

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul III ȘTIINȚE FUNCȚIONALE

ZBÎRCEA ELENA-LARISA



MEMORIU ȘTIINȚIFIC

**FROM AIRWAY EPITHELIAL BARRIER DISRUPTION TO
VASCULAR DYSFUNCTION: INTEGRATING MECHANISTIC LINKS
BETWEEN ASTHMA AND ATHEROSCLEROSIS**

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. PANAITESCU CARMEN

Timișoara

2026

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

ȘCOALA DOCTORALĂ MEDICINĂ – FARMACIE

I. MOTIVAREA CERCETĂRII

Astmul alergic este o afecțiune inflamatorie cronică heterogenă, în care controlul bolii rămâne incomplet la o parte dintre pacienți în pofida progreselor terapeutice. Această realitate susține necesitatea aprofundării mecanismelor patogenice ale astmului dincolo de paradigma tradițională centrată predominant asupra celulelor imune, prin integrarea rolului activ al barierei epiteliale respiratorii, al inflamației sistemice și al comorbidităților, inclusiv cele metabolice și cardiovasculare.

Tema tezei pornește de la premisa că astmul nu trebuie privit numai ca o boală limitată la nivelul căilor aeriene. Inflamația persistentă poate genera consecințe extrapulmonare, prin diseminarea mediatorilor inflamatori și prin interferența cu mecanismele de homeostazie metabolică și vasculară. În paralel, datele clinice și experimentale indică o asociere între astm, disfuncția endotelială și riscul cardiovascular, ceea ce justifică investigarea mecanismelor comune care pot conecta patologia respiratorie de aterogeneză.

Un punct central al cercetării îl constituie epiteliul bronșic, abordat atât ca barieră structurală, cât și ca structură activă de recunoaștere și semnalizare imunologică. Expunerea repetată sau cumulativă la aeroalergene poate altera integritatea joncțiunilor intercelulare, poate crește permeabilitatea epitelială și poate facilita accesul alergenelor către compartimentele subepiteliale, favorizând inițierea și perpetuarea răspunsului inflamator. Deoarece expunerea reală este frecvent multiplă, nu izolată, teza urmărește în mod particular efectele co-expunerii la polenul de ambrozia și acarienii din praful

de casă, într-un model care reproduce mai fidel condițiile de mediu întâlnite de pacienți.

Cercetarea extinde această ipoteză către componenta cardiometabolică prin analiza efectelor unei diete bogate în fructoză asupra inflamației alergice, metabolismului și funcției vasculare. Asocierea dintre stresul metabolic și astmul alergic oferă un cadru experimental relevant pentru evaluarea mecanismelor prin care obezitatea abdominală, dislipidemia și inflamația sistemică pot agrava disfuncția endotelială. În acest context, evaluarea rosuvastatinei permite explorarea unei intervenții cu efecte hipolipemiante, antiinflamatoare și vasculoprotectoare, cu potențial de a modula simultan mai multe componente ale axei respirator-metabolic-vascular.

O altă direcție a tezei este integrarea microbiotei intestinale și a microARN-urilor în explicarea comunicării dintre plămân și sistemul cardiovascular. Axa intestin-plămân-vas oferă un cadru pentru înțelegerea modului în care disbioza, metaboliții microbieni și mediatorii imunometabolici pot influența atât funcția barierei epiteliale, cât și homeostazia endotelială. Complementar, microARN-urile sunt analizate ca reglatori post-transcripționali comuni inflamației, stresului oxidativ, remodelării tisulare și disfuncției vasculare, cu potențial de biomarkeri și ținte terapeutice.

Motivarea personală și profesională a acestei cercetări este susținută de formarea interdisciplinară, activând atât în cadrul Disciplinei de Fiziologie cât și pregătirea clinică în Cardiologie. Această dublă perspectivă,

experimentală și clinică, a favorizat formularea unei teme care urmărește traseul fiziopatologic de la alterarea barierei epiteliale bronșice la inflamația sistemică și disfuncția vasculară, cu accent pe relevanța translațională și pe medicina de precizie.

