

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
București
Facultatea de Medicină
Disciplina Farmacologie și Farmacoterapie**

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**CERCETĂRI EXPERIMENTALE NON-CLINICE
PRIVIND POSIBILE EFECTE ANALGEZICE ALE
MEDICAMENTELOR ANTICANCEROASE**

**Conducător științific
Prof. Univ. Dr. Ion FULGA**

**Doctorand
Smaranda STOLERU**

**BUCUREȘTI
2016**

Cuprins

Introducere și date de literatură.....	5
Scopul lucrării și obiective	7
Rezultate	8
Evaluarea efectului analgezic al diferitelor clase de chimioterapice anticanceroase.....	10
Anticanceroase care afectează ADN-ul preformat.....	10
Antimetaboliții	10
Alcaloizi din vinca	13
Taxani	14
Evaluarea influenței docetaxelului și a paclitaxelului asupra capacității de învățare și memorizare în testul labirintului în Y la șobolan	16
Concluzii generale	19
Contribuții personale	22
Bibliografie selectivă.....	23

Cuprinsul tezei

Introducere	Error! Bookmark not defined.
Partea generală	Error! Bookmark not defined.
1. Durerea: simptom cardinal în patologie.....	Error! Bookmark not defined.
1.1. Definirea și clasificarea durerii	Error! Bookmark not defined.
1.2. Evaluarea durerii	Error! Bookmark not defined.
1.3. Mecanisme de producere a durerii	Error! Bookmark not defined.
1.4. Căile de conducere ale sensibilității dureroase	Error! Bookmark not defined.
1.5. Durerea în cancer	Error! Bookmark not defined.
1.5.1. Mecanismele fiziopatologice ale durerii în cancer.....	Error! Bookmark not defined.
1.5.2. Etiologia sindroamelor dureroase în cancer.....	Error! Bookmark not defined.
1.5.3. Durerea asociată tratamentului anticanceros.....	Error! Bookmark not defined.
1.5.4. Evaluarea durerii în cancer.....	Error! Bookmark not defined.
2. Mecanisme de modulare a durerii	Error! Bookmark not defined.
2.1. Opioid. Analgezia produsă prin intermediul sistemului opioid	Error! Bookmark not defined.
2.1.1. Mecanism de acțiune.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.2. Efecte adverse	Error! Bookmark not defined.
2.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)	Error! Bookmark not defined.
2.2.1. Mecanismul de acțiune.....	Error! Bookmark not defined.

2.2.2. Farmacocinetica	Error! Bookmark not defined.
2.2.3. Efecte adverse	Error! Bookmark not defined.
2.3. Analgezia produsă prin tratament farmacologic	Error! Bookmark not defined.
2.4. Analgezia produsă prin tratamente intervenționale. Stimularea electrică	Error! Bookmark not defined.
3. Medicamentele anticanceroase	Error! Bookmark not defined.
3.1. Mecanisme principale de acțiune ale substanțelor anti-canceroase:	Error! Bookmark not defined.
3.2. Clasificarea medicamentelor anticanceroase	Error! Bookmark not defined.
3.2.1. Anticanceroase care afectează ADN-ul preformat	Error! Bookmark not defined.
3.2.2. Antimetaboliți	Error! Bookmark not defined.
3.2.3. Toxice ale fusului	Error! Bookmark not defined.
Partea specială	Error! Bookmark not defined.
1. Ipoteza de lucru. Scopul lucrării și obiective.	Error! Bookmark not defined.
2. Material și metodă	Error! Bookmark not defined.
2.1. Animale	Error! Bookmark not defined.
2.2. Substanțe	Error! Bookmark not defined.
2.3. Aparatură	Error! Bookmark not defined.
2.4. Parametri	Error! Bookmark not defined.
2.5. Prelucrarea rezultatelor	Error! Bookmark not defined.
3. Evaluarea efectului analgezic al diferitelor clase de chimioterapice anticanceroase	10
3.1. Anticanceroase care afectează ADN-ul preformat	Error! Bookmark not defined.
3.1.1. Evaluarea efectului analgezic al cisplatinei în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.
3.1.2. Evaluarea efectului analgezic al oxaliplatinei în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.
3.1.3. Evaluarea efectului analgezic al cisplatinei în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.1.4. Evaluarea efectului analgezic al oxaliplatinei în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.1.5. Discuții de etapă	Error! Bookmark not defined.
3.1.6. Concluzii de etapă	Error! Bookmark not defined.
3.2. Antimetaboliții	Error! Bookmark not defined.
3.2.1. Evaluarea efectului analgezic al 5-fluorouracilului în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.
3.2.2. Evaluarea efectului analgezic al metotrexatului în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.
3.2.3. Evaluarea efectului analgezic al 5-fluorouracilului în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.2.4. Evaluarea efectului analgezic al metotrexatului în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.2.5. Discuții de etapă	Error! Bookmark not defined.
3.2.6. Concluzii de etapă	Error! Bookmark not defined.
3.3. Alcaloizi din vinca	Error! Bookmark not defined.
3.3.1. Evaluarea efectului analgezic al vincristinei în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.
3.3.2. Evaluarea efectului analgezic al vinblastinei în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.
3.3.3. Evaluarea efectului analgezic al vincristinei în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.3.4. Evaluarea efectului analgezic al vinblastinei în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.3.5. Discuții de etapă	Error! Bookmark not defined.
3.3.6. Concluzii de etapă	Error! Bookmark not defined.
3.4. Taxani	Error! Bookmark not defined.
3.4.1. Evaluarea efectului analgezic al docetaxelului în testul torsiunilor.	Error! Bookmark not defined.

