

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



**INVESTIGAȚII FIZICO-CHIMICE ȘI BIOLOGICE
PRIVIND COMPUȘI BIOACTIVI ȘI FORMULĂRI
FARMACEUTICE PRIN ANALIZE INSTRUMENTALE
AVANSATE**

REZUMAT

Conf. univ. dr. NEGREA-GHIULAI ROXANA MARIA

**Timișoara
2023**

Teza de abilitare, intitulată „Investigații fizico-chimice și biologice privind compuși bioactivi și formulări farmaceutice prin analize instrumentale avansate”, prezintă calea mea academică din ultimii nouă ani (2014-2023) în urma susținerii tezei mele de doctorat în iunie 2014 (OMS 441/18.08.2014).

Teza de abilitare este împărțită în 4 capitole principale. Primul capitol oferă o expunere concisă a realizărilor mele științifice, în timp ce al doilea și al treilea capitol prezintă realizările mele academice și activitatea profesională. În sfârșit, al patrulea capitol ilustrează perspectivele mele academice și științifice. Realizările științifice au rezultat în urma studiilor efectuate și cercetării multidisciplinare întreprinse în domeniul științelor farmaceutice, care cuprind patru direcții principale de cercetare, împărțite în patru subcapitole.

Primul subcapitol este axat pe investigațiile de înaltă rezoluție bazate pe spectrometrie de masă (SM) ale biomoleculelor și xenobioticelor. Spectrometria de masă (MS) prezintă caracteristici excepționale în ceea ce privește sensibilitatea, limita de detecție, viteza de analiză și o gamă largă de aplicații în diverse domenii, cum ar fi glicomica, proteomica, metabolomica, dezvoltarea medicamentelor și cercetarea criminalistică. Investigațiile efectuate pe parcursul doctoratului au creat o bază potrivită pentru această temă de cercetare specifică. De-a lungul studiilor mele de doctorat, cercetarea mea s-a concentrat în principal pe îmbunătățirea, dezvoltarea și aplicarea tehnologiilor glicomice contemporane, cuprinzând combinarea spectrometriei de masă de înaltă rezoluție (HRMS) cu metodologii automate de infuzie și nanotehnologie. Am aplicat același tip de metodologii pentru screening-ul și secvențierea cu randament ridicat a diferitelor tipuri de biomolecule și xenobiotice, cum ar fi amestecuri complexe de ganglioziide cerebrale, metaboliții în vivo ai unui fitocompus din clasa triterpenelor pentaciclice, respectiv acidul betulinic (BA) și derivați semisintetici ai fitocompușilor, cum ar fi izoflavonele și acizii triterpenici.

Al doilea subcapitol al realizărilor mele științifice a fost dedicat evaluării screening-ului fitochimic și evaluării biologice a unei game largi de extracte totale de plante și metaboliți secundari care posedă activitate farmacologică. Extractele de plante investigate în acest studiu au inclus roinița, diferite specii de Artemisia și menta. Accentul principal s-a concentrat pe diferite tipuri de fitocompuși, în special triterpene și polifenoli. Extractele vegetale au fost supuse analizei fitochimice în principal folosind cromatografie lichidă de înaltă performanță combinată cu spectrometrie de masă (LC-MS), tehnica care este recunoscută ca fiind cea mai fiabilă metodă de profilare fitochimică a acestui tip de matrice biologică. Rezultatele obținute prin LC-MS au permis identificarea corelațiilor dintre compoziția fitochimică a probelor analizate și activitățile biologice ale acestora demonstrate prin diferite tehnici in vitro și in vivo.