Prin urmare, cercetarea doctorală a fost concepută ca un demers multimodal, care reunește modele *in vitro* de epiteliu bronșic uman, modele *in vivo* de astm alergic și stres metabolic, evaluări funcționale și histologice, precum și analize integrative ale microbiotei și microARN-urilor. Obiectivul general este conturarea unui model patogen unitar capabil să integreze disfuncția barierei epiteliale, dereglarea răspunsului imun, factorii metabolici și mecanismele moleculare implicate. În această perspectivă, cercetarea urmărește identificarea mecanismelor fiziopatologice comune sistemelor respirator și cardiovascular și clarificarea modului în care aceste componente interacționează în cadrul unui proces patologic sistemic.

II. STRUCTURA TEZEI

Teza de doctorat elaborată de doctoranda Zbîrcea Elena-Larisa, intitulată „From Airway Epithelial Barrier Disruption to Vascular Dysfunction: Integrating Mechanistic Links Between Asthma and Atherosclerosis”, reprezintă rezultatul unei activități de cercetare desfășurate pe parcursul mai multor ani, centrată pe investigarea mecanismelor care interconectează inflamația alergică respiratorie cu disfuncția metabolică și vasculară. Abordarea urmărește în mod integrativ rolul barierei epiteliale bronșice, al expunerii cumulative la alergene, al stresului metabolic, al

microbiotei intestinale și al reglării post-transcripționale prin microARN-uri în relația dintre astm și ateroscleroză.

Teza este structurată în două părți principale:

1. **Partea generală**, organizată în cinci capitole, fundamentează teoretic principalele direcții de cercetare. Sunt prezentate rolul epitelului căilor aeriene ca structură defensivă și interfață de semnalizare, mecanismele fiziopatologice și imunoinflamatorii ale astmului, heterogenitatea bolii și relația dintre fenotip și endotip, precum și influențele metabolice și sistemice asupra evoluției sale. În continuare, sunt analizate disfuncția endotelială și mecanismele inflamatorii implicate în aterogeneză, rolul microbiotei intestinale ca modulator imunometabolic și implicarea microARN-urilor în reglarea comună a proceselor inflamatorii din astm și ateroscleroză.
2. **Partea specială** cuprinde patru studii care dezvoltă succesiv principalele niveluri mecanistice investigate în teză. Primul studiu evaluează, printr-o abordare multimodală, efectele expunerii individuale și combinate la polenul de ambrozie și acarienii din praful de casă asupra integrității barierei epiteliale bronșice, utilizând culturi de celule epiteliale bronșice umane diferențiate la interfața aer-lichid, monitorizarea impedanței în timp real prin sistemul *xCELLigence*, determinarea rezistenței electrice transepiteliale (TEER), imunofluorescența occludinei și analiza expresiei genice a markerilor fiziopatologici comuni prin RT-qPCR. Al doilea studiu analizează, pe

model animal, interacțiunea dintre dieta bogată în fructoză, astmul alergic și disfuncția vasculară, precum și efectele modulatorie ale rosuvastatinei asupra parametrilor metabolici, inflamatori, vasculari și histopatologici. Celelalte două studii extind interpretarea experimentală către mecanisme sistemice și moleculare. Unul dintre acestea analizează axa intestin-plămân-vas, evidențiind rolul disbiozei și al metaboliților microbieni în modularea inflamației respiratorii și vasculare, iar ultimul investighează microARN-urile ca verigi moleculare comune astmului și aterosclerozei, cu accent pe rolul acestora în inflamație, stres oxidativ, remodelare tisulară și potențialul lor ca biomarkeri și ținte terapeutice. Prin această structură, teza urmărește progresiv traseul de la alterarea barierei epiteliale bronșice la consecințele sistemice și vasculare ale inflamației alergice și propune o perspectivă integrată asupra astmului ca afecțiune cu implicații multisistemice, cu relevanță pentru dezvoltarea unor strategii de medicină de precizie.

