

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE” DIN TÎRGU MUREȘ

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Clusterina, o nouă țintă terapeutică pentru îmbunătățirea clearance-ului amiloidului vascular în Boala Alzheimer

Doctorand **Alexandru Laslo**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Klara Brînzaniuc**

TÎRGU MUREȘ 2026



INTRODUCERE

Boala Alzheimer este cea mai frecventă formă din categoria demențelor, fiind o boală neurodegenerativă. Această patologie reprezintă o problemă majoră de sănătate în rândul persoanelor în vârstă, în țările dezvoltate. Unul dintre elementele principale din punct de vedere fiziopatologic implicate în Boala Alzheimer este depunerea extracelulară a Amiloidului Beta la nivelul vaselor de sânge din creier, cel mai des în arterele leptomeningeale sau arteriolele corticale. Excesul amiloidului beta este datorat dezechilibrului dintre producția și eliminarea deficitară al acestuia. Clearance-ul Amiloidului Beta este asigurat prin diverse sisteme complexe, principalul fiind transportul acestuia prin torentul sanguin străbătând bariera hematoencefalică, iar o parte mică fiind eliminat prin fluxul lichidului interstițial. La acest proces de clearance mai participă și absorbția lichidului cefalorahidian în sistemul circulator și limfatic.

MOTIVAREA TEMEI

Alegerea temei este determinată de necesitatea unei abordări integrate între biomecanică, medicina sportivă și ortopedie, domenii care sunt frecvent analizate separat în literatura de specialitate. Interesul pentru această direcție de cercetare este susținut și de experiența profesională multidisciplinară a autorului, care îmbină perspectiva sportivului de performanță și a antrenorului cu practica medicală în ortopedie și traumatologie. Dezvoltarea metodelor moderne de evaluare funcțională și biomecanică oferă posibilitatea corelării datelor privind performanța neuromusculară, recuperarea după traumatisme și evoluția patologiilor degenerative articulare, facilitând analiza integrată a acestor procese în contextul medicinei sportive și al patologiei musculoscheletale.

Scopul principal al acestei teze de doctorat este de a investiga rolul clusterinei în mecanismele de drenaj periarterial intramural al amiloidului beta, cu accent asupra modului în care această moleculă poate influența eliminarea A β din compartimentul vascular cerebral. Studiul își propune să demonstreze că CLU acționează ca un modulator important al clearance-ului amiloidului beta, contribuind la menținerea funcționalității căilor de drenaj periarterial intramural și, implicit, la limitarea depunerii vasculare de A β . Prin utilizarea unui model experimental in vivo, completat de tehnici moderne de injectare stereotaxică, microscopie confocală și analiză imagistică digitală, cercetarea urmărește să clarifice relația dintre prezența clusterinei și dinamica timpurie a depunerii amiloide la

Ipoteza centrală a acestei cercetări este că absența clusterinei



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

determină o

alterare a drenajului periarterial intramural al amiloidului beta, favorizând acumularea și agregarea A β în pereții vaselor cerebrale. În acest context, se presupune că administrarea clusterinei umane recombinante poate facilita eliminarea A β prin căile de drenaj periarterial intramural și poate reduce tendința peptidei de a forma agregate intramurale. Astfel, CLU ar putea avea un efect protector asupra compartimentului vascular cerebral, contribuind la întârzierea sau prevenirea angiopatiei amiloide cerebrale și a modificărilor patologice asociate bolii Alzheimer.

Primul studiu, intitulat „Impactul clusterinei umane recombinante asupra reducerii agregatelor de amiloid- β din arteriolele cerebrale la șoareci knock-out pentru clusterină”, analizează rolul clusterinei în modularea depunerii vasculare a amiloidului beta la nivel cerebral. Cercetarea urmărește relația dintre A β , peretele arteriolar și mecanismele de drenaj periarterial intramural, utilizând un model experimental de șoarece knockout pentru clusterină.

Al doilea studiu, intitulat „Însușirea, implementarea și standardizarea tehnicii de injectare intrahipocampală la șoarece în cadrul unui model experimental de boală Alzheimer”, analizează procesul de dobândire și aplicare a unei metode experimentale de mare precizie, utilizată pentru administrarea controlată a unor substanțe la nivelul hipocampului. Cercetarea se concentrează asupra etapelor tehnice necesare pentru realizarea injectării intrahipocampale stereotaxice, incluzând poziționarea animalului, identificarea reperelor anatomice, stabilirea coordonatelor, controlul volumului injectat și standardizarea ritmului de administrare.

Rezultatele cercetării evidențiază că administrarea clusterinei umane recombinante nu a modificat semnificativ suprafața totală vasculară ocupată de A β la nivelul arteriolelor și capilarelor cerebrale. În schimb, CLU a fost asociată cu reducerea dimensiunii agregatelor intramurale de A β din pereții arteriolelor cerebrale. Acest efect nu a fost observat în țesutul situat în afara arteriolelor, sugerând o acțiune predominant vasculară/perivasculară a clusterinei. Prin analiza imagistică și statistică avansată, teza a demonstrat că CLU influențează mai ales starea de agregare a A β , nu cantitatea totală depusă. De asemenea, a fost implementată și standardizată tehnica de injectare intrahipocampală la șoarece, esențială pentru obținerea unor date experimentale reproductibile.

Originalitatea lucrării doctorat derivă din abordarea integrativă a unei problematici insuficient explorate în patologia bolii Alzheimer, și anume rolul CLU în reglarea depunerii vasculare a A β și în modularea mecanismelor de IPAD. În contextul în care majoritatea cercetărilor anterioare s-au concentrat predominant asupra depozitelor parenchimotoase de A β sau asupra modelelor transgenice clasice de boală Alzheimer, prezenta teză propune o perspectivă orientată specific către compartimentul vascular cerebral, considerat astăzi un element esențial în fiziopatologia bolii.