3.4.2. Evaluarea efectului analgezic al paclitaxelului în testul torsiunilor.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.3. Evaluarea efectului analgezic al docetaxelului în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.4.4. Evaluarea efectului analgezic al paclitaxelului în testul plăcii încălzite.	Error! Bookmark not defined.
3.4.5. Discuții de etapă.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.6. Concluzii de etapă.....	Error! Bookmark not defined.
3.5. Evaluarea influenței docetaxelului și a paclitaxelului asupra capacității de învățare și memorizare în testul labirintului în Y la șobolan.	Error! Bookmark not defined.
3.5.1. Evaluarea influenței propilenglicolului asupra capacității de învățare și memorizare în testul labirintului în Y la șobolan.	Error! Bookmark not defined.
3.5.2. Evaluarea influenței docetaxelului asupra capacității de învățare și memorizare în testul labirintului în Y la șobolan..	Error! Bookmark not defined.
3.5.3. Evaluarea influenței paclitaxelului asupra capacității de învățare și memorizare în testul labirintului în Y la șobolan..	Error! Bookmark not defined.
3.5.4. Discuții de etapă.....	Error! Bookmark not defined.
3.5.5. Concluzii de etapă.....	Error! Bookmark not defined.
4. Discuții generale.....	Error! Bookmark not defined.
5. Concluzii generale.....	Error! Bookmark not defined.
6. Contribuții personale.....	Error! Bookmark not defined.
Bibliografie	Error! Bookmark not defined.

Introducere și date de literatură

Durerea este o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, produsă de o leziune tisulară reală sau potențială, sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune (O.C. Mungiu, *Tratat de algeziologie*). Medicamentele analgezice sunt substanțe capabile să diminueze, până la dispariție, senzația de durere.

Printre parametrii de evaluare a eficacității clinice a medicamentelor anticanceroase figurează și durerea și că unele medicamente anticanceroase pot avea și efect analgezic independent de scăderea intensității durerii prin scăderea dimensiunilor tumorale, fapt deja dovedit experimental în cazul gemcitabinei. (C. Fulga, *The analgesic effect of gemcitabine in mice*. *Rom J Intern Med*. 2006;44(3):335-50).

Combaterea durerii ar trebui să înceapă în momentul identificării și caracterizării acesteia, fără a aștepta diagnosticul final sau o stabilire exactă a etiologiei. Tradițional, se consideră că durerea este un simptom ce are doar rolul de a ghida procesul diagnostic și tratamentul. Deseori se crede că tratarea durerii ar putea masca diagnosticul. Se cunoaște însă faptul că durerea netratată are consecințe patofiziologice, psihosociale și emoționale. Cronicizarea durerii duce la modificări ale sistemului nervos care pot crește intensitatea durerii și pot diminua efectele tratamentului, ajungându-se până la sindroame dureroase iatrogene ireversibile.

Sunt descrise două mari grupe de analgezice: analgezice opioide și analgezice nonopioide.

