

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



**METODE IN VITRO GENERALE ȘI ABORDĂRI
ȚINTITE MODERNE PENTRU EVALUAREA
COMPUȘILOR CU POTENȚIAL TERAPEUTIC**

REZUMAT

Conf. Univ. Dr. Mioc Alexandra Teodora

**Timișoara
2023**

Teza de abilitare cu titlul "METODE IN VITRO GENERALE ȘI ABORDĂRI ȚINTITE MODERNE PENTRU EVALUAREA COMPUȘILOR CU POTENȚIAL TERAPEUTIC" prezintă pe scurt realizările academice, științifice și profesionale realizate în perioada postdoctorală (2016-2023), precum și principalele direcții de dezvoltare în plan academic și de cercetare științifică.

Mitocondriile, considerate în mod tradițional a fi principalele generatoare de energie sau "centrale" energetice celulare, sunt implicate și în alte numeroase procese celulare, cum ar fi controlul echilibrului ionic, starea redox celulară, creșterea celulară și comunicarea și, prin urmare, au un impact crucial asupra mecanismelor implicate atât în supraviețuirea celulelor, cât și în moartea acestora. În mod specific, (dis)funcția mitocondrială s-a dovedit a fi omniprezentă în multe patologii frecvent întâlnite în societatea noastră, cum ar fi bolile cardiovasculare, cancerul, diabetul de tip 2 și boala Alzheimer. Pe această premisă, compușii care pot îmbunătăți funcția mitocondrială, în aceste condiții patologice, au câștigat un interes substanțial din partea cercetătorilor din acest domeniu.

Articolele științifice publicate până în prezent au adus contribuții în ceea ce privește implicarea mitocondriilor, dar și efectul compușilor naturali, semisintetici și sintetici cu efecte mitocondriale, în leziunile de ischemie/reperfuzie, cancer și asupra funcției plachetare și stresului oxidativ. În mod specific, lucrările noastre științifice au contribuit la: i) evaluarea funcției/disfuncției mitocondriale și a producției de specii reactive de oxigen în diferite boli, ii) utilizarea mitocanilor (compuși care vizează mitocondriile celulelor canceroase) ca agenți anticanceroși emergenți, iii) sinteza și evaluarea triterpenelor cu efect mitocondrial în cancerul pulmonar, cancerul de sân și liniile celulare de melanom uman și iv) îmbunătățirea sistemelor de administrare a medicamentelor anticanceroase și derivatizarea chimică a triterpenelor pentaciclice, compuși care influențează funcția mitocondrială, pentru a-și crește activitatea anticanceroasă.

Primul capitol prezintă o sinteză a realizărilor mele științifice. În timpul studiilor mele doctorale am evaluat efectul mitocondrial și utilizarea potențială a unor noi analogi de benzopiran, ca agenți cardioprotectori împotriva leziunilor de ischemie/reperfuzie. Cercetarea s-a concretizat prin publicarea tezei mele de doctorat cu titlul "*Caracterizarea derivaților noi de benzopiran cu proprietăți cardioprotectoare*" sub îndrumarea Prof. Danina Muntean (Doctor în medicină, 2017). Experiența dobândită în cadrul studiilor doctorale, a stat la baza depunerii și câștigării unui grant intern UMFVBT de cercetare, PII-C4-TC-2016 "Screeningul rezervei bioenergetice funcționale în sângele periferic la pacienții cu hemopatii maligne". Abilitățile necesare pentru finalizarea grantului de cercetare au fost obținute prin participarea la o școală de vară în Copenhaga, Danemarca, "*Fiziologie mitocondrială - de la organit la organism*", unde am obținut informații valoroase cu privire la metodele utilizate pentru evaluarea funcției mitocondriale a diferitelor tipuri de celule. De asemenea, în această perioadă am obținut, prin concurs, un stagiu de două luni oferit de o misiune științifică pe termen scurt (STSM) în Nijmegen, Olanda ("*Interacțiunea zincului, SRO și superoxid dismutazei în melanom*"), unde am dobândit cunoștințe și abilități tehnice în domeniul culturilor celulare, Western blot și microscopiei fluorescente. În timpul studiilor doctorale și după finalizarea acestuia, am fost cooptată ca membru în 4 granturi de cercetare care vizau cancerul și compușii naturali activi terapeutic, în special triterpenele pentaciclice, dar și studiul mitocondriilor. Pe baza diferitelor abilități pe care le-am dobândit

