

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Studii analitice și toxicologice ale unor molecule bioactive: xenoestrogeni, droguri, medicamente

Prof. Dr. Daniela-Saveta Popa

2016

Activitatea științifică, profesională și academică a autoarei, desfășurată ulterior conferirii titlului de doctor până în prezent, s-a derulat în domeniul științelor farmaceutice (în principal toxicologie analitică și toxicologie experimentală).

Cercetările științifice au fost orientate în trei direcții: studiul unor interacțiuni între xenoestrogeni și fitoestrogeni, elaborarea de metode analitice pentru diagnosticarea toxicomanilor și monitorizarea consumului de droguri, respectiv elaborarea de metode analitice pentru studii de bioechivalență și monitorizarea nivelurilor terapeutice ale medicamentelor.

Un domeniu de cercetare actual la nivel mondial îl reprezintă studiul xenoestrogenilor. Expunerea la astfel de compuși este considerată ubicuitară și este adesea simultană la mai mulți xenoestrogeni, efectele toxice induse fiind rezultatul interacțiunilor. Este binecunoscută implicația xenoestrogenilor în dezvoltarea cancerelor hormonodependente. Mecanismele de acțiune sunt complexe și pot să includă, pe lângă acțiunea endocrină, și alte mecanisme, cum ar fi genotoxicitatea sau inducerea stresului oxidativ. S-au studiat și s-au caracterizat interacțiunile apărute în cazul coexpunerii *in vivo* la animale de laborator între bisfenol A, contaminant alimentar, și metilparaben, conservant și aditiv alimentar, respectiv extracte vegetale bogate în fitoestrogeni, la nivelul inducerii stresului oxidativ și al modificărilor histopatologice. Contribuțiile personale au vizat mai întâi aspectele analitice, de identificare și cuantificare a unor biomarkeri relevanți pentru studiul generării stresului oxidativ în sisteme biologice. S-a elaborat o nouă metodă analitică pentru dozarea acidului 2,3-dihidroxibenzoic, ca indicator al formării radicalilor hidroxil liberi *in vivo*. Metoda s-a aplicat în studii toxicologice și poate fi folosită în viitor atât în elucidarea unor mecanisme de acțiune toxică a medicamentelor sau xenobioticelor, cât și în descoperirea de noi molecule bioactive cu potențial terapeutic antioxidant. În scopul selectării unor extracte vegetale bogate în fitoestrogeni, prin cercetările efectuate s-au adus contribuții importante la caracterizarea fitochimică a mai multor specii din familia *Fabaceae* aparținând florei spontane a României. Pentru unele dintre acestea s-au obținut pentru prima dată informații cu privire la conținutul lor în fitoestrogeni. Metodele analitice elaborate pentru cuantificarea fitoestrogenilor sunt moderne, performante, și

alături de metodele optimizate aplicate pentru extracția principiilor active din materialul vegetal au aplicabilitate în fitochimie și științele farmaceutice. Studiile toxicologice efectuate au revelat interacțiunile apărute între bisfenol A și metilparaben *in vivo* la șobolan, după expunere pe termen scurt (10 zile) și subcronic, la nivelul inducerii stresului oxidativ prin peroxidare lipidică (prin cuantificarea malondialdehidei) și formarea de radicali hidroxil, respectiv la nivelul inducerii stresului oxidativ și al modificărilor histopatologice induse. S-a demonstrat potențialul antioxidant și antitoxic al unor extracte vegetale bogate în fitoestrogeni: *Genista tinctoria* L. (drobiță), respectiv *Trifolium pratense* L. (trifoi roșu), în cazul coadministrării lor cu bisfenolul A la șobolan în teste de toxicitate subcronică. S-a studiat de asemenea interacțiunea care apare între bisfenol A și genisteină la nivelul metabolismului estronei *in vitro* pe preparate microzomiale hepatice de șobolani. Rezultatele obținute contribuie la elucidarea unor mecanisme de acțiune a fitoestrogenilor și xenoestrogenilor, evidențiază riscul asociat expunerii simultane la xenoestrogeni de sinteză și potențialul antioxidant și protector al extractelor vegetale testate, bogate în fitoestrogeni.