Analgezicele opioide sunt medicamente naturale sau de sinteză, încadrate într-o clasă ai cărei reprezentanți majori sunt opiul și morfina. Opioidele acționează atât la nivelul receptorilor opioizi ai nucleilor cerebrali cât și al celor de la nivelul măduvei spinării pentru a produce analgezia. Aceste medicamente acționează prin intermediul unor receptori numiți receptori opioizi, corespunzător cărora în organism există o serie de substanțe agoniste – enkefaline, endorfine, dinorfine și endomorfine. (Bovill JG, 1997)

Analgezicele non-opioide, medicamente de tip aspirină sau antiinflamatoarele nesteroidiene, sunt substanțe al căror efect apare prin influențarea metabolismului acidului arahidonic cu blocarea ciclooxygenazei și scăderea producerii de prostaglandine.

Ipoteza originală formulată de Vane în lucrarea despre mecanismul de acțiune al AINS, ce a câștigat premiul Nobel, a fost că AINS inhibă producerea de prostanoizi în periferie, prevenind astfel sensibilizarea terminațiilor nervoase ale fibrelor senzitive de către PGE₂ (Vane JR, 1976).

Cercetări recente au ridicat problema studierii și a altor tipuri de analgezice decât analgezicele opioide sau antiinflamatoarelor nesteroidiene, cum ar fi substanțele care interferă sistemul canabinoid endogen sau sistemul NO dependent.

În medicina experimentală, durerea la animalul de experiență este produsă prin stimuli diferiți, cum ar fi stimulul termic sau aplicarea unei presiuni pe țesuturi normale

sau lezate; pentru testarea durerii viscerale sa administrează intraperitoneal substanțe iritante care produc durere prin producerea unor spasme intestinale.

Majoritatea strategiilor terapeutice cuprind o combinație de tratamente farmacologice și non farmacologice, informarea pacientului, familiei, îngrijitorilor în privința planului abordat, evaluarea permanentă a rezultatelor obținute. Una dintre posibilitățile terapeutice este tratamentul oncologic, considerat a fi, în unele cazuri, terapia primară al cărei scop principal constă în reducerea masei tumorale responsabile de durere.

Prezenta lucrare a pornit de la o ipoteză generată de cercetări anterioare efectuate în laboratorul Disciplinei de Farmacologie și Farmacoterapie a Facultății de Medicină de la Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București. Aceste cercetări au arătat că gemcitabina are efect analgezic propriu, de tip nervos-central, produs foarte probabil prin interferarea GMPc.

Scopul lucrării și obiective

Prezenta lucrare a pornit de la o ipoteză generată de cercetări anterioare efectuate în laboratorul Disciplinei de Farmacologie și Farmacoterapie a Facultății de Medicină de la Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București. Aceste cercetări au arătat că gemcitabina are efect analgezic propriu, de tip nervos-central, produs foarte probabil prin interferarea GMPC.

În aceste condiții, ne-am pus problema să studiem dacă și alte medicamente anticanceroase au efect analgezic. Obiectivul nu a fost însă acela de a utiliza medicamentele anticanceroase în scop analgezic. Este binecunoscut că medicamentele anticanceroase prezintă riscuri incompatibile cu utilizarea lor în scop pur analgezic.

Am apreciat însă, că dacă unele medicamente anticanceroase au efect analgezic, prin cercetările pe care le vom efectua vom putea face aprecieri privind mecanismul prin care anticanceroasele au efect analgezic.

Este bine-cunoscut la ora actuală că toate analgezicele disponibile acționează prin două căi, fie prin interferarea sistemului opioid, fie prin interferarea metabolismului acidului arahidonic. Când spunem interferarea metabolismului acidului arahidonic, înțelegem nu numai medicamentele care inhibă formarea prostaglandinelor, respectiv analgezicele de tip aspirină, dar și medicamente care interferează sistemul canabinoid, ținând seama că principalul canabinoid endogen este anandamida, care din punct de vedere clinic este arahidonil-etil-amidă, adică un derivat al acidului arahidonic.

Am apreciat că dacă vom descoperi medicamente anticanceroase care au efect analgezic, este posibil ca acest efect să se producă prin alte căi decât cele descrise mai sus. În aceste condiții, cercetarea efectului analgezic al medicamentelor anticanceroase ar putea genera noi căi de producere a analgeziei și prin aceasta, noi medicamente care să acționeze ca analgezice prin alte mecanisme decât analgezicele disponibile la ora actuală în terapie.

Rezultate

Având în vedere obiectivele enunțate mai sus, cercetarea noastră a investigat posibilul efect analgezic al principalelor grupe farmacodinamice de anticanceroase clasice.

