

1. REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Teza de abilitare cu titlul **Biological systems: from *in silico* to wet lab** cuprinde principalele realizări postdoctorale personale, documentând succint activitatea științifică, academică și profesională. În acord cu Thomson Web of Science Core Collection (ianuarie 2020), activitatea științifică personală s-a concretizat prin indicele Hirsch 11, numărul total de citări (excluzând autocitările) 314 și 5 articole științifice personale cu peste 20 de citări. Am publicat în calitate de autor principal 10 articole științifice cu factor de impact cuprins între 0,4 și 4,5. În calitate de coautor am 19 articole indexate PubMed cu factor de impact cuprins între 0,5 și 5,8. Prin articolele științifice personale am adus contribuții în domeniul (a) modelării moleculare (analize *in silico*), (b) nucleotid monofosfat kinazelor bacteriene ca potențiale ținte terapeutice și (c) miRNA ca potențiali biomarkeri în patologia umană.

Majoritatea cazurilor de cancer de sân sunt pozitive la receptorul pentru estrogen motiv pentru care există un interes în înțelegerea detaliilor fizico-chimice ale interacțiunii ligand-receptor estrogenic. Modelarea moleculară s-a concretizat prin propunerea unei metode originale de mapare a interacțiunilor între receptorul estrogenic și derivații de estrogen respectiv a substanțelor chimice cu acțiune estrogen-like. Această metodă a fost numită metoda MTD-PLS (projection on latent structure variant of minimal topological difference) și reprezintă a variantă modernă a metodei MTD dezvoltată de școala timișoreană de modelare moleculară. O altă metodă de modelare moleculară folosită în lucrările științifice realizate postdoctoral o constituie andocarea (docking) moleculară prin care se „potrivesc” energetic și steric agoniștii și antagoniștii receptorului estrogenic alfa.

În perioada 2002-2004 am lucrat în cercetare la Institut Pasteur Paris abordând tema nucleotid monofosfat kinazelor bacteriene ca potențiale ținte terapeutice. Unul din cele mai importante rezultate obținute în acest domeniu îl constituie cristalizarea guanilat kinazei de *Mycobacterium tuberculosis* obținută în sistemul de expresie *E. coli*, structura cu codul de acces 1ZNY (DOI: 10.2210/pdb1ZNY/pdb) fiind disponibilă în bazele de date www.rcsb.org și www.ebi.ac.uk.

miRNA sunt specii moleculare non-codante de RNA, de dimensiuni mici (22-24 nucleotide) implicate în reglarea post-transcripțională a mRNA țintă. Numeroase articole

științifice publicate în ultimii ani exploatează potențialul miRNA ca biomarkeri de diagnostic și prognostic în diferite patologii umane. Cancerul de sân constituie principala onco-patologie ca incidență și mortalitate la femeile din Europa. Deși în ultimele decade s-au făcut progrese substanțiale în înțelegerea mecanismelor moleculare ale biologiei cancerului, rămâne în continuare o provocare identificarea de biomarkeri cu înaltă specificitate și sensibilitate în diagnosticul și prognosticul cancerului de sân. În cadrul unui studiu pilot am investigat expresia miRNA-21 într-o populație omogenă de celule laser-microdisecate din probe de țesut tumoral de cancer de sân. miRNA-21 a fost supraexprimat semnificativ statistic de peste 4 ori în tumorile înalt proliferative vs. proliferare redusă și de peste 6 ori în tumorile stadiul III vs. stadiul I și II, ceea ce ar putea recomanda acest miRNA ca biomarker în cancerul de sân.

Cancerul de prostată constituie una din principalele cauze de mortalitate la bărbați, motiv pentru care am analizat profilul expresiei a cinci potențiali biomarkeri miRNA-130a-3p, miRNA-145-5p, miRNA-148a-3p, miR-150-5p și miR-365a-3p în plasma pacienților și a controlilor sănătoși, respectiv în țesut prostatic la bolnavii de cancer de prostată. S-a identificat miRNA-150-5p ca fiind semnificativ subexprimat de aproape 3 ori în plasma pacienților în raport cu controlii și respectiv de aproximativ 2 ori în țesutul tumoral în raport cu cel normal.

Dieta bazată pe produse din soia a fost asociată cu un risc scăzut de cancer de prostată și cancer de sân. Există un interes științific crescut în descifrarea modificărilor transcriptomice asociate intervențiilor dietetice. În acest scop am utilizat tehnicile Next Generation Sequencing și microarray pentru evaluarea expresiei miRNA în ficatul de șoareci hrăniți timp de 4 săptămâni cu o dietă bogată în soia. Datele obținute sugerează modificări ale transcriptomului asociate metabolismului xenobioticelor, astfel Cyp4a14 și Aox1 sunt supraexprimate iar Sult1a1 și Sult1e1 sunt subexprimate.

Melanomul este o afecțiune malignă cu agresivitate crescută a cărei incidență a crescut constant în ultimii ani. Studiul miRNA în melanom a fost motivat de rezultatele obținute în cancerul de sân și de prostată. În urma analizei comparative a probelor de melanom (cutanat, uveal și mucos) și a celor de nevi cutanați (benigni) am identificat 5 specii miRNA a căror expresie este modificată malign vs. benign (miRNA-9-5p, miRNA-203a-3p, miRNA-19a-3p, miRNA-27b-3p și miRNA-218-5p).

