

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEŞ"  
TIMIŞOARA**



**MITOCONDRIILE DREPT ȚINTĂ TERAPEUTICĂ ÎN  
CERCETAREA TRANSLAȚIONALĂ ȘI REORIENTAREA  
MEDICAMENTOASĂ**

***TEZĂ DE ABILITARE***

**REZUMAT**

**MUNTEAN Mirela Danina, MD, PhD**

## TIMIȘOARA

2017

Teza de abilitare intitulată „*Mitocondriile drept ţintă terapeutică în cercetarea translatională și reorientarea medicamentoasă*” prezintă de o manieră sintetică principalele rezultate ale activității științifice, profesionale și academice desfășurate în perioada 2003 – 2017, respectiv după susținerea tezei de doctorat intitulată „*Precondiționarea ischemică miocardică și cardioprotecția față de aritmii induse de ischemie/reperfuzie*” în anul 2002.

Sunt profesor la disciplina de Fiziopatologie din cadrul Departamentului III - Științe Funcționale al Facultății de Medicină din cadrul UMF „Victor Babeș” din Timișoara în anul 2007 și am preluat conducerea acesteia în anul 2009. Sunt conducător de doctorat din anul 2008 confirmat prin Ordinul Ministrului Educației, Cercetării și Tineretului nr.4963/31.07.2008, perioadă în care am coordonat și finalizat 14 teze de doctorat, dintre care 13 confirmate; 5 (din cele 13) teze au fost coordonate în co-tutelă internațională și au obținut distincția *Summa cum laude*. De asemenea, am coordonat 2 postdoctoranzi de excepție, în prezent conferențiali universitari în cadrul disciplinei de Fiziopatologie.

Teza de abilitare reprezintă o dovedire a calificării mele de a desfășura activitate de cercetare originală, vizibilă la nivel internațional, precum și a independenței mele științifice sub aspectul proiectelor de cercetare derulate după susținerea tezei de doctorat și în principal, după obținerea titlului de profesor de Fiziopatologie. Teza este totodată un tribut adus eminenților profesori care m-au format, cărora le rămân profund recunoșcătoare atât pentru împărtășirea vastei experiențe în domeniul individual de cercetare, cât și pentru și modelarea carierei mele universitare.

Directiile principale de cercetare pe care le-am urmat în ultimii 15 ani sunt, după cum urmează: 1) cardioprotecția față de leziunile induse de ischemie/reperfuzie (I/R) - cu un interes deosebit pentru strategiile de condiționare (ischemică/ anestezică/ farmacologică) și rolului mitocondriilor de efector/țintă terapeutică în protecția miocardică, 2) disfuncția mitocondrială din cadrul afecțiunilor cardio-metabolice și a procesului de îmbătrânire – mecanisme și noi ținte terapeutice, 3) disfuncția endotelială – etiopatogenă și abordări inovative legate de reorientarea medicamentoasă și 4) caracterizarea efectelor compușilor fitochimici, în principal în carcinogeneză.

Mentionez că studiul **disfuncției mitocondriale** în patologie reprezintă principala contribuție originală, această direcție de cercetare fiind abordată în mod sistematic, în premieră națională, de către grupul nostru de cercetare. În plus, cercetările realizate în domeniul **disfuncției endoteliale** experimentale au adus contribuții originale, în premieră internațională.

Această teză este structurată în 3 părți, în conformitate cu criteriile de redactare recomandate de către CNATDCU:

**PRIMA PARTE** se adresează realizărilor științifice, profesionale și academice și cuprinde două secțiuni: prima secțiune rezumă succint contribuțiile științifice în cadrul domeniilor de cercetare sus-menționate, iar cea de-a doua prezintă, de o manieră sintetică, principalele realizări academice și profesionale.

