

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

privind teza de doctorat intitulată

CERCETĂRI EXPERIMENTALE FARMACO-TOXICOLOGICE PE COMPUȘI CU ACTIVITATE STIMULATOARE CARDIACĂ

Doctorand: Briciu C. Diana-Maria

Coordonator științific: Prof. univ. dr. Victor Dumitrașcu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

1. Motivația cercetării

Teza de doctorat intitulată „*Cercetări experimentale farmaco-toxicologice pe compuși cu activitate stimulatorie cardiacă*” abordează o tematică actuală, situată la intersecția farmacologiei cardiovasculare, toxicologiei experimentale, farmacognoziei și cercetării oncologice translaționale. Motivația cercetării pornește de la importanța majoră a bolilor cardiovasculare ca problemă de sănătate publică și de la necesitatea identificării unor compuși bioactivi capabili să moduleze mecanisme implicate în protecția cardiacă, precum stresul oxidativ, inflamația, disfuncția endotelială, homeostazia mitocondrială și procesele de moarte celulară programată.

Teza de doctorat valorifică interesul actual pentru produsele naturale și fitocompuși, dar într-o manieră critică și modernă, depășind ideea simplificatoare conform căreia originea naturală ar garanta implicit siguranța. Extractele vegetale sunt matrici complexe, cu variabilitate chimică și biologică, iar integrarea lor într-un cadru biomedical riguros impune evaluarea concomitentă a bioactivității și a biosiguranței. Din această perspectivă, includerea extractului de *Galium verum* este justificată prin datele de literatură privind potențialul antioxidant, antiinflamator și cardioprotector al speciei, dar și prin necesitatea completării acestor date cu rezultate experimentale obținute pe modele complementare in vitro și in ovo.

O a doua direcție motivațională este reprezentată de reorientarea medicamentoasă, strategie de cercetare cu relevanță crescută în oncologie, deoarece permite explorarea unor indicații noi pentru medicamente cu profil farmacologic deja cunoscut. În acest context, digoxinul, medicament

consacrat în patologia cardiovasculară, a fost investigat din perspectiva potențialului anticanceros asupra melanomului cutanat. Alegerea acestei direcții este susținută de necesitatea identificării unor opțiuni terapeutice complementare pentru tumori agresive, caracterizate prin rezistență terapeutică și recurență, precum și de plauzibilitatea mecanistică a interferenței digoxinului cu procese de proliferare, supraviețuire celulară, funcție mitocondrială și apoptoză.

Motivația generală a tezei este, așadar, dublă: pe de o parte, fundamentarea mecanistică și translațională a cardioprotecției mediate de plante medicinale și fitocompuși; pe de altă parte, validarea preclinică a unor direcții experimentale care corelează bioactivitatea cu siguranța. Prin reunirea acestor perspective, teza propune un cadru coerent în care compușii naturali și medicamentele reorientate sunt analizate nu doar prin prisma efectului biologic, ci și prin criterii de tolerabilitate, plauzibilitate mecanistică și potențial de translare către cercetări ulterioare.

2. Structura tezei de doctorat

Teza este structurată logic, într-o parte teoretică și o parte specială, la care se adaugă concluziile finale, contribuțiile personale, referințele bibliografice și articolele publicate în extenso. Structura generală răspunde obiectivelor cercetării și permite trecerea graduală de la fundamentarea conceptuală la demonstrarea experimentală și interpretarea rezultatelor.

Partea teoretică, intitulată „*Stadiul actual al cunoașterii*”, cuprinde patru capitole. Primul capitol tratează produsele naturale și reorientarea medicamentoasă, prezentând rolul plantelor medicinale în medicina modernă, raportul dintre tradiție și dovezi, precum și conceptul de repurposing, cu avantajele și limitele sale. Capitolul al doilea prezintă sursele de compuși cu potențial cardiostimulativ, comparând produsele naturale cu compușii de sinteză și detaliind rolul *Galium verum* ca resursă biologică, produsele naturale ca rezervoare de compuși cardiostimulatori, clasele de compuși cu activitate stimulatorie cardiacă, interacțiunile plantă-medicament și conceptul de biosiguranță. Capitolul al treilea abordează rațiunea administrării digoxinului în melanom, în cadrul paradigmei de reorientare medicamentoasă, iar capitolul al patrulea integrează interacțiunile dintre plante și medicamente în cardiologie și oncologie, cu accent pe legătura dintre mecanismele cardiace și oncologice.