Din punctul de vedere al capacității de coordona echipe de cercetare menționez că am fost director de proiect în cadrul a două contracte de cercetare de Excelență Tineri finanțate de ANCS 2979/2005 și 5855/2006.

În dezvoltarea activității profesionale voi urmări dobândirea de aptitudini și competențe cu scopul îmbunătățirii activităților de predare, evaluare și dezvoltare curriculară. Principala direcție de cercetare pe care mi-o asum după abilitare va fi dezvoltarea de biomarkerii de tipul speciilor RNA non-codante în cancer.

2. ABSTRACT

The habilitation thesis entitled **Biological systems: from *in silico* to wet lab** emphasizes my most relevant postdoctoral achievements, concisely presenting scientific, academic and professional activities. According to the Thomson Web of Science Core Collection, as of January 2020, my scientific achievements may be summarized as consisting of a Hirsch index of 11, a total number of citations excluding self-citations of 314, and 5 scientific articles with over 20 citations each. I have published as main author 10 scientific articles with an impact factor ranging between 0.4 and 4.5. I have also published as a co-author 19 PubMed indexed articles with an impact factor ranging between 0.5 and 5.8. These scientific articles have contributed to the advancement of knowledge in the fields of: (a) molecular modeling through *in silico* analyses, (b) bacterial nucleotide mono-phosphate kinases as potential therapeutic targets, (c) miRNAs as biomarkers in human diseases.

Most breast cancer cases are estrogen receptor positive, and therefore a great interest is manifested throughout the scientific community for understanding the physico-chemical aspects of the interactions between ligands and the estrogen receptor. My molecular modelling research has led to the development of an original mapping method for the interactions between the estrogen receptor and several estrogen derivatives and estrogen-like substances. This new method was named MTD-PLS (projection on latent structure variant of minimal topological difference), representing a modern version of the original MDT method developed by the molecular modelling school of Timisoara. Another molecular modelling method to which I had original contributions through published scientific papers is represented by molecular docking in which agonists and antagonists of estrogen receptor are matched from a steric and energetic perspective.

During 2002-2004 I was a researcher at the prestigious Pasteur Institute in Paris working on bacterial nucleotide mono-phosphate kinases as potential therapeutic targets. One of my most remarkable achievements in this field is represented by the crystallization of *Mycobacterium tuberculosis* guanylate kinase obtained through cloning and expression in *E. coli*, being included in the molecular databases www.rcsb.org and www.ebi.ac.uk, and having the access code 1ZNY (DOI: 10.2210/pdb1ZNY/pdb).

Micro RNAs are species of non-coding RNA of small dimensions (22-24 nucleotides long) involved in post-transcriptional regulation of target messenger RNAs. Various scientific papers published during recent years explored the biomarker potential of miRNAs as diagnostic and prognostic markers in several human diseases. Breast cancer has the highest incidence and mortality among cancers in European women. Despite recent significant advances in understanding the molecular mechanisms of breast cancer biology, identification of highly specific and sensitive biomarkers for detection and prognosis is still challenging. In one published study regarding this pathology, we investigated the expression of miR-21 in a homogenous population of breast cancer cells dissected through laser capture micro-dissection from archived tissue specimens. This specific miRNA was significantly overexpressed in high-proliferative and high stage tumors, proving not only its biomarker potential in breast cancer, but also the feasibility of the method for investigating old archived specimens.

Prostate cancer is one of the deadliest cancers in men worldwide, being another pathology of interest for the study of microRNAs as biomarkers. In this respect, we have investigated the expression profile of over 700 circulating micro RNA species as biomarkers in the plasma of prostate cancer patients compared to healthy controls, as well as in the prostate tissue for certain selected markers. We identified miR-150 as having a significantly altered expression between cancers and controls, both in plasma and tissue samples, this result being recently published in an impact factor journal.

Several studies associated a soy based diet with a decreased risk of breast and prostate cancer, thus eliciting a scientific interest in elucidating transcriptomic changes induced by dietary interventions. Therefore, we have investigated through Next Generation Sequencing and microarray methods the expression pattern of miRNAs in the liver of mice induced by a 4 week-long diet enriched in soy. These published data suggest that certain transcriptome changes are associated with the xenobiotic metabolism, such as altered expression of Cyp4a14, Aox1, Sult1a1 and Sult1e1.

Melanoma is an aggressive cancer constantly increasing in incidence over the years. Given the success of previous miRNA studies in other cancers, we have investigated the miRNA expression pattern in different types of melanoma (cutaneous, uveal and mucosal) compared to benign nevi. We have investigated five miRNA species

(miRNA-9-5p, miRNA-203a-3p, miRNA-19a-3p, miRNA-27b-3p and miRNA-218-5p) with significantly altered expression between cancer and benign tissues.

Regarding my expertise in coordinating research teams, besides being a team member of various research grants, I was a project director of two publicly funded by ANCS research grants through the granting mechanisms Youth Excellence (contracts 2979/2005 and 5855/2006).

During my further professional development I intend to acquire new skills and competences for improving my teaching, evaluations and curricular development activities. The main focus of my future research activities will consist in developing novel biomarkers based on non-coding RNA species in cancer.