III. LISTA DE LUCRĂRI CARE FAC PARTE INTEGRANTĂ DIN TEZA DE DOCTORAT

Rezultatele cercetării doctorale au fost valorificate prin patru lucrări științifice publicate în reviste indexate ISI și PubMed, cu un factor de impact cumulat de 18,8:

1. **Zimbru E-L**, Zimbru R-I, Ordodi V-L, Bojin F-M, Crîsnic D, Andor M, Mirica S-N, Huțu I, Tănăsie G, Haidar L, Nistor D, Velcean L, Păunescu V, Panaitescu C. Rosuvastatin attenuates vascular dysfunction induced by high-fructose diets and allergic

asthma in rats. *Nutrients*. 2024; 16(23): 4104. <http://dx.doi.org/10.3390/nu16234104>.

Indexed ISI, PubMed. Impact Factor 2024: 4.8; Current Impact Factor: 5.8

2. **Zimbru E-L**, Zimbru R-I, Bojin F-M, Chiriac S-D, Haidar L, Andor M, Tănăsie G, Tatu C, Georgescu M, Uța C, Bănărescu C-F, Groza S, Panaitescu C. Microbiota-Driven Immune Dysregulation Along the Gut–Lung–Vascular Axis in Asthma and Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2026; 14(1):73. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14010073>. **Indexed ISI, PubMed. Impact Factor: 3.9; Current Impact Factor: 4.5**
3. Zimbru R-I, **Zimbru E-L**, Bojin F-M, Haidar L, Andor M, Harich OO, Tănăsie G, Tatu C, Mailat D-E, Zbîrcea I-M, Hirtie B, Uța C, Bănărescu F-M, Panaitescu C. Connecting the dots: How MicroRNAs link asthma and atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences (IJMS)*. 2025; 26(8):3570. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26083570>. **Indexed ISI, PubMed. Impact Factor: 4.9; Current Impact Factor: 5.6**
4. **Zimbru E-L**, Zimbru R-I, Grijincu M, Bojin F-M, Buzan M-R, Chiriac SD, Tănăsie G, Haidar L, Calma CL, Panaitescu C. Combined Exposure to Ragweed and House Dust Mite Exacerbates Airway Epithelial Barrier Dysfunction: A Multimodal Approach. *Medicina*. 2026; 62(5):980. <https://doi.org/10.3390/medicina62050980>. **Indexed ISI, PubMed. Impact Factor: 2.4; Current Impact Factor: 2.9**

IV. DATE PRIVIND EVOLUȚIA CERCETĂRII. CONGRESE ȘI CONFERINȚE LA CARE AU FOST PREZENTATE DATE DIN TEZA DE DOCTORAT

Activitatea de cercetare s-a desfășurat progresiv, pe parcursul programului doctoral început în anul 2020, fiecare etapă contribuind la dezvoltarea cadrului integrativ final al tezei. Primele rezultate diseminate au vizat efectele alergenelor de ambrozie și acarieni asupra epiteliului bronșic,

urmate de extinderea cercetării către disfuncția barierei epiteliale, reactivitatea traheo-bronșică și modelele experimentale animale. Ulterior, cercetarea a fost orientată către relația dintre inflamația alergică, stresul metabolic și funcția vasculară, precum și către mecanismele moleculare și imunometabolice comune astmului și aterosclerozei.

În primii ani, direcția experimentală s-a concentrat pe caracterizarea efectelor alergenelor asupra epiteliului bronșic și pe rolul disfuncției de barieră în patogeniza astmului. În paralel, modelul animal a permis evaluarea reactivității traheo-bronșice în contextul sensibilizării alergice. În anul 2024, rezultatele privind interacțiunea dintre dieta bogată în fructoză, astmul alergic și funcția vasculară au fost consolidate și ulterior publicate în *Nutrients*, cercetarea demonstrând afectarea metabolică și vasculară și efectele modulatorie ale rosuvastatinei.

