



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș
Timișoara Facultatea de Farmacie
Disciplina de Tehnologie Farmaceutică

MEMORIU ȘTIINȚIFIC ASUPRA TEZEI DE DOCTORAT
PLANT-DERIVED COMPOUNDS IN SKIN PATHOLOGY:
INSIGHTS INTO PHOTODERMATITIS AND SKIN
CANCER THERAPY

Doctorand: Asist. univ. farm. Grosu Cristina-Daniela (căs.
Dumitrescu)

Coordonator: Prof. univ. dr. habil. farm. Vlaia Lavinia Lia

Motivarea cercetării

Fitofotodermatita indusă de plantele fototoxice reprezintă o intersecție fascinantă între botanică, dermatologie și sănătatea mediului, cu implicații mai largi atât pentru practica clinică, cât și pentru conștientizarea publicului. Continuarea investigării complexității fototoxicității induse de plante prin cercetare interdisciplinară poate deschide calea pentru abordări inovatoare pentru prevenirea, diagnosticarea și tratamentul acestei afecțiuni dermatologice.

Progresele recente în înțelegerea fitofotodermatitei, o afecțiune cauzată de plantele fototoxice, oferă o perspectivă mai nuanțată asupra funcției duale a substanțelor naturale în sănătatea pielii. Atunci când sunt expuse la lumina UVA cu undă lungă, substanțele fototoxice precum psoralenii, o clasă de furocumarine prezente în plante precum citricele, păstârnacul și țelina, pot crea legături încrucișate ale ADN-ului, leziuni celulare oxidative și reacții inflamatorii cutanate precum eritem, vezicule și hiperpigmentare persistentă. Totuși, fotoreactivitatea acestor compuși a fost utilizată și terapeutic, în special în terapia PUVA (psoralen + UVA), care tratează vitiligo, psoriazis și limfomul cutanat cu celule T prin administrarea atentă a psoralenului și apoi



expunerea pacientului la UVA. În plus, un număr mare de substanțe chimice produse din plante care au potențialul de a fi fototoxice au, de asemenea, calități anticancerigene sau chimiopreventive, în special când vine vorba de cancerul de piele.

Prin urmare, cercetările asupra compușilor vegetali fototoxici nu numai că scot la iveală procesele care cauzează leziuni ale pielii, dar sugerează și că acești compuși naturali pot avea valoare terapeutică. Acestea evidențiază modul în care substanțele chimice fototoxice, atunci când sunt aplicate cu atenție, pot fi utilizate atât ca tratamente eficiente, cât și ca instrumente de diagnostic în dermatologie și oncologie, evidențiind echilibrul delicat dintre toxicitate și beneficii.

Cu frecvența sa tot mai mare și limitările continue ale tratamentului, inclusiv toxicitatea și rezistența terapeutică, melanomul cutanat reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel global. Datorită caracteristicilor lor antiproliferative și pro-apoptotice cunoscute, flavonoidele precum fisetina, miricetina și rutin sunt opțiuni potențiale pentru abordări alternative de tratament.

Motivarea acestei cercetări se sprijină pe:

- potențialul biomedical crescut al flavonoidelor, fisetina, miricetina și rutin;
- necesitatea identificării de noi adjuvanți naturali în terapia melanomului;
- lipsa datelor experimentale directe a combinațiilor de principii naturale asupra liniilor celulare de melanom și asupra efectelor comparative;
- oportunitatea dezvoltării unor produse inovatoare, sustenabile și sigure, cu aplicabilitate imediată în domeniul farmaceutic;
- introducerea unor metode moderne de screening biologic și biosecuritate, care conferă un caracter de noutate și originalitate lucrării.

Astfel, cercetarea de față răspunde unei nevoi științifice reale și actuale, contribuind atât la avansarea cunoașterii fundamentale, cât și la crearea unor premise practice pentru valorificarea compușilor naturali de origine vegetală ca resursă importantă cu impact în medicina modernă și în industria dermato-cosmetică.