**Secțiunea I** face o descriere cronologică succintă a celor mai importante rezultate ale activității de cercetare derulate după susținerea tezei de doctorat în cadrul burselor obținute și ulterior, în cadrul proiectelor de cercetare la care am participat în calitate de director, respectiv membru. Primele 2 capitole cuprind realizările din cadrul celor două burse postdoctorale

desfășurate în străinătate. Cel de-al treilea capitol descrie succint contribuțiile științifice originale în conformitate cu cele 4 direcții de cercetare sus-menționate.

*Capitolul 1* prezintă rezultatele bursei postdoctorale cu durata de 10 luni în cadrul unității INSERM 0226 – Cardioprotecție, la Universitatea Claude Bernard din Lyon, Franța. Principalele rezultate ale experimentelor derulate pe un model experimental de I/R regională la iepure, au fost după cum urmează: i) inhibiția fenomenului de permeabilitate mitocondrială tranzitorie (PMT) la reperfuzia postischemică a fost urmată de o protecție anti-infarct comparabilă cu cea conferită de un episod de preconditionare ischemică (PCI) și ii) un episod de preconditionare anestezică cu desfluran a indus o creștere a rezistenței porului de PMT la deschiderea indusă de supraîncărcarea calcică comparabilă cu cea obținută în cazul protocolului de PCI.

*Capitolul 2* descrie activitatea de cercetare desfășurată în cadrul bursei post-doctorale cu durata de 2 luni în cadrul Departamentului de Chimie Biologică al Universității din Padova, Italia. Astfel, pe modelul de inimă izolată de șobolan supusă unui protocol de I/R globală am demonstrat că: i) administrarea inhibitorului ireversibil al monoamino oxidazei A (MAO-A), clorgilina, anterior reperfuziei post-ischemice, a redus semnificativ eliberarea de LDH (marker-ul necrozei cardiomiocitare) și ii) cardioprotecția anti-infarct asociată PCI depinde de speciile de oxigen rezultate din activitatea MAO, deoarece administrarea de clorgilină pe durata protocolului de PCI a abolit protecția anti-necrotică.

*Capitolul 3* rezumă cele mai importante realizări obținute în calitate de conducător de doctorat potrivit direcțiilor de cercetare menționate anterior, după cum urmează:

1) În domeniul *cardioprotecției față de leziunile induse de I/R experimentală*, contribuțiile științifice originale au constat în demonstrarea: i) rolului protector anti-necrotic și anti-aritmic al inhibiției reversibile a MAO-A cu moclobemid; ii) efectului protector al administrării acute de orotat de magneziu la reperfuzie pe două modele de ischemie, regională și globală, la șobolan și respectiv, prevenirea fenomenului de PMT indusă de calciu la nivelul mitocondrii cardiaice izolate și iii) efectului inhibitor al dozelor mari de ketamină asupra cardioprotecției induse de pre- și postcondiționarea anestezică cu izofluran și sevofluran pe un model de ischemie regională *in vivo*.

2) În domeniul *disfuncției mitocondriale din cadrul afecțiunilor cardio-metabolice cronice și a procesului de îmbătrânire*, principalele rezultate au constat în demonstrarea următoarelor: i) îmbătrânirea fiziologică este asociată cu o reducere a funcției respiratorii mitocondriale și respectiv, creșterea producției de specii reactive de oxigen (SRO) la nivelul mitocondriilor izolate de la șobolani Sprague-Dawley senescenți, ii) caracterizarea a 4 compuși de sinteză, analogi de benzopiran, care induc decuplarea dependentă de doză a fosforilării oxidative și determină creșterea producției de SRO la nivelul mitocondriilor cardiaice izolate de șobolan, iii) albastrul de metilen (în concentrații submicromolare) a determinat o îmbunătățire generală a bioenergeticii celulare la nivelul liniei celulare de cardiomioblaști H9c2 și respectiv, a respirației mitocondriale la nivelul mitocondriilor cardiaice izolate de la șobolani cu și fără diabet zaharat, iv) la pacienții coronarieni (dar nu și la cei valvulari) cu fracție de ejection păstrată am descris la nivelul fibrelor atriale permeabilizate o scădere dependentă de substrat a parametrilor bioenergetici pentru respirația dependentă de complexul I (dar nu și pentru cea susținută de complexul II) al lanțului respirator mitocondrial, v) la pacienții diabetici cu boală coronariană și fracție de ejection păstrată am identificat o scădere a funcției respiratorii indiferent de substratul folosit, și vi) am demonstrat contribuția MAO la stress-ul oxidativ precum și creșterea expresiei izoformei MAO-B la nivelul auriculului atrial stâng și respectiv, a arterelor mamare prelevate de la pacienți cu patologie cardiovasculară, atât diabetici cât și non-diabetici. Recent, am început investigarea rolului