Ulterior, cercetarea a intrat într-o etapă de integrare mecanistică. Analiza co-expunerii alergice a fost extinsă printr-o evaluare multimodală a barierei epiteliale bronșice, utilizând sistemul *xCELLigence*, TEER, analiza microscopică a imunofluorescenței pentru occludină și evaluarea expresiei genice prin RT-qPCR. În același timp, au fost integrate rețelele de microARN-uri și axa intestin-plămân-vas, ceea ce a permis formularea cadrului final al tezei, în care astmul este interpretat ca o boală inflamatorie cu implicații metabolice și vasculare sistemice.

Rezultatele și etapele cercetării au fost prezentate în cadrul următoarelor manifestări științifice:

1. Carmen Panaitescu, **Elena-Larisa Zimbru**, Răzvan-Ionuț Zimbru, Manuela Grijincu, Florina Maria Bojin, Roxana Buzan, Sorin Dan Chiriac, Gabriela Tănăsie, Laura Haidar. Combined exposure to indoor-outdoor allergens exacerbates airway epithelial barrier dysfunction. A XXXVI-a Conferință a Societății Române de Fiziologie, Oradea, 14–16 mai 2026.
2. Răzvan-Ionuț Zimbru, **Elena-Larisa Zimbru**, Gabriela Tănăsie, Manuela Grijincu, Laura Haidar, Marius Georgescu, Raul Pătrașcu, Monica-Daniela Cotarcă, Sabine Groza, Bogdan-Michael Mărgineanu, Daciana Carmen Nistor, Carmen Tatu, Carmen Panaitescu. Integrative evaluation of allergen-induced barrier dysfunction in human bronchial epithelial cells. A XXXVI-a Conferință a Societății Române de Fiziologie, Oradea, 14–16 mai 2026.
3. **Elena-Larisa Zimbru**, Răzvan-Ionuț Zimbru, Florina-Maria Bojin et al. Shared Inflammatory Signatures: The Role of MicroRNAs in Asthma and Atherosclerosis. A XXXV-a Conferință a Societății Române de Fiziologie „O viziune Fizio-Logică asupra vieții / A Physio-Logical Vision of Life”, Craiova, 22–24 mai 2025.
4. Răzvan-Ionuț Zimbru, **Elena-Larisa Zimbru**, Manuela Grijincu et al. Synergistic Disruption of Bronchial Epithelial Integrity by Combined Exposure to Ragweed and House Dust Mite Allergens. A XXXV-a Conferință a Societății Române de Fiziologie „O viziune Fizio-Logică asupra vieții / A Physio-Logical Vision of Life”, Craiova, 22–24 mai 2025.
5. Tănăsie G, Georgescu M, Zimbru RI, **Zimbru EL**. In vitro modulation of bronchial responsivity (Modularea in vitro a responsivității bronșice). Al XIV-lea Congres al Societății Române de Fiziologie „Fiziologia azi: între concept, inovație tehnologică și aplicația clinică”, Cluj-Napoca, 17–19 octombrie 2024.
6. Zimbru RI, Grijincu M, Haidar L, Tănăsie G, **Zimbru EL**, Zbîrcea LE, Buzan R, Georgescu M, Tatu C, Panaitescu C. Rolul disfuncției barierei epiteliale bronșice în patogeneza astmului. Conferința națională a Societății Române de Fiziologie, Târgu-Mureș, 19–21 octombrie 2023.
7. Zimbru RI, **Zimbru EL**, Georgescu M, Ordodi V, Bojin F, Tănăsie G, Grijincu M, Buzan RM, Zbîrcea LE, Haidar L, Tatu C, Panaitescu C. Evaluarea impactului

alergiei la polenul de ambrozie și acarienii din praful de casă asupra reactivității traheo-bronșice pe model animal. Conferința națională a Societății Române de Fiziologie, Târgu-Mureș, 19–21 octombrie 2023.

8. Zimbru RI, Grijincu M, Mărgineanu MB, Buzan MR, Mabda MC, **Zimbru EL**, Zbîrcea LE, Cotarcă MD, Tămaș PT, Tănasie G, Panaitescu C. The affliction given by exposure to Ragweed and HDM extracts on bronchial epithelial cells in transwell culture system. National Conference of Allergology and Clinical Immunology, 24–26 iunie 2021.

V. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE PRINCIPALE

- Evidențierea disfuncției barierei epiteliale bronșice ca mecanism timpuriu și activ în patogeneza astmului alergic, cu rol în facilitarea penetrării alergenelor și amplificarea răspunsului inflamator.
- Demonstrarea faptului că expunerea combinată la polenul de ambrozie și acarienii din praful de casă, două tipuri de aeroalergene potente, primul outdoor, cu caracter sezonier și cel de-al doilea indoor, cu caracter peren, determină o afectare mai accentuată și persistentă a integrității barierei epiteliale comparativ cu expunerile individuale, susținută prin evaluări funcționale, structurale și moleculare.
- Caracterizarea multimodală a răspunsului epiteliului bronșic prin integrarea măsurătorilor de impedanță celulară, TEER, imunofluorescenței pentru occludină și analizei expresiei genice, oferind o perspectivă complexă asupra mecanismelor de apărare și disfuncție epitelială.

- Evidențierea relației dintre astmul alergic și stresul metabolic indus de dieta bogată în fructoză, cu impact asupra inflamației sistemice, metabolismului lipidic și funcției vasculare.
- Demonstrarea afectării reactivității vasculare în contextul asocierii dintre inflamația alergică și dezechilibrul metabolic și susținerea existenței unui substrat fiziopatologic comun între patologiile respiratorii și cardiovasculare în discuție.
- Evidențierea efectelor pleiotropice ale rosuvastatinei asupra parametrilor inflamatori, metabolici și vasculari, sugerând potențiale roluri benefice în managementul inflamației alergice la persoanele cu risc cardiometabolic.
- Integrarea axei intestin-plămân-vas ca model mecanistic prin care disbioza și metaboliții microbieni pot contribui la inflamația sistemică, disfuncția epitelială și afectarea endotelială.
- Identificarea microARN-urilor drept verigi moleculare comune astmului și aterosclerozei, implicate în reglarea inflamației, stresului oxidativ, funcției de barieră și remodelării vasculare, cu potențial de biomarkeri și ținte terapeutice.
- Propunerea unei perspective integrate asupra astmului ca afecțiune inflamatorie cu implicații sistemice, metabolice și cardiovasculare, relevantă pentru dezvoltarea unor strategii de medicină de precizie și pentru evaluarea integrativă a pacientului.

VI. APRECIEREA CONDUCĂTORULUI DE DOCTORAT PRIVIND DATELE ȘTIINȚIFICE DIN TEZA COORDONATĂ

Teza de doctorat elaborată de doctoranda Zbîrcea Elena-Larisa reprezintă rezultatul unei activități de cercetare susținute, desfășurate într-un cadru interdisciplinar și orientate către o problemă actuală: mecanismele prin care disfuncția barierei epiteliale bronșice și inflamația alergică se pot asocia cu dereglarea metabolică și afectarea vasculară. Parcursul doctoral evidențiază o evoluție logică de la investigarea mecanismelor locale ale epiteliului respirator către analiza consecințelor sistemice și integrarea acestora într-un model comun astm-ateroscleroză.

Un merit important al cercetării îl constituie utilizarea complementară a unor modele și tehnici experimentale diferite. Studiul pe celule epiteliale bronșice umane a permis evaluarea funcțională, structurală și moleculară a barierei prin monitorizarea impedanței în timp real, determinarea TEER, analiza imunofluorescenței occludinei și expresiei genice prin RT-qPCR. Rezultatele demonstrează că expunerea combinată la polenul de ambrozia și la acarienii din praful de casă produce o afectare mai accentuată și persistentă a barierei epiteliale decât expunerile individuale, susținând relevanța modelelor de co-expunere pentru condițiile reale de mediu.

