

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**



**METODE PRECLINICE DE SCREENING
TOXICOLOGIC APLICATE ÎN EVALUAREA
COMPUȘILOR CU POTENȚIAL TERAPEUTIC**

REZUMAT

Conf. univ. dr. Coricovac Elena-Dorina

**Timișoara
2023**

Prezenta teză de abilitare intitulată *"Metode preclinice de screening toxicologic aplicate în evaluarea compușilor cu potențial terapeutic"* reprezintă o sinteză a activității științifice desfășurate pe parcursul a 10 ani de la finalul tezei de doctorat și a carierei mele didactice.

Cancerul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global afectând pacientul nu doar din punct de vedere al sănătății, ci își pune amprenta și la nivel psihologic, social și economic, și mai mult decât atât, a devenit principala cauză asociată cu o mortalitate ridicată pentru majoritatea țărilor (75%). Deși în ultima perioadă există multiple opțiuni de tratament pentru cancer, efectele adverse asociate acestor terapii sunt semnificative, și de asemenea s-a observat că în timp celulele tumorale pot dezvolta tolerență la anumite chimioterapice acestea devenind inefficiente. În baza acestor considerente, se fac eforturi semnificative pentru descoperirea de noi terapii eficiente cu acțiune țintită pentru a reduce intensitatea și gravitatea efectelor adverse, astfel compușii de origine naturală cu potențial terapeutic au devenit de interes pentru foarte mulți cercetători.

Principalele mele direcții de cercetare au constat în bolile oncologice, în particular cancerul de piele, cu predilecție melanomul și analiza unor compuși de origine naturală cu potențial terapeutic în vederea evidențierii mecanismului de acțiune asociat acțiunii antitumorale, aceste direcții fiind stabilite încă din timpul facultății o dată cu elaborarea lucrării de licență coordonată de Prof. Cristina Dehelean. Studiile doctorale au reprezentat o continuare a acestor direcții, teza de doctorat fiind intitulată *"Aspecte privind mecanismele acțiunii antitumorale ale acidului betulinic"* coordonată de Prof. Danina Muntean (titlul de doctor l-am obținut în 2013). În timpul doctoratului cu ajutorul colegilor de la disciplinele de Fiziopatologie și Toxicologie și a echipei coordonate de Prof. Bernhard Bruene, Universitatea Goethe, Frankfurt am Main, am aprofundat cunoștințe despre culturi de celule tumorale, de biologie moleculară, studii mitocondriale și modele animale de cancer de piele și mi-am dezvoltat abilitățile tehnice în aceste domenii, ceea ce a reprezentat baza cercetărilor din următorii ani.

Anii următori finalizării tezei de doctorat au fost decisivi în ceea ce privește continuarea direcțiilor de cercetare, devenind director de grant intern (grant în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara - PII-C2-TC-2014-

16498-10 „Evaluarea farmaco-toxicologică a efectelor acidului betulinic formulat ca nanoemulsie asupra procesului de progresie tumorală și metastazare observate la modelul animal de melanom cu xenogrefă umană” – MEL-BET), dar și director de grant național în cadrul UEFISCDI (2 proiecte de tip Tinere echipe: PN-II-RU-TE-2014-4-2842 (2015-2017) “Profilul farmacocinetic și farmacodinamic in vitro și in vivo al unor nanoformulări cu compuși triterpenici cu efect antitumoral - NANOBET” și PN-III-P1-1.1-TE-2019-2134 (2020-2022) ” Redarea către piața dermocosmetică a unei formulări topice moderne cu acid betulinic încorporat în proniozomi”– BAPRONIO” și 1 grant de tip bursă postdoctorală PN-III-P1-1.1-PD-2016-1982 (2018-2020), “Noi perspective privind mecanismul de acțiune al acidului betulinic ca agent antimelanom (MELBA)”.

Colaborările stabilite în timpul acestor proiecte au adăugat noi direcții de cercetare tangente cu direcțiile inițiale la care am contribuit prin aplicarea abilităților tehnice deprinse și a cunoștințelor acumulate de-a lungul activității științifice.

În baza acestor considerente, teza de abilitare a fost structurată în două capitole: capitolul 1 dedicat realizărilor științifice și capitolul 2 în care este descrisă activitatea didactică și parcursul meu profesional.

Datorită multiplelor direcții de cercetare urmărite, am organizat prezentarea acestora în 2 direcții principale: metode *in vitro* de screening toxicologic folosite la evaluarea compușilor cu potențial terapeutic și metode *in vivo*, direcții care au fost prezentate într-o manieră de sinteză în cadrul capitolului 1 al tezei. Metodele *in vitro* descrise în teză sunt teste de verificare a viabilității celulare (MTT și Alamar blue), teste de verificare a citotoxicității (monitorizarea morfologiei celulare după aplicarea unui compus, verificarea impactului la nivel de nucleu – DAPI și Hoechst 33342, Annexin V/PI, etc), imunofluorescență, precum și alte tehnici complementare (LC/MS, etc). Ca metode *in vivo* am prezentat modelele animale de melanom și cancer de piele, precum și câteva exemple de modele animale de cancer hepatic.

Rezultatele științifice obținute după finalizarea tezei de doctorat au constatat în:

- ❖ 86 articole publicate în reviste internaționale indexate ISI – 22 ca autor principal
- ❖ 6 articole BDI
- ❖ 5 capitole publicate în edituri internaționale – 2 ca autor principal

- ❖ Membru în 14 proiecte naționale și internaționale din care 4 ca director de proiect
- ❖ H-index – 21 (Web of Science) și 26 (Google Scholar).

În capitolul 2 dedicat activității academice am descris activitățile didactice pe care le-am desfășurat, activități care au constat în susținerea de cursuri și lucrări practice, coordonare de lucrări de licență și de disertație, participarea ca membru în comisii de evaluare a studenților, comisii de admitere, comisii de susținere a lucrărilor de licență, coordonator al unor programe de coordonare studenți (VADA), membru în comitetele de organizare a unor manifestări pentru studenți (școală de vară, workshop-uri), membru în comisii de promovare profesională.

Am îndeplinit și sarcini administrative în cadrul comitetelor în care am activat ca membru (Consiliul Facultății de Farmacie, Consiliul departamentului II al Facultății de Farmacie, Comitetul Științific din cadrul Prorectoratului Științific al UMFVBT, Comisia de Etică a UMFVBT, DEACE, etc) și ca președinte (Comisia de Bioetică a Facultății de Farmacie, Comisia de Cercetare Științifică a Facultății de Farmacie).

Parcursul meu profesional a început în anul 2013 când am devenit asistent universitar la Disciplina de Toxicologie, Facultatea de Farmacie, UMFVBT, fiind urmată de promovarea pe post de Șef de lucrări în anul 2014 și Conferențiar universitar în 2016. Pe parcursul acestor ani am urmat cursuri de specializare atât pentru dezvoltarea academică, cât și cea științifică, cursuri menționate în cadrul tezei.

Partea finală a tezei este reprezentată de perspectivele viitoare academice și științifice care pot fi sumarizate la o îmbunătățire a calităților didactice prin actualizarea metodelor de predare și a cursurilor și o continuare a direcțiilor de cercetare dezvoltate până acum (noi proiecte), precum și stabilirea de noi colaborări în domeniu și domenii conexe.