

REZUMAT

Capitolul I. Activitatea științifică postdoctorală. Lucrarea de față sintetizează rezultatele activității mele științifice postdoctorale, derulate prin afiliere directă ca cercetător angajat sau prin colaborări instituționale strânse cu centre de cercetare de prestigiu din Germania cum sunt Centrul German de Cercetare în domeniul Cancerului și Institutul de Anatomie și Biologie Celulară a Universității din Heidelberg, Lucrarea integrează două direcții patologice majore: imunopatologia renală (de transplant și metabolică) și disfuncții neurobiologice în modele de boală Alzheimer. Printr-o abordare metodologică pluridisciplinară, combinând histopatologia clasică și imunohistochimia cu analiza morfologică de înaltă rezoluție și biologia moleculară avansată aceste studii au permis nu doar o descriere fenotipică detaliată, ci identificarea unor biomarkeri și ținte moleculare strategice pentru noi intervenții terapeutice, adaptate specificului fiecărei patologii investigate.

I.A. Modularea receptorilor nucleari PPAR γ și LXR în patologia renală de transplant și metabolică.

Prima secțiune cuprinde studii care valorifică și extind fundamentul științific stabilit în cadrul tezei mele de doctorat. Această direcție de cercetare a aprofundat mecanismele celulare și moleculare ale fibrozei renale, acordând o atenție deosebită dinamicii inflamației și rolului critic al macrofagelor. Investigarea s-a concentrat pe subfamilia receptorilor nucleari care formează heterodimeri cu RXR utilizând modele experimentale avansate de rozătoare (șobolani/șoareci).

1. **PPAR γ în transplantul renal experimental.** S-a urmărit dinamica transcripțională a matricei extracelulare, evidențiind inhibarea specifică a sintezei proteoglicanilor biglican și decorină de către agonistul PPAR γ în alografa renală, independent de efectele sale metabolice.
2. **LXR în transplantul renal experimental.** S-a analizat cum activarea izoformelor LXR α și β protejează rinichii transplantați de degradarea pe termen lung. Metodologia a inclus utilizarea agonistului GW3965 pe modele de șobolani Fisher-Lewis și a șoarecilor transgenici cu supraexpresie de LXR α în macrofage.
3. **LXR în nefropatia diabetică experimentală.** S-au utilizat șoareci deficienți în receptorul LDL (hiperlipidemici) cu diabet indus prin streptozotocină, alături de linii transgenice ce prezintă o supraexpresie a LXR α în macrofage. Această abordare a fost completată de o intervenție farmacologică cu

agonistul GW3965 și de analize in vitro pe macrofage expuse la LDL glicat/acetilat. Rezultatele au evidențiat o legătură critică între metabolismul lipidic și inflamație, interfață modulată prin activarea receptorilor LXR.

IB. Investigarea disfuncției sinapselor inhibitorii în modele de boală Alzheimer (BA).

A doua direcție majoră a activității mele de cercetare s-a concentrat pe studiul sinapselor inhibitorii, privite atât din perspectiva dinamicii interneuronilor parvalbumin pozitive (PV+), cât și ca ținte terapeutice strategice pe modele de șoareci transgenici APP/PS1 în faze precoce și tardive de amiloidogeneză. Analiza mecanismelor moleculare a vizat, în mod specific, rolul gefirinei ca proteină de schelet fundamentală în organizarea compartimentului postsinaptic inhibitor.

1. **Profilul patologic al sinapselor inhibitorii GABAergice.** Sunt cuprinse studii focusate pe mecanismele moleculare și electrofiziologice prin care cascada amiloidă perturbă integritatea circuitelor inhibitorii în șoarecii APP/PS1 în absența intervenției farmacologice
- **Alterarea bifazică a sinapselor inhibitorii:** S-a urmărit progresia patologică pe modelul de șoareci transgenici, evaluând disfuncția transmisiei GABAergice de la stadiile presimptomatice (1–3 luni) până la neurodegenerarea avansată (8–12 luni). Metodologia a integrat microscopia confocală de înaltă rezoluție (pentru cuantificarea gefirinei și a subunității $\gamma 2$ a receptorului

- GABA_A) cu analiza biochimică, utilizată pentru a determina modificările în solubilitatea și expresia izoformelor de gefirină.
- **Vulnerabilitatea interneuronilor PV+.** S-au inclus tehnici avansate de analiză morfometrică și electrofiziologică (complexele sharp wave-ripple și oscilațiile γ) pentru a evalua integritatea circuitelor inhibitorii în fazele presimptomatice (1-3 luni) ale modelului APP/PS1, facilitând corelarea directă a modificărilor structurale de la nivelul interneuronilor PV+ cu disfuncția fluxului de informații hipocampal.
 - **Rolul axei de semnalizare p35/CDK5.** S-a investigat dacă calea de semnalizare p35/CDK5 este implicată în creșterea fosforilării perisomatice a gefirinei și în potențarea inhibiției GABAergice în subregiunile hipocampale ale șoarecilor tineri APP/PS1. Analizele in vivo au fost corelate cu studii in vitro pe neuroni hipocampali primari, unde utilizarea shRNA pentru silențierea genei p35 a permis validarea rolului acestei proteine în reglarea fosforilării gefirinei.
2. **Modulare terapeutică prin artemisinine.** Sunt evidențiate contribuții originale referitoare la re poziționarea artemisininelor - utilizați convențional în terapia antimalarică - ca agenți neuroprotectori, capabili să interfereze cu progresia BA prin diferite mecanisme de acțiune.
- **Efectul în faza precoce: reglarea prin fosforilare.** S-a combinat observarea directă pe modele vii (șoareci APP/PS1, 3 luni) cu manipularea genetică precisă in vitro (mutageneză dirijată) pentru a dovedi că artemisinina stabilizează sinapsele GABAergice prin activarea cascadei enzimatice p35/CDK5.
 - **Efectul în faza tardivă: modularea metabolismului A β și recuperarea semnalizării inhibitorii GABAergice.** S-au evaluat efectele artemisininei și a artesunatului în stadiile avansate ale bolii (modelul APP/PS1, 12 luni). S-a evidențiat că, prin inhibarea activității enzimei BACE1, tratamentul cu artesunat reușește să diminueze producția de fragmente amiloidogene toxice, precum CTF-urile, restabilind concomitent nivelurile proteinelor de ancorare (precum gefirina) și densitatea receptorilor GABA_A- γ 2 la nivelul membranei postsinaptice.
 - **Modularea rețelei glicinerge.** S-au analizat nivelurile proteice și localizarea subcelulară a subunităților α 2 și α 3 ale receptorilor glicinergeci în hipocampul șoarecilor APP/PS1 în diferite stadii ale BA și influența tratamentului cu artesunat.

Capitolul II. Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale, științifice și academice. Acest plan de evoluție vizează consolidarea unei cariere academice de prestigiu, situată la intersecția dintre biologia celulară și moleculară și studiul mecanismelor de neurodegenerare. Pe plan profesional, strategia urmărește creșterea calității actului didactic prin integrarea unui model educațional centrat pe student, bazat pe mentorat și inovare. Totodată, planul urmărește consolidarea statutului academic prin obținerea abilitării și exercitarea calității de conducător de doctorat.