Partea specială, intitulată „*Contribuții personale*”, debutează cu prezentarea motivației, scopului și obiectivelor cercetării. Scopul general constă în fundamentarea și evaluarea, într-un cadru integrat, a potențialului bioactiv al produselor naturale/fitocompușilor și al reorientării

medicamentoase, prin analiza mecanistică a cardioprotecției, evaluarea biosiguranței unui extract vegetal și investigarea activității anticanceroase a digoxinului în melanom cutanat. Obiectivele specifice vizează sistematizarea datelor privind plantele cardioprotectoare, formularea unui parcurs translațional, evaluarea extractului de *Galium verum* pe modele in vitro și in ovo și testarea digoxinului pe linia celulară A375.

Primul studiu de cercetare, „*Plante medicinale și fitocompuși în protecția cardiacă*”, are caracter de sinteză critică și integrează date privind mecanismele cardioprotectoare ale compușilor bioactivi derivați din plante. Studiul evidențiază rolul flavonoidelor, acizilor fenolici, compușilor organosulfurați, terpenoidelor și secoiridoizilor în modularea stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale, instabilității mitocondriale și apoptozei. Sunt discutate plante cu profil cardioprotector relevant, precum *Crataegus monogyna*, *Allium sativum*, *Olea europaea*, *Ginkgo biloba*, *Leonurus cardiaca*, *Melissa officinalis*, *Curcuma longa* și *Zingiber officinale*. O contribuție importantă a acestui studiu constă în formularea unei direcții translaționale care subliniază nevoia de standardizare a extractelor, evaluare PK/PD, studii de biodisponibilitate, biomarkeri de răspuns, validare clinică și monitorizarea siguranței, inclusiv a interacțiunilor plantă-medicament.

Al doilea studiu de cercetare, „*Evaluarea profilului de biosiguranță al extractului de Galium verum in vitro pe cardiomiocite și in ovo pe membrana corioalantoidă*”, reprezintă componenta experimentală dedicată unui extract vegetal cu relevanță cardiovasculară. Extractul etanolic de *Galium verum* a fost testat pe linia celulară H9C2(2-1), utilizând evaluări de viabilitate, confluență, număr celular, morfologie și imunofluorescență pentru nucleu și F-actină. Rezultatele au indicat creșterea semnificativă a viabilității celulare după 24 de ore, fără modificări morfologice sugestive pentru citotoxicitate severă și fără semne relevante de apoptoză. Modelul in ovo HET-CAM/CAM a permis evaluarea potențialului iritativ și a răspunsului vascular, iar extractul a prezentat un potențial iritativ redus-moderat și un efect protector asupra plexului vascular în condiții de agresiune indusă de SDS, prin atenuarea hemoragiei, lizei și coagulării vasculare.

Al treilea studiu de cercetare, „*Activitatea anticanceroasă a digoxinului pe melanomul cutanat: o abordare de reorientare medicamentoasă*”, investighează efectele digoxinului asupra celulelor de melanom malign A375. Prin evaluarea viabilității celulare, a morfologiei, confluenței, modificărilor mitocondriale și nucleare și prin colorare diferențială AO/PI, studiul a demonstrat o scădere dependentă de concentrație a viabilității celulare și modificări compatibile cu inițierea

morții celulare programate. Rezultatele susțin ipoteza că digoxinul poate exercita efecte citotoxice/antiproliferative în melanom și poate constitui un candidat sau adjuvant de interes în cercetări ulterioare de reorientare medicamentoasă.

Concluziile finale și contribuțiile personale integrează cele trei direcții într-o logică unitară: bioactivitate demonstrată, biosiguranță evaluată și interpretare cu relevanță translațională. Originalitatea tezei derivă din abordarea integrată a cardioprotecției mediate de plante/fitochimicale, a biosiguranței unui extract vegetal și a reorientării oncologice a unui medicament cardiovascular, într-un cadru comun bioactivitate-siguranță-translare.

3. Lista publicațiilor științifice

Cercetarea doctorală s-a materializat prin publicarea a trei articole științifice incluse în teză, toate cotate ISI, dintre care două indexate în PubMed, cu factor de impact cumulat de 7,5. Aceste publicații susțin vizibilitatea științifică a rezultatelor obținute și confirmă integrarea cercetării doctorale în circuitul academic internațional.