modificărilor funcției respiratorii a plachetelor din sângele periferic ca potențial biomarker al disfuncției mitocondriale asociate cu stress-ul metabolic la om.

3) În domeniul *disfuncției endoteliale experimentale*, contribuțiile majore au constat în descrierea rolului MAO ca mediator al disfuncției endoteliale asociate cu inflamația acută/cronică și respectiv, cu diabetul zaharat atât în condiții experimentale cât și la om. Recent, am descris rolul stimulării receptorilor purinergici P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub> în ameliorarea disfuncției endoteliale și atenuarea stress-ului oxidativ pe două modele experimentale de inflamație sistemică.

4) În domeniul *caracterizării efectelor substanțelor fitochimice*, în principal aparținând familiei triterpenelor, contribuțiile originale se referă la demonstrarea : i) efectului anti-metastatic al acidului betulinic prin inhibarea tranzitiei epitelio-mezenchimale și contracararea potențialul pro-invaziv al mediatorului pro-tumoral lipocalina asociată gelatinazei neutrofilice (NGAL) la nivelul unei linii de melanocite înalt agresive și ii) efectul citotoxic și antiproliferativ al unui derivat de acid maslinic pe mai multe linii celulare tumorale, fără afectarea viabilității keratinocitelor umane sănătoase, precum și efectele antineoplazice locale pe două modele experimentale de carcinom indus chimic și respectiv, fitochimic la șoarece. În plus, am caracterizat efectul mai multor compuși fitochimici (acidul betulinic, glicyrrhizina, acidul maslinic) la nivel mitocondrial.

**Secțiunea II** include o descriere succintă a realizărilor profesionale și academice din ultimii 15 ani de activitate universitară. Din anul 2006, am participat la un număr total de 22 de proiecte de cercetare câștigate în cadrul competițiilor internaționale și naționale: 10 proiecte internaționale (1 ca director, 1 ca responsabil pentru partenerul român - finanțat din fonduri europene, 8 ca și membru în echipa de cercetare) și respectiv, 12 proiecte naționale (4 ca director și 8 ca membru în echipă). Proiectele derulate de-a lungul ultimului deceniu au permis modernizarea infrastructurii de cercetare a disciplinei de Fiziopatologie, după cum urmează: i) înființarea a 3 noi laboratoare: Laboratorul de Biologie Moleculară și Electrozootiologie Experimentală (2013), Laboratorul de Microscopie Confocală (2012) și Laboratorul pentru Studii Mitocondriale (2008), ii) reorganizarea Laboratorului pentru Studii Experimentale *In Vitro* (2010) și în final iii) fondarea Centrului de Cercetare Translațională aprobat de către Senatul Universității (2014) și vizibil pe site-ul național erris.ro la adresa <https://erris.gov.ro/Center-for-Translational-Res>.