Al doilea studiu experimental aduce date relevante privind interacțiunea dintre inflamația alergică și stresul metabolic. Modelul de dietă bogată în fructoză asociată astmului alergic a evidențiat modificări antropometrice și metabolice, creșterea markerilor inflamatori, afectarea reactivității vasculare și modificări histologice pulmonare și aortice. Evaluarea răspunsului vasorelaxant și a dependenței de oxidul nitric oferă un argument funcțional direct pentru implicarea endoteliului. Efectele

favorabile ale rosuvastatinei asupra profilului lipidic, inflamației, reactivității vasculare și modificărilor structurale conferă studiului și o componentă translațională.

Cele două studii de sinteză completează cercetările experimentale prin integrarea unor mecanisme care pot explica propagarea inflamației între organe. Analiza axei intestin-plămân-vas evidențiază rolul disbiozei și al metaboliților microbieni în modularea funcției epiteliale și endoteliale, iar studiul microARN-urilor identifică rețele de reglare post-transcripțională comune astmului și aterosclerozei. Aceste componente contribuie la formularea unui model mecanistic unitar și la încadrarea rezultatelor în perspectiva medicinei de precizie.

Pe parcursul programului doctoral, doctoranda a demonstrat capacitate de organizare a activității experimentale, însușirea și aplicarea unor metode variate, interpretarea critică a datelor și integrarea rezultatelor proprii cu literatura internațională. Apreciez în mod deosebit consecvența cu care a urmărit relația dintre compartimentul respirator și cel vascular, precum și preocuparea pentru validarea aceleiași ipoteze prin parametri funcționali, structurali, biochimici și moleculari.

Calitatea și relevanța rezultatelor sunt susținute de valorificarea lor prin patru articole care fac parte integrantă din teză, publicate în reviste indexate ISI și PubMed – *Nutrients*, *Biomedicines*, *International Journal of Molecular Sciences* și *Medicina* – cu un factor de impact actual cumulat de 18,8, precum și de prezentarea rezultatelor în cadrul manifestărilor științifice. Această activitate de diseminare confirmă atât caracterul actual al temei, cât

și capacitatea doctorandei de a integra cercetarea într-un circuit științific național și internațional.

În ansamblu, consider că datele științifice obținute sunt relevante, bine fundamentate metodologic și susțin concluziile formulate în teză. Cercetarea aduce o contribuție originală la înțelegerea astmului alergic ca afecțiune cu implicații sistemice, evidențiind rolul disfuncției barierei epiteliale, al co-expunerii alergenică, al stresului metabolic, al microbiotei și al mecanismelor de reglare prin microARN-uri în relația dintre inflamația respiratorie și disfuncția vasculară. Teza demonstrează maturitate științifică, capacitate de analiză și integrare interdisciplinară și îndeplinește cerințele academice și științifice pentru finalizarea studiilor doctorale în domeniul Medicină.

VII. CONCLUZIE

Lucrarea de cercetare realizată de doctoranda Zbîrcea Elena-Larisa aduce o contribuție relevantă la înțelegerea mecanismelor care leagă astmul alergic de disfuncția vasculară. Prin integrarea studiilor *in vitro* și *in vivo*, teza evidențiază rolul disfuncției barierei epiteliale bronșice, al co-expunerii la alergene și al stresului metabolic în amplificarea inflamației și afectarea homeostaziei vasculare.

Integrarea microbiotei și a microARN-urilor completează perspectiva sistemică asupra relației dintre compartimentul respirator și cel cardiovascular și susține dezvoltarea unor direcții de cercetare cu aplicabilitate în medicina de precizie.

Prin caracterul multidisciplinar, rezultatele obținute și valorificarea lor în publicații indexate internațional, teza constituie o bază solidă pentru continuarea cercetărilor în domeniul interacțiunii dintre inflamația respiratorie și riscul cardiovascular, o temă de cercetare de actualitate și de relevanță științifică certă la nivel mondial.

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Panaitescu Carmen

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Facultatea de Medicină

Departamentul III Științe Funcționale

Catedra Universitară de Fiziologie

Semnătura,



STUDENT DOCTORAND:

Drd. Zbîrcea Elena-Larisa

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Facultatea de Medicină

Departamentul III Științe Funcționale

Catedra Universitară de Fiziologie

Semnătura,