În tehnicile de cultură celulară și biologia moleculară, am activat ca cercetător independent în alte grupuri de cercetare dedicate derivatizării, formulării și evaluării impactului substanțelor chimice naturale bioactive asupra diferitelor tipuri de cancer, aducând contribuții majore în ceea ce privește evaluarea biologică *in vitro* (viabilitate și morfologie celulară, evaluarea funcției mitocondriale prin studii de respirometrie înaltă și determinarea unor proteine specifice prin imunoblotting-Western blot) a acestor compuși.

Ca urmare a multiplelor direcții de cercetare și a acumulării permanente de noi informații și tehnici de lucru în ceea ce privește cultura celulară și biologia moleculară, pe lângă cele pentru evaluarea mitocondriilor, prezentarea cercetării mele științifice și a subcapitolelor a fost organizate în mare parte cronologic urmărind evaluarea funcției mitocondriale și efectul diferiților compuși naturali, semisintetici și sintetici asupra funcției mitocondriale în bolile cardiovasculare, fiziologia și patologia plachetară, stresul oxidativ și, în cele din urmă, în cancer.

În toată activitatea de cercetare, am dobândit cunoștințe substanțiale și experiență în studiul mitocondriilor atât ca efector, cât și ca țintă terapeutică în cancer și alte afecțiuni patologice. În plus, mi-am dezvoltat abilități în formularea compușilor chimici și evaluarea activității lor biologice, în special în ceea ce privește proprietățile lor anticancerigene. Am dobândit competențe practice în evaluarea funcției respiratorii mitocondriale și a producției de specii reactive de oxigen (ROS), în testele de viabilitate celulară și citotoxicitate și în tehnici precum analiza Western blot și microscopia de fluorescență. Toată activitatea de cercetare s-a concretizat în publicarea a 43 de articole ISI (FI total > 150, 6 articole Q1 și 20 Q2; din care 20 –autor principal, FI > 100, 3 articole Q1 și 10 Q2), 1 capitol de carte, 35 de lucrări publicate în volume prezentate la conferințe naționale și internaționale și participarea în 6 granturi de cercetare (1 în calitate de coordonator de proiect) și 1 bursă doctorală. Valorile indicelui Hirsch sunt: WOS – 11 (cu 383 citări din care 331 sunt fără autocitare), Google Academic – 13, Scopus – 12.

Al doilea capitol este dedicat realizărilor academice. Parcursul meu academic a început în 2014 când am devenit Asistent universitar la Disciplina Anatomie, Fiziologie, Fiziopatologie, Facultatea de Farmacie, urmat apoi de promovarea mea ca Șef de lucrări, în 2021, și pe post de Conferențiar universitar în 2022. În paralel, din februarie 2020 până în iunie 2023 am fost rezident – specializarea Farmacie clinică la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara, România. În acești ani, am urmărit creșterea calității predării, participând la pregătirea documentelor necesare comenzii și achiziționării de echipamente noi care au fost utilizate de și pentru studenții de la catedra noastră. De la începutul activității mele didactice, m-am implicat și în dezvoltarea curriculei, am redactat și îmbunătățit constant suportul de cursur și de lucrări practice. Concret, am colaborat la scrierea a patru cărți, am contribuit la modernizarea cursurilor de Anatomie, Fiziologie și Fiziopatologie și a lucrărilor practice (prezentări PowerPoint, cazuri clinice, buletine de analiză, exerciții interactive), precum și la redactarea grilelor de evaluare a materialului de curs și a lucrărilor practice în limbile română și franceză. Am susținut un curs postuniversitar și am fost implicată în coordonarea activității de cercetare a studenților, care s-a concretizat în redactarea a 38 de lucrări de diplomă, îndrumând totodată studenții care au participat la sesiuni de comunicări științifice și coordonând studenți voluntari în cadrul

programului "Voluntariat în activitatea de dezvoltare academică" (VADA), Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara.

