

Advancing insights into central nervous system disorders: behavioral, metabolic and histological studies in experimental rat models

Teza de abilitare

Conf. univ. dr. Gáll Zsolt

Rezumat

În prezenta teză, intitulată *Abordări avansate în investigarea tulburărilor sistemului nervos central: studii comportamentale, metabolice și histologice pe modele experimentale la șobolani*, sunt prezentate într-o manieră compactă și transparentă, cele mai importante realizări ale mele în cercetarea științifică desfășurată de la obținerea titlului de doctor. În activitatea mea de cercetare, am pus accent pe tulburările sistemului nervos central (SNC), în special pe bolile neurodegenerative, neuroinflamație, hiperexcitabilitate neuronală și stres. S-a demonstrat că aceste procese sunt implicate în fiziopatologia bolii Alzheimer, epilepsiei, depresiei și tulburărilor cognitive. Multe studii au demonstrat implicarea reorganizării anormale a rețelelor neuronale din cauza apoptozei accelerate sau a necrozei anumitor tipuri de celule. Astfel, mecanismele adaptive și compensatorii care ar putea fi implicate în patogeneza tulburărilor SNC, pot fi studiate numai cu ajutorul modelelor animale *in vivo*. Prin această teză de abilitare și prin prisma rezultatelor obținute, susțin utilitatea modelelor experimentale și prezint potențialele beneficii în cercetarea fundamentală și translațională. Teza este structurată în trei capitole, primul prezentând cele mai interesante și remarcabile rezultate obținute de mine în ultimii 9 ani, iar al doilea schițând direcțiile și perspectivele viitoare de cercetare și de dezvoltare profesională și personală. Capitolul al treilea al acestei teze conține referințele bibliografice citate în primele două capitole.

Primul capitol este împărțit în cinci subcapitole, fiecare prezentând una dintre abordările interdisciplinare complexe utilizate pentru studierea tulburărilor SNC. Mai exact, testele comportamentale care investighează anxietatea, depresia și funcțiile cognitive sunt prezentate împreună cu tehnicile de biologie celulară și moleculară, respectiv histologice implementate pentru studierea alterărilor specifice bolilor sau cele induse de farmaci. Fiecare subcapitol prezintă contextul științific ce fundamentează ipotezele testate, modelele animale care au fost utilizate pentru a elucidă caracteristicile afecțiunii studiate și intervențiile farmacologice efectuate pentru a înțelege mai bine rolul terapiei medicamentoase în progresia bolii. Pentru fiecare model experimental, intervențiile specifice, precum tehnici chirurgicale, injecțiile intracerebrale sau sistemice au fost realizate prin implicarea mea personală. Toate modelele animale au fost testate pentru modificările comportamentale caracteristice care demonstrează validitatea de construct utilizat. Ulterior, următorii agenți farmacologici și compuși naturali au fost studiați pentru acțiuni presupuse de modificare a bolii: canabidiol, melatonină, colecalciferol, lacosamidă și levetiracetam. La sfârșitul fiecărui studiu au fost colectate

probe biologice pentru a determina concentrația medicamentului studiat împreună cu markeri specifici din ser și țesut neuronal. Pentru monitorizarea nivelului de medicament au fost dezvoltate și aplicate metode specifice și sensibile de spectrometrie de masă cuplată cu cromatografie lichidă. Markerii tisulari au fost investigați fie prin cuantificarea de ARNm, fie prin marcarea proteinelor folosind imunohistochimia fluorescentă triplă.

Activitatea de cercetare sintetizată aici s-a desfășurat în principal la Universitatea de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș. Datorită caracterului interdisciplinar al proiectelor, au fost stabilite colaborări cu Universitatea Semmelweis și Universitatea Maghiară Sapiientia din Transilvania. Finanțarea a fost asigurată prin granturi câștigate prin competiții naționale și locale. Rezultatele obținute au fost publicate în reviste de prestigiu, lista lucrărilor reprezentative ale acestor cercetări cuprinzând șapte articole Q1 și trei Q2.

În al doilea capitol al acestei teze de abilitare prezint planul meu de dezvoltare al carierei profesionale, științifice și academice. Principalele direcții de cercetare sunt definite prin abilitățile și cunoștințele deja dobândite, în special studiul tulburărilor SNC folosind modele experimentale. Cu toate acestea, îmi propun implementarea unor tehnici complementare, precum microdializa sau hibridizarea in situ, pentru a înțelege mai bine impactul factorilor de mediu și al terapiei medicamentoase asupra SNC. În acest context, principalele obiective ale studiilor propuse includ elucidarea rolurilor pe care factorii de mediu – cum ar fi activitatea fizică, dieta și suplimentele alimentare – și intervențiile terapeutice, atât farmacologice, cât și non-farmacologice, le-ar putea juca în progresia sau ameliorarea unor boli precum epilepsia, depresia sau bolile neurodegenerative.

Perspectivile privind evoluția și dezvoltarea carierei profesionale și academice includ extinderea abilităților mele de management și predare, precum și îmbunătățirea expertizei mele în știința datelor. Un punct important va fi utilizarea metodelor de predare centrate pe student și facilitarea procesului de învățare prin diverse tehnici care implică participarea activă a studenților. Privind în perspectivă, consider esențială promovarea colaborării internaționale în învățământul doctoral, în special în coordonarea doctoranzilor în cotutelă cu instituții academice prestigioase din străinătate, contribuind astfel semnificativ la dezvoltarea academică și științifică a acestora. Intenționez să-mi dezvolt în continuare parteneriatele anterioare axate pe cercetarea științifică cu Universitatea Semmelweis, Institutul de Medicină Experimentală HUN-REN și Universitatea Maghiară Sapiientia din Transilvania pentru a crea oportunități pentru viitorii doctoranzi. Astfel de parteneriate ar putea oferi studenților oportunitatea unică de a se angaja în medii de cercetare interdisciplinare și interculturale, de a accesa expertiză complementară și infrastructură avansată și de a participa la activități de mobilitate internațională și „*networking*”.