
HABILITATION THESIS

Domaine: MEDICINE

Pathophysiological mechanism of oxidative stress/anti-oxidant balance and inflammation and their modulation in human disorders and experimental models

Assoc. Prof. Dr. BULBOACĂ ADRIANA-ELENA



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

REZUMAT

REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI PROFESIONALE ȘI ACADEMICE

Realizări științifice

Studiile doctorale s-au concretizat în susținerea lucrării de doctorat în 16.12.1999 și obținerea titlului de doctor în științe, domeniul medicină în 08.03.2000. Studiile doctorale au constituit o prima etapă în cercetarea fiziopatologiei inflamației în scopul aplicării celor mai performante mstrategii terapeutice pentru modularea fenomenului inflamator. Din acest moment, activitatea de cercetare a fost centrată pe descifrarea mecanismelor fiziopatologice care stau la baza amplificării stressului oxidativ și a reducerii activității antioxidante a plasmiei în diverse afecțiuni, fenomene care constituie triggeri esențiali pentru inflammatie. Totodată, au fost studiate noi molecule terapeutice, în ceea ce privește eficiența lor în modularea răspunsului inflamator local și sistemic. Rezultatele activității de cercetare au fost publicate în 37 de lucrări indexate ISI, WEB of Science (Core Collection): 31 articole ISI publicate în extenso și 6 lucrări științifice publicate în rezumat. Trei dintre aceste lucrări au fost publicate în reviste internaționale cu prestigiu din categoria Q1. Aceste lucrări încearcă să aducă contribuții noi asupra înțelegerii mecanismelor fiziopatologice care stau la baza unor patologii din cele mai frecvente și severe, diabetul zaharat, cardiopatia ischemică și migrena. O parte importantă a acestor studii a fost destinată cercetării unor noi formule farmaceutice pentru molecule terapeutice, cum ar fi încorporarea lor în nanoparticulele. Nanoparticulele încapsulează diverse substanțe medicamentoase, crescând biodisponibilitatea și eficiența lor terapeutică în țesuturile țintă. Ideile de cercetare au fost concretizate în următoarele direcții de interes: **1. Studii cu privire la evaluarea și semnificația clinică a biomarkerilor de stress oxidativ și inflamație** – acestea au reprezentat o parte importantă a activității științifice, adresată subiecților umani, cu scopul de a observa eventuale corelații dintre agregabilitatea activitatea plachetară și biomarkerii de stress oxidativ, statusul antioxidant și inflamație, precum și influența lor asupra procesului trombotic, asociat patologiei cerebrovasculare și cardiovasculare. Aceste cercetări complexe au evaluat, de asemenea, și prevalența unor factori de risc asociați cu patologii de mai sus, etiopatogeneza afecțiunilor studiate jucând un rol primordial în dezvoltarea unor noi

strategii terapeutice. S-au luat în studiu pacienți cu accident vascular cerebral, fibrilație atrială, tulburări cognitive și hormonale, migrenă, neuropatie optică ischemică asociată cu tulburari hemodinamice sau afecțiuni demielinizante, glaucom cronic. **2. Studii asupra activității antioxidante și anti-inflamatoare a curcuminei asupra diabetului zaharat și sindromului metabolic, induse experimental** - acestea au fost centrate pe observarea efectului curcuminei asupra parametrilor metabolici, hemodinamici și de stress oxidativ, în diabetul zaharat experimental de tip 1 indus de streptozotocină și în sindromul metabolic indus prin administrarea unor supradoze de fructoză. Prin analiza comparativă a rezultatelor obținute s-a demonstrat eficiența tratamentului cu curcumină administrat p.o. în ameliorarea biomarkerilor de stress oxidativ, metabolici și a tensiunii arteriale sistolice. Efectul benefic al acestui compus în diabetul zaharat și sindromul metabolic induse experimental ne-au încurajat pentru următorii pași în cercetare, care au tentat îmbunătățirea biodisponibilității și eficienței terapeutice a acestui compus. **3. Studii cu privire la activitatea anti-oxidantă și anti-inflamatoare a nanoparticulelor de curcumină (curcumină liposomală) asupra diabetului zaharat experimental** - aceste studii au reprezentat următorul pas în cercetare, destinat observării diferențelor, în ceea ce privește eficiența terapeutică a curcuminei naturale și a nanoparticulelor de curcumină, asupra parametrilor metabolici, de stress oxidativ și asupra nivelului seric al metaloproteinazelor matriceale (MMP), în diabetul zaharat experimental indus prin streptozotocină la șobolan. Rezultatele acestor studii au demonstrat eficiența superioară a lipozomilor cu curcumină în ameliorarea parametrilor metabolici, a biomarkerilor de stress oxidativ și a MMP în diabetul zaharat experimental de tip 1. Curcumina încapsulată în lipozomi reprezintă o nouă speranță în strategiile terapeutice adresate diabetului zaharat. **4. Studii cu privire la activitatea anti-oxidantă și anti-inflamatoare a curcuminei în ischemia miocardică asociată diabetului zaharat experimental** - aceste studii au adus contribuții importante în observarea eficienței terapeutice a nanocurcuminei în administrare orală, asupra a două din cele mai frecvent asociate patologii, diabetul zaharat și ischemia cardiacă, demonstrând încă odată superioritatea eficienței administrării nanocurcuminei comparativ cu compusul natural, efecte demonstrate prin îmbunătățirea balanței redox, reducerea nivelului seric al citokinelor proinflamatoare și a metaloproteinazelor matriceale. **5. Studii asupra eficienței nanocurcuminei liposomale în migrena indusă experimental** - pentru a observa eficiența comparativă a nanocurcuminei liposomale cu soluția de curcumină, am testat ambele formule farmaceutice pe un model experimental de migrenă indusă prin administrarea de nitroglicerină la șobolan. Efectele benefice ale ambelor formule farmaceutice a fost semnificative, cu rezultate mai bune pentru curcumina lipozomală. Toți parametrii biochimici luați în studiu (biomarkerii pentru stress oxidativ și pentru capacitatea anti-oxidantă a plasmei), precum și parametrii care au cuantificat nocicepția, au fost ameliorați prin administrarea curcuminei în ambele formule farmaceutice, cu rezultate semnificative statistic în favoarea administrării