Pentru a putea distinge dacă un eventual efect analgezic constatat este un efect de clasă al respectivei grupe farmacodinamice de anticanceroase sau este un efect datorat unor particularități specifice moleculei studiate și care diferă de mecanismul de acțiune al clasei din care face parte, din fiecare clasă farmacodinamică de anticanceroase au fost studiate câte două medicamente. Dacă ambele medicamente au prezentat efect analgezic, s-a apreciat că respectivul efect este un efect de clasă și că mecanismul prin care aceste medicamente acționează ca anticanceroase ar putea fi implicat și în producerea analgeziei.

Dacă numai unul din cele două medicamente a prezentat efect analgezic, s-a apreciat că analgezia nu este un efect de clasă și că mecanismul prin care aceste medicamente acționează ca anticanceroase nu este implicat în producerea analgeziei.

Grupele farmacodinamice la care s-a studiat efectul analgezic au fost:

- Anticanceroase care afectează ADN-ul preformat
- Antimetaboliți
- Alcaloizi din vinca
- Taxanii.

Toate aceste medicamente au fost studiate din punct de vedere al efectului analgezic prin două teste, respectiv testul torsiunilor și testul plăcii încălzite.

Material și metodă

Testul torsiunilor este un test foarte sensibil, capabil să deceleze efecte analgezice de intensitate foarte mică, dar este în general mai puțin specific. Spre exemplu, testul torsiunilor este pozitiv și pentru medicamente antispastice. Aceasta se datorează faptului că, în acest test, prin administrarea intraperitoneală de acid acetic 0,75%, se produc spasme intestinale și aceste spasme intestinale sunt responsabile de durerea resimțită de animalul de experiență și evaluată de noi. Totuși, există unele analgezice, cum sunt multe analgezice de tip aspirină, care au efect numai în testul torsiunilor, nu și în testul plăcii încălzite.

Testul plăcii încălzite este un test mai puțin sensibil, dar foarte specific. În testul plăcii încălzite, medicamentele antispastice nu au efect pozitiv. În plus de aceasta, testul plăcii încălzite poate pune în evidență o analgezie produsă prin mecanism nervos-central, cum este analgezia produsă de medicamente care interferă sistemul opioid, de tip morfină.

În testul plăcii încălzite, la animalul de experiență plasat pe o placă încălzită la temperatura de 55°C, se evaluează doi parametri, respectiv prima reacție care constă în linsul lăbuței și a doua reacție care constă în saltul de pe placa încălzită.

Se apreciază că primul parametru, linsul, reprezintă pragul sensibilității dureroase, pe când al doilea parametru, saltul, reprezintă gradul de suportabilitate a durerii. Se consideră că după ce și-a lins lăbuța, animalul de experiență sare de pe placa încălzită atunci când percepe durerea resimțită ca fiind periculoasă.

Pentru prelucrarea rezultatelor s-a utilizat programul Microsoft Excel. Aceste rezultate au fost prezentate sub formă de tabele și grafice.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a presupus calcularea mediei, a deviației standard și a semnificației statistice. Datele au fost prelucrate statistic, iar semnificația statistică a rezultatelor a fost cercetată prin testul t Student, considerând semnificative statistic numai diferențele pentru care $p < 0,05$.

Evaluarea efectului analgezic al diferitelor clase de chimioterapice anticanceroase

În prezenta lucrare au fost studiate numai anticanceroasele clasice. Din punct de vedere molecular, aceste anticanceroase acționează, direct sau indirect, asupra aparatului genetic celular.

Anticanceroase care afectează ADN-ul preformat

Derivații de platină sunt utilizați în mod frecvent în chimioterapia sistemică într-o mare varietate de cancere. Au fost dezvoltate și cercetate mai multe tipuri de derivați de platină, dar cel mai frecvent folosiți sunt cisplatina, carboplatina și oxaliplatina. (Roh JL și colab., 2016) (Pavelka M și colab., 2007)

În lucrarea de față au fost evaluate două substanțe aparținând acestei grupe – cisplatina și oxaliplatina.

Cercetările au arătat că numai cisplatina a prezentat un efect analgezic semnificativ statistic în testul torsiunilor și numai la doza mică utilizată, nu și la doza mare. Întrucât date de literatură arată că există analgezice de tip aspirină care au efect analgezic pozitiv numai în testul torsiunilor, am apreciat că efectul analgezic constatat al cisplatinei ar putea fi un efect analgezic real. El este, în orice caz, un efect de mică intensitate, deoarece a fost constatat numai în testul torsiunilor și nu este dependent de doză, deoarece se produce numai la dozele mici.