După preocuparea pentru obținerea fondurilor de cercetare, prioritatea principală a fost de a stimula dezvoltarea resursei umane înalt calificate, competitive la nivel internațional, prin sprijinirea participării studenților, doctoranzilor și postdoctoranzilor la stagii de pregătire în străinătate necesare dobândirii experienței de bune practici în laborator care să le permită desfășurarea unei activități de cercetare interdisciplinară, atât independent cât și în cadrul echipelor naționale și internaționale. În acest sens, am promovat constant participarea studenților doctoranzi și post-doctoranzi la mobilități internaționale în cadrul programului european COST (COoperation in Science and Technology), program care oferă oportunitatea participării tinerilor cercetători la misiuni de cercetare de scurtă durată - STSM (Short Term Scientific Missions). Ca urmare a participării mele ca reprezentat în comitetul de management pentru România la 6 acțiuni COST, între anii 2009-2016 au fost finalizate 9 mobilități de tip STSM, la care se adaugă alte 15 mobilități de instruire în cercetare în străinătate finanțate prin proiectele de cooperare bilaterală HU-RO și respectiv, POSDRU.

În ceea ce privește activitatea științifică, am publicat 21 de cărți (7 ca prim-autor, 14 ca și co-autor) și 102 articole în extenso, dintre care 48 au fost publicate în reviste cotate ISI (30 ca și autor principal, 18 ca și co-autor) și 54 în reviste indexate BDI dintre care 7 internaționale (5 ca prim-autor, 2 ca și co-autor) și 47 naționale (41 ca prim-autor, 6 ca și co-autor), totalizând un

indice Hirsch de 9 (Web of Science, Core Collection) și un factor de impact cumulativ ca și autor principal (FCIAP) de 61.395.

**PARTEA A DOUA** descrie perspectivele dezvoltării academice și direcțiile de cercetare pe care îmi propun să le urmez în continuare.

În sfârșit, **CEA DE-A TREIA PARTE** cuprinde referințele ce susțin datele prezentate în cadrul tezei.

În ceea ce privește dezvoltarea academică ulterioară, în primul rând, voi continua să stimulez implicarea precoce în cercetare a studenților și a absolvenților, pentru a crește aderarea la programele de studii doctorale în cercetarea fundamentală și cea translatională. Pe termen scurt, creșterea competitivității echipei noastre de cercetare prin recrutarea tinerilor motivați, ne va permite afilierea la rețelele de cercetare naționale și internaționale și va asigura cadrul necesar continuării cercetării prin aplicarea pentru fonduri europene. Pe termen lung, asigurarea unor perspective mai bune în ceea ce privește cariera, este menită să prevină emigrarea tinerilor cercetători spre țările vestice, o problemă întâlnită în toate țările est-europene. În plus, voi susține nemijlocit revenirea în țară a cercetătorilor români deoarece universitatea noastră va beneficia enorm de integrarea expertizei cercetătorilor din diaspora, pe lângă colaborările internaționale.

În al doilea rând, voi continua implementarea de tehnici de cercetare moderne în laboratoarele centrului nostru, în principal în domeniul biologiei moleculare, ceea ce va permite atât investigarea de noi mecanisme/căi de semnalizare intracelulară responsabile de disfuncția mitocondrială și endotelială, direcțiile noastre majore de cercetare, cât și accesarea în viitor a unor publicații cu un FI ridicat.

În al treilea rând, sunt motivată să promovez în continuare cercetarea translatională, al cărei scop principal constă în transformarea descoperirilor de la nivel de laborator în aplicații clinice. Informația existentă în domeniul disfuncției mitocondriale experimentale a atins masa critică de cunoștințe; ca urmare, mici descoperiri pot aduce contribuții majore la transferarea rezultatelor cercetării fundamentale în practică. De aceea, este absolut necesară confirmarea la om a rezultatelor vastei cercetări experimentale, în vederea asigurării unei strategii ce are mitocondria drept țintă terapeutică farmacologică. În acest scop, voi continua și să consolida colaborările cu clinicienii în cadrul unor echipe multidisciplinare capabile de a derula cercetare de excelență și respectiv, de a crește vizibilitatea internațională a universității noastre.

