

TEZĂ DE ABILITARE

Conf.dr. Nagy Előd

REZUMAT

În perioada postdoctorală, curentul principal al activității mele profesionale, științifice și academice s-a așezat în domeniul biochimiei, biochimiei clinice și imunologiei.

Cariera didactică

În ceea ce privește activitatea educațională, am devenit asistent universitar la Disciplina de Biochimie farmaceutică în anul 2002, fiind avansat pe post de șef de lucrări în 2003 și promovat conferențiar universitar în anul 2009. În această perioadă, am fost titular al următoarelor cursuri: Biochimie farmaceutică, Chimia factorilor de mediu, Imunologie, Biochimie clinică, Medicamente biologice, având prelegeri în regim plata cu ora și la Facultățile de Medicină și Medicină dentară, respectiv conducând lucrări practice de Biochimie farmaceutică și Chimia factorilor de mediu. Din anul 2011 am fost nominalizat șef de disciplină la aceeași entitate didactică, iar din 2016 la disciplina unită denumită Biochimie-Chimia factorilor de mediu. În această calitate, sunt implicat în mod activ în reforma și dezvoltarea curriculară, supraveghetor al dezvoltării educaționale continue. Împreună cu colectivul disciplinei, am elaborat 7 îndrumătoare practice pentru studenți și 6 cărți științifice, din care 5 ca autor principal.

Performanță a științifică

Ca preocupare primordială în activitatea de cercetare, pot defini căutarea și studierea unor biomarkeri diagnostici și prognostici fiabili, respectiv studiul corelațiilor clinice ale acestora. Activitatea științifică în perioada postdoctorală cuprinde 4 teme principale:

1. studiul unor mecanisme biochimice implicate în patogenia afecțiunilor cardiovasculare aterosclerotice,
2. explorarea căilor reglatoare complexe, moleculelor de semnalizare și interacțiunilor celulare în osteoartrita experimentală și umană, respectiv osteoporoza,
3. studii de expresie tisulară a unor receptori de suprafață sau proteine intracelulare, relația lor cu gradarea și stadiul, comportamentul biologic al unor afecțiuni tumorale,
4. investigarea unor mecanisme inflamatoare în boli organo-specifice și sistemice.

Între 2003-2008, am studiat intens variațiile unor proteine plasmatice (factorul Von Willebrand-VWF, osteoprotegerina-OPG, fibrinogenul, proteina C-reactivă-PCR, cistatina C), aminoacizi (homocisteina), lipide serice (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, lipoproteina (a)), hormoni (testosteronă, dehidroepiandrosteronă) în diferite stadii ale arteriopatiei periferice obliterante (ATPO), o afecțiune a cărei incidență se presupune a fi de 3-4 ori mai mare, decât s-a

Studiul unor factori biochimici cu rol reglator și rol de biomarker în etiopatogenia afecțiunilor cronice cardiovasculare, osteo-articulare și tumorale- conf.dr. Nagy Előd

preconizat înainte. În primul studiu, SPI4, am arătat că VWF este semnificativ crescut în plasma bolnavilor cu ATPO față de cei suferind de trombangiită. Totodată, s-a demonstrat că peroxizii totali circulanți cresc în stadiile avansate ale bolii, respectiv în prezența diabetului. Al doilea studiu a fost motivat, pe de o parte de concluziile incomplete ale SPI4, pe de altă parte de publicarea unui articol interesant de către un grup din Australia (Zanettino AC et al, 2005), care a descris colocalizarea și cosecreția VWF și OPG în corpusculii Weibel-Palade al celulelor endoteliale umane.

În al doilea studiu clinic (TET), efectuat în colaborare cu colegi de la Centrul de Cercetări Clinice, Universitatea din Debrecen s-au investigat 115 pacienți cu ATPO, în paralel cu 109 persoane control și s-au obținut următoarele rezultate noi:

- a.) linkajul între grupele sanguine AB0 și nivelul plasmatic al osteoprotegerinei, aceasta fiind semnificativ mai mare la grupele non-0, față de grupa 0.
- b.) corelația pozitivă semnificativă dintre antigenemia VWF (VWF:Ag), capacitatea de legare al colagenului (VWF:CB) și OPG,
- c.) creșterea semnificativă a OPG și VWF:CB la bolnavi cu ATPO față de controli și la pacienți cu ischemie critică față de cei cu stadii incipiente.

În studii satelite, am observat că ATPO se caracterizează cu creșterea cistatinei C și a lipoproteinei (a) serice, în timp ce ischemia critică se asociază cu cistatina C crescută, dar lipoproteina (a) scăzută.