Întrucât oxaliplatina nu a avut efect analgezic, am apreciat însă că, în nici un caz, analgezia nu este un efect de clasă al compușilor de platină și că mecanismul de acțiune prin care compușii de platină acționează ca anticanceroase nu are consecințe analgezice.

Antimetaboliții

Antimetaboliții sunt substanțe care interferează cu sinteza ADN-ului și a ARN-ului. Majoritatea antimetaboliților acționează mai ales în faza S a ciclului celular, dar pot acționa și asupra fazelor G1 sau G2/M în funcție de mecanismul de acțiune. Antimetaboliții pot fi împărțiți în două clase majore: antifolații (antagoniștii de folat) și analogii de purină și pirimidină. (Peters GJ și colab., 1993) (Fulga, I. *Farmacologie*. Editura Medicală, 2015, Katzung, Bertram G., et al. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Medical, 2012.)

În lucrarea de față au fost evaluate două substanțe aparținând acestei grupe – 5-fluorouracilul și metotrexatul.

Metotrexatul nu a prezentat efecte analgezice în niciunul dintre testele utilizate și la niciuna dintre dozele folosite. În aceste condiții, nu putem vorbi de existența unui efect de clasă pentru toate anticanceroasele care acționează ca antimetaboliți.

5-fluorouracilul însă, a avut un efect analgezic intens, semnificativ statistic, dependent de doză, atât în testul torsiunilor cât și în testul plăcii încălzite.

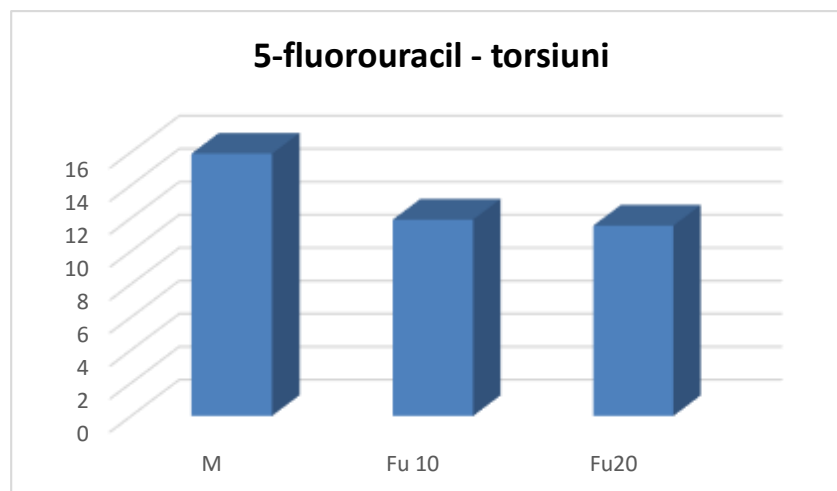


Fig. 1. Influențarea numărului de torsiuni la șoarece prin 5-fluorouracil (valori medii).

În testul plăcii încălzite, 5-fluorouracilul a influențat însă, numai al doilea parametru, saltul, nu și primul parametru, linsul, fenomen care este tipic pentru o analgezic de tip nervos-central, cum este cea produsă de opioizi.

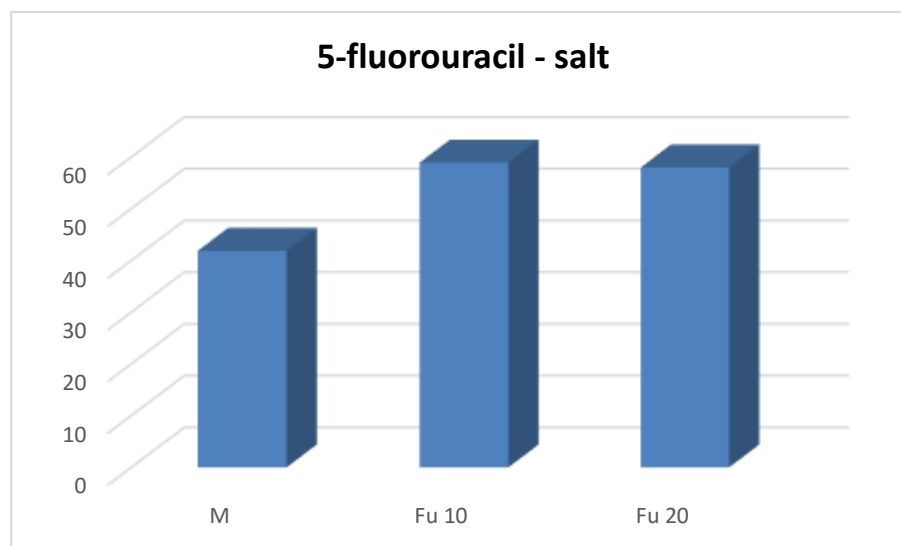


Figura 2. Latența saltului pentru 5-fluorouracil (secunde) (valori medii).