Nu în cele din urmă, voi continua cercetările în domeniul reorientării medicamentoase pentru a identifica noi efecte ale compușilor existenți, ce vor permite utilizarea acestora în viitor pentru alte aplicații terapeutice.

## ABSTRACT

The Habilitation thesis entitled "***Mitochondria As Therapeutic Target In Translational Research And Drug Repurposing***" represents a synthesis of the scientific, professional and academic activities carried out between 2003 – 2017, following the defence of my PhD thesis "*Myocardial ischemic preconditioning and cardioprotection against ischemia/reperfusion related arrhythmias*" in 2002.

I am a Professor at the Department of Pathophysiology - Functional Sciences of the Faculty of Medicine at the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy of Timișoara since 2007 and Chair of Pathophysiology since 2009.

I was awarded the PhD coordination in 2008 according to the Order of the Ministry of Education, Research and Youth no. 4963/31.07.2008. Since then, I have coordinated and finalized 14 PhD theses, 13 of them being confirmed; 5 theses (out of 13) were jointly coordinated in international co-tutorship and were awarded the *Summa cum laude* distinction. I have also mentored 2 outstanding postdoctoral fellows, currently Associate-Professors in our department.

The Habilitation thesis represents a proof of my qualification to carry out original, internationally visible research as well as of my scientific independence in terms of the capability of running research grants, after the defence of the PhD thesis and mainly, during my tenure-track professorship in Pathophysiology, respectively. Importantly, it is also meant to be a tribute to the great professors that generously shared their valuable knowledge and shaped my academic career, to whom I am deeply grateful.

The main research directions that I followed in the past 15 years are as follows: 1) cardioprotection against ischemia/reperfusion (I/R) injury - with a special interest in conditioning strategies (ischemic/anesthetic/pharmacological conditioning) and the role of mitochondria as end-effectors & therapeutic targets of myocardial protection, 2) mitochondrial dysfunction in cardio-metabolic diseases and ageing - mechanisms and novel therapeutic targets, 3) endothelial dysfunction - etiopathogenesis and innovative, drug-repurposing therapeutic approaches, and 4) characterization of the phytochemicals' effects, particularly in the setting of carcinogenesis.

Of note, the study of **mitochondrial dysfunction** in pathology represents the major original research contribution since it has been systematically addressed, to the best of my knowledge, in national *première* by our research group. Moreover, the research performed in the field of experimental **endothelial dysfunction** has particularly brought original contributions, relevant in view of their novelty at international level.

This thesis is structured in 3 parts and fully complies with the guidelines recommended by CNATDCU:

The **FIRST PART** addresses the scientific, professional and academic achievements and comprises 2 sections: the first section outlines the scientific achievements in the above mentioned research fields, whereas the second one represents an overview of the main academic and professional attainments.

**Section I** summarizes in chronological order the most important results of the scientific work carried out after the defence of my PhD thesis within the framework of the research fellowships and grants in which I participated as coordinator or collaborator. In the first 2 chapters the results of the research carried out within the two postdoctoral fellowships abroad are recapitulated. The

3<sup>rd</sup> chapter briefly outlines the main achievements in line with the four mentioned research directions.

Accordingly, **Chapter 1** outlines the results of the 10 month-postdoctoral fellowship in the INSERM Unit 0226 - Cardioprotection at the Claude Bernard University of Lyon, France. The most important findings described in an open-chest rabbit model of regional I/R injury were as follows: i) inhibition of the phenomenon of mitochondrial permeability transition (mPT) at the postischemic reperfusion induced an anti-infarct protection comparable to that elicited by one episode of ischemic preconditioning (IPC), and ii) one episode of anesthetic preconditioning with desflurane elicited an increase in resistance of the mPT pore to calcium-induced opening similar to the IPC protocol.

