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modification, ultrastructural alteration and potential clinical outcomes. *International Journal of Diabetes Mellitus* doi:10.1016/j.ijdm.2010.09.002 2010.

Carti publicate la edituri internationale

1. Adriana Georgescu, Felicia Antohe. Editor a unei monografii internationale 'From Vascular Cell Biology to Cardiovascular Medicine' publicata de RESEARCH SIGNPOST TRANSWORLD RESEARCH NETWORK, Trivandrum - 695023, Kerala, India, ISBN - 978-81-7895-503-2, in press 2010.

Carti publicate la edituri nationale

1. N. Alexandru. Disfunctia plachetara in imbatranire si patologia cardiovasculara, Editura Agir, Bucuresti, 159 pagini, ISBN 978-973-720-289-5, 2010.

Capitole de carte

1. Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov. Ongoing data on vascular endothelial cell dysfunction: an update. 'From Vascular Cell Biology to Cardiovascular Medicine', Ed: Adriana Georgescu, Felicia Antohe, published by RESEARCH SIGNPOST TRANSWORLD RESEARCH NETWORK, ISBN - 978-81-7895-503-2, in press 2010.

Rezumate aparute in jurnale ISI

1. Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Eugen Andrei, Irina Titorencu, Emanuel Dragan, Cristina Tarziu, Silviu Ghiorghe, Elisabeta Badila, Daniela Bartos, Maya Simionescu. Ratio of microparticles to endothelial progenitor cells, a marker of vascular dysfunction induced by combined hypertension and hypercholesterolemia; irbersartan effect, 'the 78th European Atherosclerosis Society Congress', Hamburg, Germany, in Atherosclerosis Supplements, Volume 11, Issue 2, Page 12, June 20 - 23, 2010.- factor de impact 6.55

2. Nicoleta Alexandru, Adriana Georgescu, Doina Popov, Eugen Andrei, Emanuel Dragan, Maya Simionescu. Irbesartan reduces platelets activation in hypertensive-hypercholesterolemic hamster, 'the 78th European Atherosclerosis Society

Congress', Hamburg, Germany, in Atherosclerosis Supplements, Volume 11, Issue 2, Page 181-182, June 20 - 23, 2010. factor de impact 6.55

Prezentari orale

1. Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Emanuel Dragan, Eugen Andrei, Irina Titorencu, Maya Simionescu. Raportul dintre microparticulele circulante si celulele endoteliale progenitoare -un nou marker celular al disfunctiilor vasculare., pag 26, Sesiunea Stiintifica Anuala a Societatii Romane de Biologie Celulara, Constanta iunie, 2010.

2. Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Eugen Andrei, Irina Titorencu, Emanuel Dragan, Cristina Tarziu, Silviu Ghiorghe, Elisabeta Badila, Daniela Bartos, Maya Simionescu. Ratio of microparticles to endothelial progenitor cells, a marker of vascular dysfunction induced by combined hypertension and hypercholesterolemia; irbersartan effect, 'the 78th European Atherosclerosis Society Congress', Hamburg, Germany, in Atherosclerosis Supplements, Volume 11, Issue 2, Page 12, June 20 - 23, 2010.

3. Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Eugen Andrei, Emanuel Dragan, Irina Titorencu, Maya Simionescu. Role of circulating microparticles and of endothelial progenitor cells in atherosclerosis; the pharmacological effects of irbersartan. Yearly Scientific Session. Workshop: Cellular and molecular biology for the human health. Bucharest, September 8, 2010.

Postere prezentate la Conferinta Internationale

1. Nicoleta Alexandru, Adriana Georgescu, Doina Popov, Eugen Andrei, Emanuel Dragan, Maya Simionescu. Irbesartan reduces platelets activation in hypertensive-hypercholesterolemic hamster, 'the 78th European Atherosclerosis Society Congress', Hamburg, Germany, in Atherosclerosis Supplements, Volume 11, Issue 2, Page 181-182, June 20 - 23, 2010.

2. Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Eugen Andrei, Irina Titorencu, Emanuel Dragan, Maya Simionescu. Microparticles and endothelial progenitor cells as markers of vascular dysfunction induced by combined hypertension and hypercholesterolemia. Diaspora in scientific research and in high education. Exploratory Workshop: Tendencies and emergences in Stem Cell Biology and Embryology Research, Bucharest, September 22, 23, 2010.

Postere prezentate la Conferinte nationale

1. Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Eugen Andrei, Emanuel Dragan, Adriana Georgescu. Irbersartanul atenueaza modificarile plachetare induse de hipertensiunea asociata hipercolesterolemiei. A XXVIII-A Sesiune Stiintifica Anuala a Societatii Romane de Biologie Celulara, Constanta ,9- 12 iunie 2010, Buletinul SRBC, pag . 113.

Premii

1. Adriana Georgescu - Premiu oferit de Ministerul Educatiei si Cercetarii pentru articol publicat in 2009:Adriana Georgescu, Nicoleta Alexandru, Doina Popov, Manuela Amuzescu, Eugen Andrei, Constantin Zamfir, Horia Maniu, Adrian Badila .Chronic venous insufficiency is associated with elevated level of circulating microparticles. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 7 (9): 1566-1575, 2009.

2. Adriana Georgescu - Premiul “Constantin Velican” pentru contributii remarcabile in domeniul patologiei celulare si moleculare a bolilor cardiovasculare, oferit la A XXVIII-A Sesiune Stiintifica Anuala a Societatii Romane de Biologie Celulara, Constanta, Romania, 9- 12 iunie 2010.

3. Adriana Georgescu - Premiu oferit de Ministerul Educatiei si Cercetarii pentru articol

publicat in 2010: Sadri Chahed, Aurélie S. Leroyer, Mounir Benzerroug, David Gaucher, Adriana Georgescu, Serge Picaud, Jean-Sébastien Silvestre, Alain Gaudric, Alain Tedgui, Pascale Massin, Chantal M. Boulange. Increased vitreous shedding of microparticles in proliferative diabetic retinopathy stimulates endothelial proliferation. Diabetes, 59, 694-701, 2010.

□