Efectul analgezic al 5-fluorouracilului a fost astfel, extrem de asemănător cu efectul analgezic publicat în literatura de specialitate de Disciplina de Farmacologie și Farmacoterapie pentru gemcitabină (C. Fulga, The analgesic effect of gemcitabine in mice. Rom J Intern Med. 2006;44(3):335-50).

În aceste condiții, se poate afirma că există un efect analgezic de clasă pentru anticanceroasele care sunt analogi de baze azotate, indiferent dacă sunt analogi purinici

sau pirimidinici, însă nu se poate spune că există un efect analgezic ca efect de clasă al anticanceroaselor care acționează ca antimetaboliți, deoarece numai 5-fluorouracilul a avut efect analgezic, nu și metotrexatul.

Efectul analgezic al 5-fluorouracilului, cu caracter de efect nervos-central, este foarte asemănător cu efectul analgezic al gemcitabinei, ambele anticanceroase având structură de analogi ai unor baze azotate.

Despre gemcitabină s-a demonstrat că acționează prin intermediul nucleotizilor ciclici, iar pe baza structurii sale chimice, foarte probabil interfere cu GMPc. În aceste condiții este probabil ca și 5-fluorouracilul să acționeze tot prin intermediul nucleotizilor ciclici, dar pe baza structurii sale chimice, să interfere cu AMPc (a se vedea fig. Nr. 3)

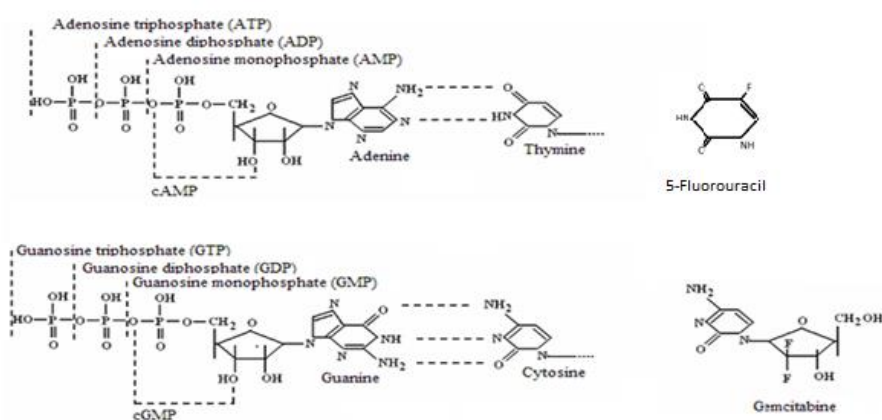


Fig. nr. 3 Structura chimică comparativă a nucleotizilor ciclici, gemcitabinei și 5-fluorouracilului. Se poate constata asemănarea structurală dintre gemcitabină și citozină, a cărei structură este complementară guaninei, componentă a GMPc și asemănarea structurală dintre 5-fluorouracil și timină, a cărei structură este complementară adeninei, componentă a AMPc. (după C. Fulga, The analgesic effect of gemcitabine in mice. Rom J Intern Med. 2006;44(3):335-50 – modificată de noi)

Se poate constata că structura chimică a gemcitabinei seamănă cu structura citozinei, ceea ce sugerează că gemcitabina interfere GMPc, iar structura chimică a 5-fluorouracilului seamănă cu structura timinei, ceea ce sugerează că 5-fluorouracilul interfere cu AMPc.

Având în vedere că în literatura de specialitate se cunoaște că, în general, scăderea cantității de AMPc are efect analgezic, este posibil ca 5-fluorouracilul să se fixeze de AMPc și să îi inhibe activitatea și prin aceasta să își producă efectul analgezic.

În orice caz, faptul că atât interferarea GMPc prin gemcitabină, cât și interferarea AMPc prin 5-fluorouracil au consecințe analgezice, sugerează posibilitatea găsirii de noi medicamente analgezice care să acționeze prin interferarea acestor nucleotizi ciclici, ceea ar putea reprezenta o nouă cale de producere a analgeziei în afara celor două căi clasice,

respectiv interferarea sistemului opioid și interferarea sistemului acidului arahidonic și prostaglandinelor.