**Chapter 2** describes the research activity carried out within the 2 month- postdoctoral fellowship in the Department of Biological Chemistry at the University of Padova, Italy. The major findings in isolated rat hearts subjected to global I/R injury were as follows: i) administration of the *irreversible* monoamine oxidase A isoform (MAO-A) inhibitor, clorgyline, prior to the postischemic reperfusion significantly reduced LDH release as a marker of necrotic cardiomyocyte death, and ii) IPC-related anti-infarct protection depends on MAO-derived oxygen species, since administration of clorgyline for the duration of the IPC protocol prevented its anti-necrotic effects.

**Chapter 3** summarizes the most important achievements after being awarded the PhD coordination in line with the four mentioned research directions, namely:

1) In the field of *cardioprotection against experimental I/R injury* the original contributions were related to the demonstration of: i) a protective anti-necrotic and anti-arrhythmic role of acute and chronic *reversible* MAO inhibition with moclobemide, ii) a protective role of magnesium orotate in acute administration at reperfusion in two models of global and regional ischemia in rats and against calcium-induced permeability transition in isolated cardiac mitochondria, and iii) an inhibitory effect of high-dose ketamine on cardioprotection elicited by anesthetic pre- and post conditioning with isoflurane and sevoflurane in the *in vivo* model of regional ischemia.

2) In the field of *mitochondrial dysfunction in cardio-metabolic diseases and ageing*, the original contributions were as follows: i) healthy ageing is associated with a decrease in respiratory function and increased ROS production in mitochondria isolated from old Sprague-Dawley rats, ii) four novel synthetic benzopyran analogues were reported to dose-dependently uncouple oxidative phosphorylation and induce a decrease in ROS generation in isolated rat heart mitochondria, iii) methylene blue (in submicromolar concentrations) was found to elicit an overall, substrate-independent improvement of cellular bioenergetics in the H9c2 cardiomyoblasts and of mitochondrial respiration in both normal and diabetic rat heart mitochondria, respectively, iv) in patients with coronary heart disease (but not valvular disease) with preserved ejection fraction a substrate-dependent decline in bioenergetic parameters in permeabilized atrial fibres energized with CI (but not CII) substrates was described, v) in diabetic patients with coronary heart disease and preserved ejection fraction a substrate-independent decrease in mitochondrial respiratory function was found, and vi) the contribution of MAOs to cardiovascular oxidative stress together with an increased expression of the MAO-B isoform in the atrial appendages and mammary arteries of both diabetic and non-diabetic cardiac patients was demonstrated. Recently, the assessment of changes in human platelet respiration as putative biomarker of mitochondrial dysfunction in pathological conditions associated with metabolic stress has started to be addressed.

3) In the field of *experimental endothelial dysfunction*, the most important contributions are related to the characterization of MAOs as major contributors to vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in conditions associated with acute and chronic inflammation and diabetes mellitus, in both experimental and clinical settings. Recently, the role of purinergic P<sub>2</sub>Y<sub>11</sub> receptors stimulation in alleviating endothelial dysfunction and mitigating oxidative stress in two experimental models of inflammation has been described.

4) In the field of *phytochemicals' effects characterization*, mainly belonging to the triterpenes family, the original findings were related to the demonstration that: i) betulinic acid suppresses cancer metastasis by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition and counteracting the pro-invasive potential of the pro-tumoral mediator neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in highly-aggressive melanoma cells, and ii) a maslinic acid derivative elicited cytotoxic and antiproliferative effects on several tumor cell lines, without affecting the healthy human keratinocytes viability and had local antineoplastic effects in two experimental models of chemical and photochemical skin carcinoma in mice. Moreover, characterization of the effects of phytochemicals (betulin, glycyrrhizin, maslinic acid) at mitochondrial level was also addressed.

