**Rezumat**

al tezei de abilitare

**“Afecțiunile neurocognitive: de la observații experimentale și patologice la studii clinice”**

**Prof. Dr. Bogdan Ovidiu Popescu**

**U.M.F. “Carol Davila” București**

Această teză de abilitare rezumă principalele mele contribuții științifice de după absolvirea a două doctorate: primul, la Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București (2001), cu teza intitulată “Moartea celulară (apoptoza) în ţesutul nervos expus agresiunii” (cu distincția *summa cum laude*) iar cel de-al doilea la Institutul Karolinska din Stockholm, Suedia (2004), cu teza intitulată “Moartea celulară și căile semnalizării celulare în boala Alzheimer: rolul presenilinei 1”. Toate articolele la care fac referință în această teză de abilitare au fost publicate după finalizarea acestor două teze de doctorat. Studiile pe care le rezum în teză sunt centrate în jurul unui subiect foarte important din mai multe puncte de vedere – științific, medical și social – și anume demența, în formele ei cele mai frecvente, neurodegenerative, vasculară sau mixtă, sau, mai general vorbind, declinul cerebral al persoanelor în vârstă, cu consecințele catastrofice ale acestuia.

Prima parte a acestei teze prezintă în rezumat activitatea mea științifică din ultima decadă și este organizată în trei capitole.

Primul capitol include o parte a studiilor publicate care au explorat o serie de mecanisme patogenice importante ale neurodegenerării, așa cum sunt apoptoza, semnalizarea celulară anormală și alterarea barierei hemato-encefalice, în țesut cerebral uman sau în modele experimentale. Acesta se referă de asemenea la neuroregenerare, prezentând identificarea unor tipuri de celule care ar putea să aibă o contribuție importantă la neurogeneză și remodelarea cerebrală. În acest capitol prezint date care sugerează că presenilina 1 face parte din complexul γ-secretazei nu numai sub formă de proteină neclivată, ci și ca fragment clivat de caspaze în timpul apoptozei, fapt care demonstrează că această proteină este implicată în mașinăria biochimică distructivă a apoptozei neuronale. În continuare, bazându-mă pe o serie de studii, încerc să prezint un model complex de semnalizare neuronală în care presenilina 1 joacă multiple roluri, cu impact important asupra reglării homeostaziei intracelulare a Ca2+, cu puncte de control atât la nivelul metabolismului fosfoinozitolic cât și la nivelul mobilizării de la nivelul reticulului endoplasmic. Un alt set de date pe care îl prezint în acest capitol este legat de expresia proteinelor de joncțiune strânsă la nivel cerebral, comparativ în boala Alzheimer, demența vasculară și creierele umane neafectate de aceste boli. Analiza imunohistochimică a expresiei de ocludină și diferite specii de claudine în celulele cerebrale arată diferențe extrem de semnificative între creierele afectate de demență și cele neafectate. Aceste modificări sunt pe de o parte în acord cu alterarea cunoscută a barierei hemato-encefalice din boala Alzheimer și demența vasculară dar, pe de altă parte, sugerează și un alt rol al proteinelor de joncțiune strânsă, probabil legat de răspunsul neuronal la stres. Prezint de asemenea un model statistic sofisticat care arată că analiza expresiei de claudine în neuroni, astrocite și oligodendrocite poate estima cu o specificitate înaltă tipul patologic al demenței (predominant degenerativ versus predominant vascular). În acest capitol prezint de asemenea în rezumat un studiu important efectuat cu ajutorul șoarecilor transgenici care arată că sistemul interleukinei 1/antagonistul interleukinei 1 este important nu numai pentru neuroinflamație/neurodegenerare dar și pentru dezvoltarea cerebrală normală. În cele din urmă, trec în revistă date publicate de mine care arată că organe pericerebrale, cum sunt meningele și plexul coroid, conțin celule stem neuronale și celule speciale interstițiale (telocite) care pot avea împreună un important potential în neurogeneză. Închei acest capitol cu o discuție generală despre cum sunt afectate mecanismele neuroregenerative în creierele afectate de boli neurodegenerative.