Din anul 2009, ne-am implicat treptat în cercetarea osteoartritei și osteoporozei. În primul studiu clinic, s-au determinat citokine proinflamatorii (IL-6 și TNF α), respectiv efectorul degradativ MMP-8, corelațiile acestora cu scorul de activitate IKDC la om, punând în evidență faptul că bolnavii osteoartrici și cei cu leziune traumatică al meniscului prezintă concentrații semnificativ mai mari ai MMP-8 seric, dar acestea nu se pot corela cu cantitățile sinoviale ale enzimei. Totuși, MMP-8 sinovial s-a putut corela negativ cu scorul IKDC, iar într-un alt studiu, am demonstrat că osteocalcina serică, dar nu și fracțiunea sinovială, și nici OPG crește semnificativ în stadiile incipiente ale bolii față de stadiile avansate.

Într-un model experimental, am provocat pe șobolani Wistar osteoartrită cu injecție de mono-iodoacetat (MIA). S-au studiat efectele biochimice și tisulare ale unui drog cu potențial de modificare a cursului bolii, inhibitorul preferențial al ciclooxigenazei tip 2 (Cox-2): meloxicamul (MXC). S-au aplicat două doze diferite al MXC: doză mică (0.2 mg/kg) și doză înaltă (1 mg/kg) pe lângă administrarea soluției placebo la o grupă de animale. Animalele control primind numai injecție salină nu au prezentat leziuni, iar la cei care au primit MIA și s-au tratat cu placebo s-au observat semnele clasice ale osteoartritei. În grupa cu doză înaltă MXC, s-a observat scăderea nivelului produsului de degradare specific colagenului tip II (CTX-II); scorurile histologice stabilite de Osteoarthritis Research Society International (OARSI), referitoare la adâncimea și lățimea leziunilor cartilajului au fost semnificativ mai reduse la amândouă grupe tratate cu MXC. Doza înaltă de MXC a avut efect protectiv față de leziunile observate pe osul și măduva osoasă subcondrală. Atât doza mică, cât și cea înaltă au suprimat expresia ciclooxigenazei tip 2 la nivelul cartilajului dar și a osului subcondral. Astfel, am reușit să demonstrăm că amândouă doze

Studiul unor factori biochimici cu rol reglator și rol de biomarker în etiopatogenia afecțiunilor cronice cardiovasculare, osteo-articulare și tumorale- conf.dr. Nagy Előd

posedă efecte proecttive pentru cartilaj, doza înaltă fiind mai eficientă și acționând și în compartimentul osului subcondral.

În stadiul actual, suntem angajați în două proiecte de cercetare care explorează expresia unor reprezentanți ai familiei de proteine Wnt (DKK-1, SOST-sclerostin, Wnt 5a etc) în model celular pe cultură de osteoblaști activați, respectiv în diferite lichide biologice în vederea stabilirii corelațiilor cu stadiul de maturare pulmonară la nou-născuți.

În studii histologice, grupa noastră a arătat că expresia markerului de neoangiogeneză CD34 și produsul genei de supresie tumorală, proteina p53, au rol predictiv pentru cursul și transformarea leucemică a bolii în sindromul mielodisplazic (SMD). Nivelul de expresie al acestora poate defini noi criterii de clasificare a riscului în SMD.

Stabilirea diagnosticului cu succes și elaborarea unui articol de tip prezentare de caz într-o formă neobișnuită de neuroborelioză aparent nu se încadrează în curentul principal științific prezentat. Am descris un caz suferind de un sindrom cu psihoză acută, catatonie și criză epileptică, cauzate de infecția cronică de *Borrelia*, bolnavul a revenit după tratamentul convențional, de durată lungă cu antibiotice. Totuși, pentru grupa noastră căutarea unor biomarkeri care caracterizează tropismul tisular în infecția cu *Borrelia* începe să devină o prioritate.

Ca și produs principal al activității științifice, menționăm că am elaborat în perioada postdoctorală 10 articole ISI cu factor de impact, din care 5 în calitate de prim-autor, respectiv 21 articole în reviste de specialitate indexate în baze de date internaționale. Tot în această perioadă, am fost și sunt director, respectiv membru în 6 proiecte de cercetare națională, internațională și regională.

Planuri de dezvoltare academică și științifică

În ceea ce privește activitatea didactică, plănuiesc să introduc noi teme în tematica de cursuri din domeniul biochimiei moleculare și patobiochimiei. Reforma curriculară este menită de-a îmbunătăți nivelul de înțelegere și performanța generală a studenților. În domeniul cercetării, doresc să continuu implicarea în teme prezentate, cu un accent special pe mecanismele patobiochimice ale osteoartritei și osteoporozei. În momentul actual, dispunem de 3 proiecte de cercetare în derulare și planificăm publicarea a cel puțin 1-2 articole în fiecare domeniu.

Cu privire la recunoașterea științifică internațională, planific implicarea în teme de cercetare de vârf, pentru stabilirea unor noi relații profesionale și în vederea obținerii unor contracte industriale internaționale