Al treilea subcapitol al realizărilor mele științifice a fost dedicat investigației sistemelor de cedare nanometrice pentru molecule naturale, semisintetice și

sintetice, concepute pentru îmbunătățirea proprietăților farmacologice ale acestora. Fitocompușii și extractele vegetale au un impact substanțial asupra domeniului descoperirii medicamentelor datorită structurilor lor variate și capacității de a interacționa cu un spectru larg de ținte biologice. Cu toate acestea, eficacitatea clinică atât a substanțelor naturale, cât și a produselor farmaceutice sintetice este împiedicată de un număr mare de obstacole. Aceste provocări includ solubilitatea insuficientă în apă sau lipofilitatea scăzută, dimensiunea moleculară necorespunzătoare, rata de dizolvare lentă, rata metabolică crescută sau eliminarea rapidă. Această direcție de cercetare a constat în strategii de încorporare a acestor compuși în diferite sisteme de cedare, care s-au dovedit promițătoare în creșterea semnificativă a eficacității lor prin îmbunătățirea stabilității și biodisponibilității lor, precum și în optimizarea activităților lor biologice. Printre diversele strategii pe care le-am aplicat a fost proiectarea de nanoparticule de aur, ciclodextrine, lipozomi, nanoparticule de poliuretan și cocristale pentru conjugarea diferiților fitocompuși precum acizii triterpenici sau medicamente sintetice consacrate.

În cele din urmă, al patrulea subcapitol al realizărilor mele științifice s-a concentrat pe dezvoltarea derivaților sintetici și semisintetici care prezintă proprietăți anticancerigene. Protocoalele convenționale de chimioterapie sunt însoțite de o serie de limitări, inclusiv manifestarea unor efecte adverse semnificative și apariția rezistenței la tratament. Prin urmare, este imperativ să se identifice noi compuși antitumorali care prezintă eficacitate și selectivitate, ținând în mod specific căile de semnalizare în cancer. Introducerea heterociclicilor de tipul 1,2,4 sau 1,2,3-triazoli este fundamentală pentru dezvoltarea și sinteza unei game variate de compuși semnificativi din punct de vedere farmacologic, care să posede atribute anticancerose, manifestate pe diverse tipuri de linii celulare tumorale. În acest context, au fost sintetizați derivați de 5-mercapto-1,2,4-triazol care vizează selectiv calea PI3K/AKT și 1H-3-R-5-mercapto-1,2,4-triazol S-substituiți care să țină seama de căile de semnalizare MEK1, ERK2, PDK1 și VEGFR2. Ulterior acești compuși au fost evaluați în ceea ce privește eficacitatea lor ca agenți anti-cancer. În plus, cercetarea a avansat prin grefarea triazolilor pe o serie de acizi triterpenici, cum ar fi acidul betulinic, acizii oleanolic și ursolic, rezultând sinteza derivaților semisintetici. Constatările cumulate din evaluarea biologică au indicat că substitutia cu triazoli a prezentat beneficii notabile în raport cu capacitatea antiproliferativă globală. În consecință, derivații de triazol sunt promițători pentru dezvoltarea de derivați triterpenici heterociclici cu proprietăți anticancer.

După finalizarea studiilor doctorale în iunie 2014, am fost implicată în activități de cercetare care au condus la publicarea a 39 de articole în extenso. Dintre aceste articole, 36 au fost publicate în reviste cu factori de impact indexate ISI. Mai mult, am fost autorul principal pentru un număr de 13 articole ISI. De asemenea, am participat la publicarea a 3 capitole de carte publicate de edituri internaționale și a peste 60 de rezumate publicate în volumele conferințelor științifice, dintre care 3 au fost publicate în reviste ISI. Articolele științifice publicate de la începutul carierei mele științifice au

adunat un număr de 651 de citări și un indice Hirsch de 16, potrivit WOS. Mai mult, 16 dintre articole au fost premiate de UEFISCDI. De-a lungul carierei mele științifice, am participat activ la opt granturi naționale de cercetare și granturi interne UMFVBT, în cadrul cărora am ocupat diverse roluri, inclusive cel de doctorand, cercetător post-doctoral și responsabil de proiect.