Al doilea capitol al tezei trece în revistă trei studii clinice la care am participat ca autor, dintre care primele două se referă la tratementul cu factori trofici al pacienților cu demență vasculară iar cel de al treilea estimează contribuția microembolilor arteriali la progresia deteriorării cognitive. Primele două studii explorează efectul unui medicament cu efect neurotrofic, Cerebrolysin (lizat peptidic standardizat de creier porcin), la pacienți cu demență vasculară ușoară sau moderată și arată că acest tratament îmbunătățește semnificativ atât performanța neurocognitivă a pacienților cât și activitatea electrică cerebrală, măsurată prin electroencefalografie cantitativă. Al treilea studiu clinic a urmărit pacienți care au urmat procedura de stentare carotidiană în condițiile indicației actuale de stenoză semnificativă și accident vascular cerebral ischemic și a corelat detecția de microemboli în teritoriul carotidian cu deteriorarea cognitivă ulterioară, arătând în concluzie că prezența microembolilor în această situație clinică pare să aibă o putere predictivă semnificativă pentru apariția declinului cognitiv.

Cel de al treilea capitol al primei părți prezintă pe scurt o listă a principalelor articole științifice pe care se bazează această teză cât și o listă a altor publicații personale care sunt relevante pentru teza de abilitare.

În total, această teză prezintă rezumatele a 11 articole originale și 4 referate generale, pe care le-am publicat ca autor sau coautor în ultimii 10 ani (după ce am absolvit cele două doctorate) și care au fost publicate în jurnale de specialitate din fluxul științific principal, în system peer-review, indexate ISI, cu factori de impact între 2,02 și 5,43. La 6 dintre articolele originale am fost autor principal (autor prim, ultim sau de corespondență).

În anul 2007 am primit premiul “Victor Babeș” al Academiei Române pentru contribuțiile mele originale în domeniul neurodegenerării iar în anul 2010 am primit Premiul de Excelență al Fundației Naționale pentru Știință și Artă pentru cercetare în domeniul neuroștiințelor și neuropatologiei.

A doua parte a acestei teze de abilitare prezintă în detaliu realizările mele științifice și profesionale de până acum, cât și perspectivele viitoare de dezvoltare a carierei în condițiile obținerii dreptului de a îndruma doctoranzi în următorii ani. Pe scurt, am publicat 40 de articole cu text integral în jurnale international indexate ISI (dintre care 22 în calitate de autor principal – autor prim, ultim sau de corespondență) și 44 de articole cu text integral în alte jurnale (indexate în baze de date internationale). Articolele mele sunt citate de către peste 500 de publicații în jurnale indexate ISI (sursa: Web of Science). Indicele meu Hirsch actual este 16 conform Web of Science.

Am condus 5 proiecte de cercetare naționale în calitate de director de proiect, toate dedicate explorării mecanismelor bolilor neurodegenerative. În viitor voi încerca să atrag în continuare fonduri pentru activitatea de cercetare atât clinică cât și fundamentală și translațională, constituind echipe de cercetare mixte, cu doctoranzi, neurologi clinicieni și cercetători din neuroștiințele experimentale. Voi continua de asemenea să fiu activ la nivel european, încercând să conectez activitatea de cercetare din universitatea noastră cu rețelele europene de cercetare în neurologie, mai ales în domeniul afecțiunilor neurodegenerative. Sunt de asemenea membru al Comitetului Executiv al Societății de Neurologie din România, având de aceea șansa de a mă concentra și în viitor asupra constituirii unor rețele de cercetare la nivel national în acest domeniu.

Voi continua de asemenea cariera mea didactică, pe care o consider strâns legată de activitatea de cercetare. In comunitatea noastră academică, am parcurs toate etapele evoluției didactice firești, de la Preparator, la Asistent universitar, Șef de lucrări, Conferențiar și Profesor, dedicându-mi activitatea cerințelor fiecărei poziții în perioadele respective. În ultimii 12 ani am instruit de asemenea un număr important de rezidenți, atât de neurologie cât și de alte specialități. Consider că un principiu standard al Universității noastre este îmbinarea activității clinice cu pacienții cu cercetarea și cu activitatea didactică cu studenții și rezidenții.

A treia parte a acestei teze de abilitare conține lista completă a referințelor bibliografice folosite în primele două părți.

5 iunie 2015 **Prof. Dr. Bogdan O. Popescu**