**Section II** includes a brief outline of the professional and academic achievements in the past 15 years of university activity. Since 2006, I participated in a total of 22 research projects won through international and national competitions: 10 international projects (1 as director, 1 as RO partner manager - financed with EU funds, 8 as team member) and 12 national projects (4 as director and 8 as team member). The projects carried out over the past decade allowed us to modernize the research infrastructure of the Pathophysiology Department, namely: i) to set up 3 novel laboratories: the Laboratory of Molecular Biology and Experimental Electrophysiology (2013), the Laboratory of Confocal Microscopy (2012), the Laboratory for Mitochondria Studies (2008), ii) to reorganize the Laboratory for *In Vitro* Experimental Studies (2010) and iii) to establish the Centre for Translational Research and Systems Medicine approved by the University Senate (2014) and visible on the national site [erris.ro](https://erris.gov.ro/Center-for-Translational-Res) at the address <https://erris.gov.ro/Center-for-Translational-Res>.

After fund-raising for research, my first priority was to stimulate the development of highly-qualified, internationally-competitive human resources by providing PhD and postdoctoral student researchers with the opportunity to train abroad in order to become fluent in good practice skills, capable to independently conduct interdisciplinary research as well as to engage in successful national and international collaborations. In this respect, I have particularly supported the participation of my PhD and postdoctoral students in international mobilities within the framework of the European COST (COoperation in Science and Technology) program that provides the early career researchers with the unique opportunity of STSM (Short Term Scientific Missions). As member in the Management Committee for Romania in 6 COST actions, I put forward 9 STSMs that were completed between 2009-2016. Other 15 training research periods abroad were financed through the bilateral HU-RO cooperation and the POSDRU projects, respectively.

As for the scientific records, I published a total of 21 books (7 as first author, 14 as co-author) and 102 full-text papers, out of which 48 were published in ISI journals (30 as main author, 18 as co-author), and 54 in IDB indexed journals of which 7 international (5 main author, 2 coauthor) and 47 national (41 as main author, 6 coauthor) resulting in a Hirsch index of 9 (Web of Science, Core Collection) and a cumulative impact factor as main author (FCIAP) of 61.395.

The **SECOND PART** draws the perspectives of academic development and the envisaged research continuation.

Finally, the **THIRD PART** lists the references that support the data presented in this thesis.

In terms of future academic development and research goals, firstly, I will continuously stimulate undergraduate/postgraduate students to early engage in research in order to increase adherence to PhD programs in basic and translational science. In short term, increasing the competitiveness of our committed-to-research team, by recruiting motivated young people, will allow us to join national and international research networks and provide the framework to apply for EU funding. In long-term, offering better career perspectives is ultimately aimed at preventing the brain-drain of scientists to Western countries, a critical problem in all ex-Eastern bloc countries. Moreover, I will constantly support the return migration of Romanian researchers since our institution will greatly benefit from the opportunity to integrate the huge expertise and technical skills of senior researchers from diaspora.

Secondly, I am motivated to continue the implementation of modern research techniques in our Centre, particularly in the field of molecular biology, that will allow us to further dissect the signal transduction/pathomechanisms of mitochondrial and endothelial dysfunctions, our main research directions, as well as to access higher IF journals for publication.

Thirdly, I am committed to further carry out translational research whose major aim is to transform discoveries arising in the laboratory into clinical applications. Current information in the field of experimental mitochondrial dysfunction has reached the critical mass of knowledge; thus, small achievements can bring major contributions in transferring the results of the research from bench to bedside. Therefore it is mandatory to confirm the results of the plethora of experimental findings in humans in order to provide a therapeutic rationale for the development of mitochondria-targeted drugs. In this respect, I will continue and strengthen the collaboration with clinicians and foster the development of multidisciplinary research teams able to carry out research of excellence, thus further increasing the international visibility of our university.

Last but not least, one of the research directions I will continue to address is the emerging field of drug repurposing in order to identify off-target effects of the existing drugs, that can be further exploited for novel therapeutic applications.