Al doilea capitol a fost dedicat realizărilor mele academice. Mi-am început cariera academică în septembrie 2014 ca asistent universitar la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, Facultatea de Farmacie, Departamentul II, disciplina de Chimie Farmaceutică. După doi ani, în septembrie 2016, am fost validată ca lector universitar și în septembrie 2020 ca si conferențiar universitar, ambele posturi la aceeași disciplină, respectiv Chimie Farmaceutică. În 2022 am concurat pentru un post de conferențiar universitar în cadrul aceleiași facultăți, la disciplina Farmacologie-Farmacoterapie unde îmi desfășor activitatea până în prezent. Acest capitol prezintă activitatea mea academică în primul rând prin cursurile universitare și laboratoare practice pe care le-am susținut seriilor de licență Farmacie română și franceză din cadrul Facultății de Farmacie. Mai mult, acest capitol prezintă activitatea mea în diverse tipuri de comisii de admitere și examene de licență și comisii de concurs pentru posturi didactice. De asemenea, este prezentată activitatea mea de membru în consiliul de conducere al Departamentului II din cadrul Facultății de Farmacie, alături de calitatea mea de membru al Consiliului de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara. În decembrie 2018, în cadrul Zilelor UMFVBT, am primit recunoaștere specială pentru realizările mele academice în activitatea didactică prin obținerea unui premiu pentru activitatea desfășurată.

Al treilea capitol s-a concentrat pe realizările mele profesionale. Am absolvit Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, Facultatea de Farmacie în anul 2007. În perioada ianuarie 2008-decembrie 2010 am fost rezident în specialitatea Farmacie Clinică la Spitalul Clinic Județean de Urgență Timiș, Timișoara. Am devenit farmacist specialist. în Farmacie Clinică (OMS 1535/2010) după promovarea examenului de specialitate în sesiunea octombrie 2010 la Facultatea de Farmacie, UMFVBT. Din 2016 sunt farmacist primar în Farmacie Clinică (OMS 985/2016) după promovarea examenului de primariat în sesiunea iunie 2016 la Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila” din București. În prezent activez ca si farmacist primar în Farmacie Clinică la Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara.

Al patrulea capitol a fost dedicat perspectivelor mele academice și științifice. Scopul principal al planului de dezvoltare al carierei mele academice este progresul creșterii mele profesionale în domeniul Farmacologie-Farmacoterapie, în cadrul Departamentului II al Facultății de Farmacie din cadrul UMFVBT. Acest plan cuprinde două elemente esențiale: planul de dezvoltare al activităților didactice și planul de dezvoltare al activităților de cercetare. În ceea ce privește avansarea demersurilor

mele didactice în domeniul Farmacologie-Farmacoterapie, scopul meu este să aduc o contribuție semnificativă la îmbunătățirea și modernizarea cursurilor de Farmacologie și Farmacoterapie, precum și la editarea materialelor de curs.

În ceea ce privește perspectivele traiectoriei mele științifice, obiectivul meu este de a dezvolta direcțiile de cercetare curente derulate de grupul de cercetare din care fac parte precum și de a introduce noi teme de cercetare. Sunt interesată să particip la competiții de granturi atât naționale cât și internaționale, cu scopul de a obține finanțare pentru proiectele de cercetare. În același timp, obiectivul meu este de a disemina rezultatele cercetării prin publicarea de articole științifice în reviste internaționale de prestigiu și prezentarea lor la conferințe științifice naționale și internaționale. Sunt interesată să mențin și să încurajez eforturile de colaborare continue cu colegii din cadrul Facultății de Farmacie, precum și să cultiv colaborările externe. Mai mult, obiectivul meu este de a promova noi parteneriate cu colegii din cadrul UMFVBT, precum și cu alte instituții academice și organizații de cercetare naționale și internaționale. În plus, încerc să stabilesc relații de colaborare cu companiile farmaceutice locale. Nu în ultimul rând, obiectivul meu este să implic un grup divers de studenți, din programele de master și doctorat, care sunt interesați de cercetare. Aspir să colaborez cu tineri care au o înclinație puternică către activități științifice, participând în același timp activ la explorarea continuă a progreselor tehnologice.

Secțiunea finală a tezei de abilitare este dedicată referințelor care au servit drept fundament pentru elaborarea prezentei teze, împreună cu lista principalelor publicații științifice.