nanocurcuminei lipozomale. **6. Studii asupra proprietăților anti-oxidante și anti-inflamatoare a compusului epigallocatechin gallat (EGCG), încorporat în lipozomi (L-EGCG)** – aceste studii au deschis o nouă direcție de cercetare în ceea ce privește eficiența compușilor naturali încorporați în nanolipozomi. Prin administrarea L-EGCG la șobolanii cu migrenă indusă experimental s-a demonstrat eficiența preparatului în ceea ce privește reducerea stresului oxidativ și a fenomenului nociceptiv, în cele două faze caracteristice ale nocicepției, prima fază dominată de fenomene de vasodilatație și a doua fază dominată de inflamație. Rezultatele au confirmat faptul că EGCG încorporată în lipozomi prezintă o eficiență superioară soluției de EGCG, în ameliorarea fenomenului nociceptiv și a stresului oxidativ în migrena experimentală la șobolan.

Rezultate profesionale și academice

Activitatea clinică în calitate de medic primar oftalmolog, cu integrare clinică la Spitalul Clinic de Recuperare, a contribuit la dezvoltarea mea academică, prin posibilitatea implementării experienței medicale în activitatea educațională. Ulterior, prin dobândirea specialității de neurologie, am reușit o înțelegere mai complexă a fenomenelor fiziopatologice care stau la baza diferitelor afecțiuni neuro-oftalmologice. Aceste achiziții profesionale au fost, de asemenea, implementate în activitatea mea de cercetare și predare. Activitatea de predare s-a adresat studenților facultății de Medicină și Medicină Dentară, liniile de studiu în limba română și engleză. Cursurile postuniversitare au venit să completeze participarea la procesul educațional. De asemenea am contribuit la implementarea unui curs opțional, „Fiziopatologie aplicată” care vine în întâmpinarea aspirațiilor studenților la o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice pentru aplicarea lor în practica clinică.

PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ ȘI ACADEMICĂ

Se au în vedere testări ale L-EGCG pe noi modele experimentale *in vivo* care pot aduce aduce noi perspective terapeutice, în vederea utilizării acestui compus în afecțiuni cum ar fi diabetul zaharat, ischemia miocardică și cancer.

Noile direcții de cercetare mondiale se adresează implementării unor tehnologii avansate, care pot înlocui studiile experimentale pe animale cu studii *in vitro* realizate pe modele de organe pe chip (OOC). Rezultatele studiilor noastre ar putea constitui un punct de plecare important pentru implementarea unor platforme de OOC, în vederea descifrării de noi mecanisme fiziopatologice utile pentru dezvoltarea unor noi molecule terapeutice. În continuare, planul nostru de cercetare dorește să dezvolte un model experimental cu culturi de celule complexe, plasate într-un micromediu specific, care să poată mima, cât mai acurat, condițiile normale sau patologice asociate diverselor afecțiuni. Tehnologia avansată a OOC oferă oportunități pentru o

implementare mai rapidă a unor noi molecule terapeutice și pentru terapii personalizate.

Activitatea didactică este concentrată nu numai pe o perfecționare continuă, ci și pe încercarea de a îmbunătăți procesul educațional în domeniul fiziopatologiei. Câteva direcții specifice pot servi acestor obiective: 1) îmbunătățirea Curriculei Disciplinei de Fiziopatologie 2) armonizarea Curriculei de Fiziopatologie cu cele existente la nivelul Comunității Europene 3) dezvoltarea unor metode de învățare actualizate (e-learning) care să poată implementa în activitatea educațională noile achiziții științifice 4) dezvoltarea unor noi relații cu Facultățile de Medicină din Comunitatea Europeană pentru a ne alinia la progresele din cercetare și la cele educaționale.