Lista publicațiilor științifice care fac parte integrantă din teza de doctorat

Datele prezentate în teza de doctorat, au făcut obiectul a trei articole științifice, cu doctoranda prim autor, din care 2 articole indexate ISI, cu factor de impact cumulat de 4.7, publicate în jurnalele Life (MDPI) și Farmacia (România), respectiv un articol indexat BDI, publicat în jurnalul Medicine in evolution (România).

1. **Grosu Dumitrescu C**, Jijie AR, Manea HC, Moacă EA, Iftode A, Minda D, Chioibaș R, Dehelean CA, Vlad CS. New Insights Concerning Phytophotodermatitis Induced by Phototoxic Plants. Life (Basel). 2024 Aug 16;14(8):1019. Erratum in: Life (Basel). 2025 Feb 21;15(3):337. (IF=3.4)
2. **Grosu (Dumitrescu) C**, Boța M, Bonțe D, Toma C, Smeu A, Vlaia L, Boru C. Myricetin-fisetin combinatorial treatment as a potential strategy for cutaneous melanoma – An in vitro study. FARMACIA. 2025; 73(2):477-485. (IF=1.3)
3. **Grosu (Dumitrescu) C**, Neagu M, Smeu A, Cristea A-M, Boia E, Morariu Briciu D-M, Vlaia L. The Association Between Fisetin and Rutin Triggers an Enhanced Cytotoxicity in A431 and A375 Skin Cancer Cells. Medicine in evolution. 2025; 31(1):97-105.

Aprecierea conducătorului de doctorat
în ceea ce privește datele științifice din teza coordonată

Teza de doctorat explorează aspecte inovative în domeniul farmacologiei experimentale și biologiei celulare, având ca obiect de studiu flavonoidele, fisetina (FIS), miricetina (MYR) și rutin (RUT), investigate ca fitocompuși bioactivi cu potențial antitumoral și cu posibile aplicații dermato-cosmetice.

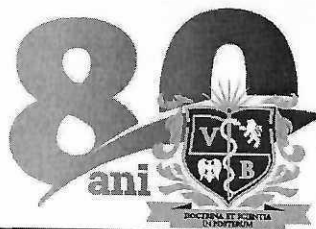
Contribuțiile personale ale doctorandei expun o examinare *in vitro* detaliată a FIS, MYR și RUT asupra comportamentului celular al cancerului de piele.

Primul studiu a evaluat efectele individuale și combinate ale MYR și FIS asupra liniei celulare de melanom murin (B164A5), precum și asupra celulelor epidermice murine normale (JB6 Cl 41-5a), cu scopul de a determina dacă combinația lor oferă o activitate anticancerigenă sporită, cu selectivitate față de celulele maligne.

În plus, al doilea studiu *in vitro* a investigat dacă combinarea FIS și RUT produce efecte citotoxice mai mari împotriva celulelor canceroase ale pielii umane (carcinom epidermoid – celule A431 și melanom malign - celule A375) comparativ cu fiecare compus utilizat separat.

Celulele sănătoase și canceroase au fost tratate timp de 24 de ore cu concentrații variabile de FIS, RUT, MYR și combinații ale acestora. Viabilitatea celulară a fost măsurată utilizând testul MTT, în timp ce modificările morfologice au fost observate microscopic. Alterările nucleilor și mitocondriilor au fost examinate utilizând metodele Hoechst și MitoTracker.

Importanța cercetării este subliniată de articolele publicate din teză, cu doctoranda prim-autor, având un factor de impact cumulat de 4.7.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Lucrarea de doctorat demonstrează, prin contribuțiile personale prezentate, că o combinație de FIS și RUT sau FIS și MYR poate fi o opțiune de tratament promițătoare pentru cancerul de piele, oferind o eficacitate crescută în comparație cu monoterapia.

Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare, axate pe elucidarea proceselor moleculare care stau la baza impactului observat, confirmarea eficacității în sisteme de modele 3D din ce în ce mai complexe și investigarea metodelor de nanoformulare pentru a crește eficacitatea și livrarea rezultatelor.

Prin urmare, cercetările din cadrul tezei au un important potențial de continuare în cadrul unor studii post-doctorale.

Doctorand: Asist. univ. farm. Grosu Cristina-Daniela (căs. Dumitrescu)

Coordonator: Prof. univ. dr. habil. farm. Vlaia Lavinia Lia