1. **Morariu-Briciu DM**, Jijie AR, Bolintineanu SL, Pah AM, Chiriac SD, Chevereșan A, Dumitrașcu V, Prodan-Bărbulescu C, Jipa R. *Medicinal Plants and Phytochemicals in Cardioprotection – Mechanistic Pathways and Translational Roadmap*. Life-Basel (2026), 16, 175. <https://doi.org/10.3390/life16010175>, (F.I. = 3.4).
2. **Morariu-Briciu DM**, Bolintineanu SL, Rata A, Semenescu AD, Anton A, Jijie R, Kis A, Hrubaru I, Heghes A. *Assessment of the biosafety profile of Galium verum in vitro on myoblasts and in ovo on chorioallantoic membrane*. World J Cardiol. (2025), 17(2), 102310. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i2.102310>, (F.I. = 2.8).
3. Dahma R, Motoc M, Dumitrel SI, Haj-Ali D, **Morariu-Briciu DM***, Bonțe D. *Digoxin exhibits anticancer activity in A375 and RPMI-7951 cutaneous melanoma cells: a drug repurposing approach*. Farmacia (2025), 73(5), 1306-1316. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.5.23> (F.I. = 1.3).

4. Aprecierea tezei din punctul de vedere al conducătorului de doctorat

În calitate de conducător științific, apreciez că teza de doctorat elaborată de doctoranda Briciu C. Diana-Maria reprezintă o lucrare valoroasă, coerentă și bine fundamentată științific, care

abordează o tematică actuală și relevantă pentru farmacologie, toxicologie experimentală, cardioprotecție și cercetarea oncologică translațională. Lucrarea se remarcă prin modul în care reunește, într-un cadru logic și riguros, două direcții moderne de cercetare: valorificarea produselor naturale și a fitocompușilor, respectiv reorientarea medicamentoasă a unui medicament cardiovascular consacrat către o posibilă aplicație oncologică.

Partea teoretică demonstrează o bună capacitate de documentare, selecție critică și integrare a datelor din literatura de specialitate. Doctoranda a reușit să construiască un cadru conceptual solid, în care sunt analizate atât potențialul produselor naturale în cardioprotecție, cât și limitele translaționale care trebuie depășite pentru valorificarea lor clinică. Sunt apreciable, de asemenea, discuțiile privind biosiguranța, interacțiunile plantă-medicament și necesitatea standardizării extractelor vegetale, aspecte esențiale pentru o abordare farmacologică responsabilă.

Partea specială confirmă capacitatea doctorandei de a formula ipoteze de lucru pertinente, de a utiliza modele experimentale complementare și de a interpreta rezultatele într-o manieră integrată. Studiul privind *Galium verum* aduce date utile referitoare la citocompatibilitatea extractului și la comportamentul acestuia într-un model vascular in ovo, susținând caracterul original al cercetării. Studiul privind digoxinul în melanom se înscrie într-o direcție actuală de cercetare, aceea a reorientării medicamentoase, și oferă date preclinice promițătoare privind activitatea citotoxică asupra celulelor A375, cu modificări compatibile cu moartea celulară programată.

Consider că valoarea tezei este consolidată de materializarea rezultatelor în trei publicații științifice incluse în teză, publicate în reviste cotate ISI, cu factor de impact cumulat 7,5. Acest aspect reflectă calitatea cercetării, capacitatea de diseminare a rezultatelor și integrarea activității doctorale în circuitul științific internațional. De asemenea, teza demonstrează maturitate științifică prin abordarea echilibrată a raportului dintre bioactivitate și siguranță, evitând concluziile excesive și subliniind necesitatea validării ulterioare.

Ca direcții de continuare, lucrarea ar putea fi dezvoltată prin aprofundarea mecanismelor moleculare implicate în efectele extractului de *Galium verum* asupra cardiomiocitelor și asupra rețelei vasculare CAM, inclusiv prin analiza unor biomarkeri de stres oxidativ, inflamație și apoptoză. De asemenea, cercetarea privind digoxinul ar putea fi continuată prin extinderea experimentelor pe linii celulare melanomatoase suplimentare și pe modele celulare sănătoase,

pentru a aprecia selectivitatea efectului și profilul de siguranță, precum și prin validare în modele experimentale mai complexe.

În ansamblu, apreciez că teza de doctorat îndeplinește standardele științifice și academice necesare, are caracter original, este susținută de rezultate publicate și aduce contribuții relevante în domeniul cercetării farmaco-toxicologice. Prin calitatea documentării, consistența experimentală și interpretarea translațională a rezultatelor, doctoranda Briciu C. Diana-Maria demonstrează competențe solide de cercetare și capacitatea de a contribui la dezvoltarea domeniului. În consecință, exprim o apreciere favorabilă asupra tezei și consider că aceasta poate fi susținută public în vederea acordării titlului de doctor.

Conducător științific,

Prof. univ. dr. Victor Dumitrașcu



Doctorand,

Briciu C. Diana-Maria