Evident, dacă se pune problema găsirii de noi analgezice prin interferarea nucleotizilor ciclici, acestea ar trebui să fie alte substanțe decât medicamentele anticanceroase.

Riscurile notorii ale medicamentelor anticanceroase nu permit, în niciun caz, utilizarea anticanceroaselor în scop pur analgezic.

Alcaloizi din vinca

Alcaloizi din vinca (Vinca rosea - brebenocul) sunt substanțe toxice ale fusului de diviziune, care acționează prin alterarea unei proteine componente a fusului de diviziune - tubulina. Alcaloizii din vinca împiedică formarea microtubulilor deoarece, prin fixarea de beta-tubulină împiedică polimerizarea acesteia cu alfa-tubulina.

Dintre anticanceroasele din categoria alcaloizilor din vinca, au fost studiate două substanțe, respectiv vincristina și vinblastina.

În testul torsiunilor, ambele substanțe au avut efect analgezic semnificativ statistic față de martor și dependent de doză. În testul plăcii încălzite, ambele substanțe au crescut latența celui de-al doilea parametru (saltul) dependent de doză, dar diferențele au fost la limita semnificației statistice. Deși în testul plăcii încălzite diferențele nu au fost semnificative statistic, relația doză-efect ne-a făcut să luăm în considerație și acest efect. În aceste condiții, alcaloizii de vinca au părut să aibă un efect analgezic de tip nervos central, asemănător opioizilor. Se poate deci vorbi de un efect analgezic ca efect de clasă al alcaloizilor din vinca.

Mecanismul de acțiune ca anticanceroase al alcaloizilor din vinca este bine-cunoscut. Așa cum se arăta mai sus, ele distrug microtubulii împiedicând polimerizarea tubulinei. Se pune problema dacă distrugerea microtubulilor este responsabilă și de efectul analgezic sau dacă, pe lângă polimerizarea tubulinei, alcaloizii au și un alt efect, necunoscut de noi, care să fie responsabil de efectul analgezic constatat.

În aceste condiții, ne-am pus problema să evaluăm efectul analgezic al unei alte grupe de medicamente anticanceroase, respectiv taxanii. Taxanii distrug și ei microtubulii, la fel cu alcaloizii din vinca, dar printr-un mecanism diametral opus – taxanii cresc polimerizarea tubulinei.

Dacă efectul analgezic al alcaloizilor de vinca se produce prin distrugerea microtubulilor, taxanii ar trebui să aibă și ei efect analgezic. Dacă efectul analgezic al alcaloizilor de vinca se produce printr-un alt mecanism decât distrugerea microtubulilor, taxanii ar trebui fie să nu aibă efect analgezic, fie să aibă efect hiperalgeziant.

Taxani

Taxanii sunt medicamente cu structură chimică înrudită care, asemănător alcaloizilor de vinca, se fixează de beta-tubulină pe un situs diferit de al alcaloizilor din vinca și invers decât aceștia, stimulând polimerizarea tubulinei.

În aceste condiții, ne-am pus problema dacă taxanii, care distrug microtubulii practic printr-un mecanism diametral opus alcaloizilor din vinca, adică prin creșterea polimerizării tubulinei, au și ei efect analgezic.

Dintre anticanceroasele din categoria taxanilor, au fost studiate două substanțe, respectiv docetaxelul și paclitaxelul.

Cercetările efectuate au arătat că ambele substanțe au efect analgezic semnificativ statistic și dependent de doză atât în testul torsiunilor cât și în testul plăcii încălzite.

