

Variabilitatea răspunsului farmacologic în experiment non clinic

Prof. dr. SIMONA NEGREȘ

Rezumat

Teza de abilitare intitulată “*Variabilitatea răspunsului farmacologic în experiment non clinic*” este alcătuită din trei secțiuni, conform recomandărilor CNATDCU și a legislației naționale.

În lucrare sunt cuprinse realizările obținute în activitatea profesională, academică și de cercetare, după obținerea titlului de Doctor în Științe Medicale, specializarea Farmacie, în anul 2004.

În prima secțiune sunt prezentate cercetările de farmacologie experimentală pe care le-am desfășurat în cadrul disciplinei de Farmacologie și Farmacie clinică a Facultății de Farmacie, București, în strânsă colaborare cu alte discipline din facultate sau cu alte instituții (INDCF, București, UASMV București, Facultatea de Biologie, București).

Direcțiile de cercetare abordate pe parcursul desfășurării activității mele academice, au fost:

❖ Studii non clinice privind variabilitatea răspunsului farmacologic al tipurilor psihoneuroendocrine opioid “O”, adrenergic “A” și intermediar (normal) “N”, care au fost desfășurate pe o perioadă de 10 ani în cadrul realizării tezei de doctorat. Ulterior, am extins aceste cercetări, colaborând cu colectivul disciplinei de Biochimie, pentru determinarea concentrațiilor unor neuromediatorii cerebrali pentru animalele incluse în tipurile comportamentale opioid “O”, adrenergic “A”, în condiții bazale și de stres.

❖ Un al doilea obiectiv, a fost extinderea activităților de cercetare în domeniul durerii neuropate.

În acest scop, am investigat variabilitatea răspunsului farmacologic după administrarea substanțelor active cu mecanisme diferite de acțiune în durerea neuropată, indusă prin administrarea chimioterapicelor antitumorale la șobolan (vincristină și paclitaxel), dar și în durerea neuropată indusă de diabetul aloxanic. Astfel, au fost testate singure sau în asocieri următoarele substanțe:

- analgezice opioide: dextrometorfan, tramadol;
- compuși activi pe transmisia GABA-ergică: etifoxina, gabapentin;
- antidepressive triciclice: amitriptilina;
- antiparkinsoniene inhibitoare selective MAOB: selegilina;
- substanțe utilizate în boala Alzheimer: memantina;
- blocante ale canalelor de calciu: nimodipina;
- compuși cu efect antioxidant: acid alfa lipoic;
- substanțe cu mecanism complex, inhibitor al recaptării catecolaminelor cerebrale

dar și antagonist glutamat-ergic: nefopam.

În cadrul acestor cercetări am creat modele farmacologice experimentale care ne-au permis investigarea răspunsului la medicamente în neuropatia indusă la animale de laborator prin administrarea de citostatice (vincristină și paclitaxel) sau de aloxan.

❖ O altă direcție de cercetare a fost screeningul farmacologic și toxicologic pentru determinarea parametrilor farmacodinamici de interes (locul acțiunii, latența efectului, durata acțiunii) și a toxicității acute (exprimată prin DL50) pentru substanțe organice nou sintetizate sau pentru principii active extrase din produse vegetale. Pentru realizarea acestor cercetări, am colaborat cu membrii disciplinelor de Chimie organică, Chimie farmaceutică și Botanică farmaceutică, realizând teste pe compuși din clasele: benzamide și dibenz [b, e] oxepine (testarea efectului antidepressiv); tiosemicarbazide și acizi grași extrași din *Echium vulgare* (testarea efectului analgezic și antiinflamator), derivați de tiouree (testarea efectului analgezic și antiinflamator); prodroguri hibride formate între AINS clasice și derivați prostaglandinici (testarea efectului analgezic și antiinflamator, alături de investigarea reacțiilor adverse la nivelul tubului digestiv), identificarea și determinarea toxicității unor alcaloizi (senecionină) etc.

❖ O prioritate în domeniul cercetărilor de farmacologie experimentală pe care le-am desfășurat, a fost și testarea activității unor compuși nou sintetizați din clasa beta feniletilamină cu potențial efect agonist asupra receptorilor beta3 adrenergici și a unor combinații complexe ale oxovanadiului (IV) cu liganzi naturali, în dereglările metabolismului glucidic și lipidic. În cadrul cercetărilor întreprinse pe această temă am identificat doza de aloxan care produce un răspuns optim atât în ceea ce privește procentul de animale din colectivitate la care se instalează diabetul aloxanic, cât și rata de supraviețuire a animalelor diabetice, fără administrare suplimentară de

insulină. Ulterior modelul experimental a servit la investigarea acțiunii antidiabetice a compușilor nou sintetizați.

Screeningul farmacologic a fost extins în cadrul a două proiecte de cercetare pentru decelarea efectelor noilor entități chimice asupra activității mușchilor netezi vasculari și asupra mușchiului uterin.

❖ Un alt obiectiv al cercetării a vizat decelarea activității compușilor de sinteză sau a principiilor active extrase din produse vegetale asupra sistemului nervos central. În cadrul acestor cercetări am creat un model experimental pentru inducerea depresiei cu rezerpină la șoarece, plecând de la ideea că depresia ca și fenomen este foarte greu de cuantificat la animalele de laborator, în absența scalelor verbale.

Toate cercetările non clinice au fost desfășurate cu respectarea Directivei: 86/609/EEC din 24 Noiembrie 1986 privind protecția animalelor folosite în scopuri științifice experimentale.

❖ Rezultatele cercetărilor întreprinse în perioada 2004-2015 s-au concretizat în publicarea a 47 de articole (23 în reviste ISI, 21 în reviste BDI, 3 în reviste recunoscute CNCSIS) și prin 40 de comunicări la manifestări științifice naționale și internaționale.

❖ Experiența în activitatea de cercetare este evidențiată și prin participarea mea în 18 proiecte de cercetare, câștigate prin competiție: 1 proiect în calitate de director, 3 proiecte în calitate de responsabil științific din partea UMF "Carol Davila", București, 14 proiecte în calitate de membru al echipei de cercetare.

Partea a doua a tezei de abilitare include o scurtă trecere în revistă a parcursului meu didactic, începând cu anul 1994, când am devenit prin concurs preparator universitar la Disciplina de Farmacologie. Ulterior, am ocupat prin concurs funcțiile de asistent universitar, șef de lucrări, conferențiar și profesor universitar (1 octombrie, 2014). Activitățile mele didactice au constat în susținerea de lucrări practice și cursuri pentru studenții Facultății de Farmacie din anii: III, IV și V și pentru rezidenții în specialitatea Farmacie clinică. Activitatea academică s-a materializat prin publicarea de cărți (dintre care 4 ca autor principal).

Ultimul capitol include planul de dezvoltare al carierei academice, profesionale și de cercetare științifică.

Cercetarea experimentală se va axa pe dezvoltarea temelor de cercetare abordate anterior, iar pentru viitor îmi propun orientarea activității și spre alte arii terapeutice cu o acoperire farmacologică restrânsă.

În cadrul activității didactice voi contribui în strânsă legătură cu membrii disciplinei de Farmacologie și Farmacie clinică la elaborarea materialelor didactice necesare studenților și rezidenților.

În domeniul profesional îmi voi continua și diversifica activitatea de formare și perfecționare continuă a farmaciștilor care sunt încadrați în farmaciile cu circuit deschis și în farmaciile de spital și voi contribui la dezvoltarea secției de Farmacie clinică din cadrul SSFR, filiala București.