Al treilea capitol prezintă activitatea mea profesională și este împărțit în două subcapitole care afișează parcursul profesional și certificatele obținute, precum și recunoașterea activității profesionale. Imediat după absolvirea Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Facultatea de Farmacie, în octombrie 2013, am urmat studiile școlii doctorale, sub coordonarea Prof. Dr. Danina Muntean. În iulie 2016 mi-am susținut public teza de doctorat intitulată: *Caracterizarea derivaților noi de benzopiran cu proprietăți cardioprotectoare*, iar în 2017 am primit Diploma de doctor în domeniul medicinei, calificarea Excelent. În timpul studiilor doctorale, am câștigat o bursă doctorală printr-un concurs în cadrul unui proiect POSDRU și ca urmare am participat la un stagiul de cercetare de 4 luni la Universitatea din Szeged, Ungaria, Departamentul de Farmacologie și Farmacoterapie (perioada 01.06.2015 - 30.09.2015). În perioada septembrie 2015-iunie 2016, am participat la un program postuniversitar de formare psihopedagogică destinat cadrelor didactice, îndeplinind cu succes cerințele pentru a primi atât certificate de nivel I, cât și de nivel II. După finalizarea tezei de doctorat, am câștigat un grant intern UMFVBT, și anume PII-C4-TC-2016. Abilitățile necesare pentru grantul de cercetare au fost dobândite prin participarea la o școală de vară în Copenhaga, Danemarca. Cursul de vară, intitulat "Fiziologie mitocondrială - de la organit la organism". De asemenea, în 2016 am obținut prin concurs un stagiul de 2 luni în Nijmegen, Olanda.

Ultimul capitol prezintă perspectivele de viitor privind dezvoltarea academică, științifică și profesională. Competențele academice vor fi îmbunătățite constant prin adoptarea celor mai noi și mai bune metode de predare, asigurând în același timp o actualizare continuă a materialelor studenților. De asemenea, un alt scop este de a atrage studenții care posedă un interes în cercetare, încurajând participarea lor activă și publicarea ulterioară rezultatelor cercetărilor. Pentru a-mi spori vizibilitatea și recunoașterea personală, precum și reputația disciplinei, a facultății și a universității la care sunt afiliată, am propus o dezvoltare fructuoasă a carierei mele academice, complementară celei de cercetător. Voi menține colaborările existente și le voi extinde, stabilind colaborări atât locale, cât și internaționale cu cadre universitare din alte universități sau institute de cercetare, acestea fiind un pas crucial pentru diversificarea și îmbunătățirea performanțelor științifice, sporind în același timp și perspectivele de sprijin financiar. Direcțiile de cercetare existente vor fi continuate, dezvoltate și îmbinate cu direcțiile noi de cercetare. În viitor, eforturile mele de cercetare se vor concentra și pe achiziționarea de noi informații, metodologii și dezvoltarea unor abilități practice în vederea creșterii inițiativelor de cercetare și a granturilor obținute. Prin participarea la diverse ateliere, întâlniri științifice și programe de mobilități, îmi doresc să acumulez noi seturi de competențe și să-mi extind cunoștințele în domeniul cercetării mele și dincolo de acesta, la teme de cercetare asociate. Acest proces îmi va spori capacitatea de a coordona și de a implementa noi metode utilizate în cercetarea modernă și, prin urmare, va crește rezultatele activității de cercetare a studenților și absolvenților cooptați.