În domeniul toxicologiei analitice, autoarea și-a adus contribuția, în cadrul echipei de cercetare din care face parte, la elaborarea unor metode moderne performante, de determinare a unor substanțe cu potențial adictiv din medii biologice (sânge, urină) sau materiale vegetale: cocaina și metabolitul său, benzoilecgonina, metadona, metaboliții heroinei, amfetamine, Δ^9 -tetrahidrocannabinol, propofol. Metodele dezvoltate prezintă avantaje față de altele citate în literatură prin rapiditate, simplitatea pregătirii probelor, optimizarea condițiilor de extracție a analiților, sensibilitate, caracteristici importante pentru determinările efectuate în regim de urgențe sau de rutină. Aceste metode sunt foarte utile atât în medicina legală, cât și în medicina de urgențe sau clinică. Pot fi utilizate de asemenea în studii de farmacocinetică/toxicocinetică sau interacțiuni medicamentoase.

Monitorizarea nivelelor terapeutice ale unor medicamente, în special în cazul medicamentelor cu indice terapeutic mic, și studiile de bioechivalență ale unor noi formulări farmaceutice, reprezintă cheia succesului terapeutic. Prin colaborările avute cu Laboratorul de Biofarmacie și Farmacocinetică al Facultății de Farmacie, autoarea a contribuit la dezvoltarea de metode bioanalitice rapide și

eficiente, optime pentru determinări de rutină, aplicate și cu aplicabilitate în monitorizarea tratamentului cu digoxin, carvedilol, lisinopril, levofloxacin, acid valproic, și altele, respectiv în studii de bioechivalență a unor formulări generice cu loratadină și cefalexină. Metodele elaborate și validate au aplicabilitate și în alte studii farmaceutice sau toxicologice.

După susținerea tezei de doctorat, autoarea a publicat 7 cărți de specialitate naționale (cu ISBN) și 10 capitole în cărți de specialitate naționale (cu ISBN) în calitate de unic autor sau coautor, 36 de articole științifice în reviste indexate ISI sau BDI, dintre care 25 în calitate de autor principal. Dintre acestea, 8 au fost publicate în reviste cu FI>1. A participat la 25 de manifestări științifice internaționale și naționale cu comunicări orale sau lucrări poster, având 33 de lucrări publicate în rezumat. Dintre acestea, 6 au fost publicate în reviste indexate ISI cu FI>2,8. Indicele H al autoarei este 6 în baza de date ISI Thomson. În 2002 a primit premiul "In hoc signo vinces" acordat de către CNCSIS.

În perioada următoare primirii titlului de doctor, autoarea a fost director al unui grant PNII-Idei-PCE câștigat prin competiție națională și a fost membră în echipele de cercetare a altor trei granturi științifice. A fost membru în echipa unui proiect educațional finanțat de AUF.

Din 2001 până în prezent, activitatea didactică a autoarei s-a desfășurat în cadrul disciplinelor de Toxicologie și Terminologie farmaceutică, și a cuprins cursuri și lucrări practice de Toxicologie și Toxicologie alimentară la specializările Asistenți de Farmacie și Nutriție și Dietetică, un curs de Supradozări medicamentoase și farmacodependențe la Masteratul de Farmacovigilență, cursuri și seminarii de Terminologie farmaceutică / medicală cu studenții de la Farmacie și Nutriție și Dietetică.

Planurile de dezvoltare a carierei universitare urmăresc continuarea activităților și a direcțiilor de cercetare desfășurate până în prezent, dar și abordarea unor noi tematici și studii din domeniul toxicologiei. Direcții de cercetare noi propuse sunt efectuarea de studii *in vivo* și *in vitro* la nivel microzomial și la nivel mitocondrial în scopul explicării unor mecanisme de acțiune toxică a substanțelor testate sau a potențialului lor terapeutic. Vor fi propuse granturi științifice cu scopul de a obține fonduri pentru cercetare, a

forma noi specialiți în domeniu și pentru a dezvolta infrastructura materială existentă. Rezultatele studiilor vor fi comunicate la manifestari științifice naționale și internationale și publicate în reviste de specialitate. Pe plan didactic se are în vedere actualizarea permanentă și perfecționarea cursurilor și a seminariilor / lucrărilor practice desfășurate în prezent, propunerea de noi cursuri pentru nivelele de master și școala doctorală, elaborarea de cărți de specialitate în domeniul toxicologiei sau a altor materiale didactice, cu scopul de a facilita aprofundarea cunoștințelor și pentru a forma profesioniști bine pregătiți în domeniul cercetării și practicii farmaceutice.