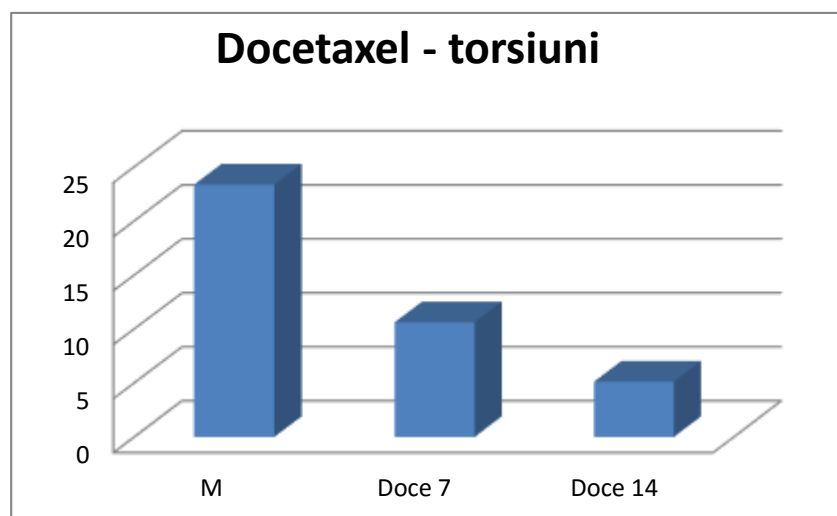


Fig. 4 Influențarea numărului de torsiuni prin docetaxel la șoarece (valori medii).

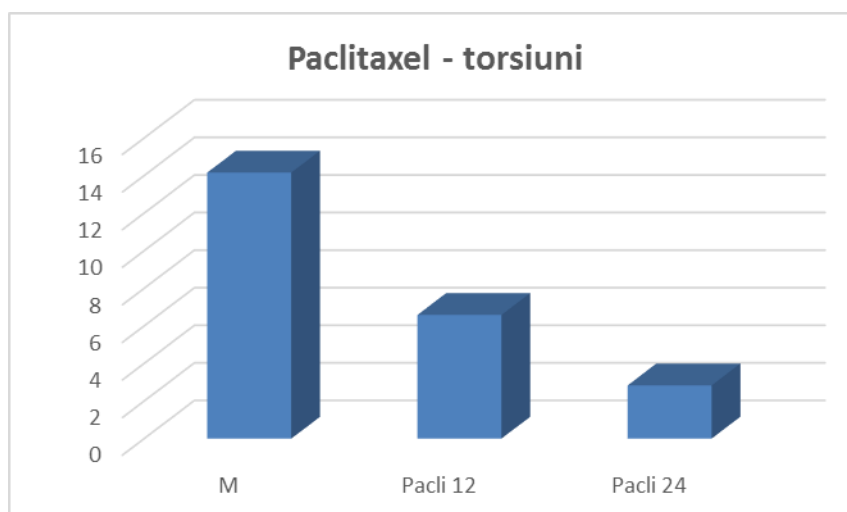


Fig. 5. Influențarea numărului de torsiuni prin paclitaxel la șoarece.

În testul plăcii încălzite taxanii au influențat numai al doilea parametru (saltul) nu și primul parametru (linsul). Acesta este un aspect tipic de analgezie nervos centrală, așa cum produc medicamentele opioide.

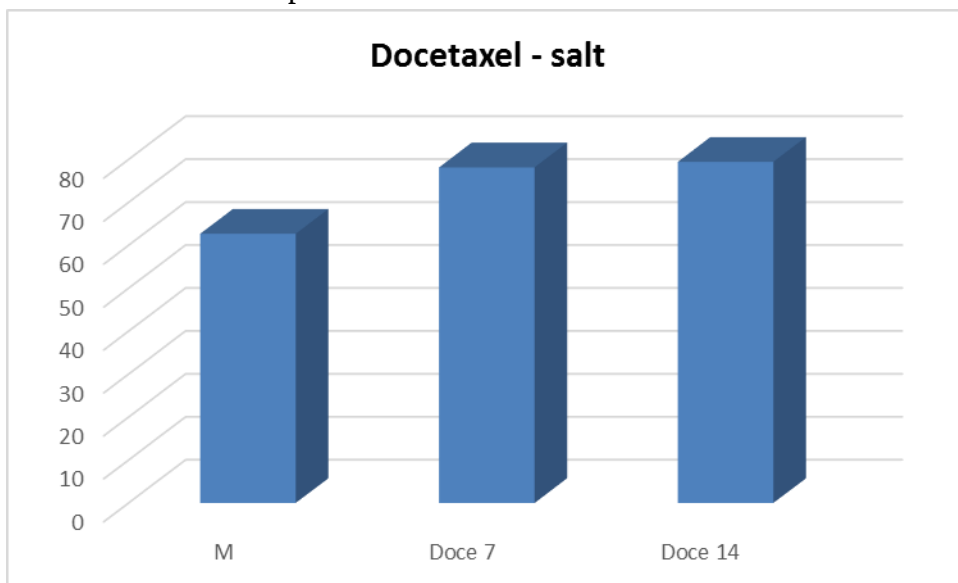


Figura 6. Latența saltului pentru docetaxel la șoarece (secunde) (valori medii).

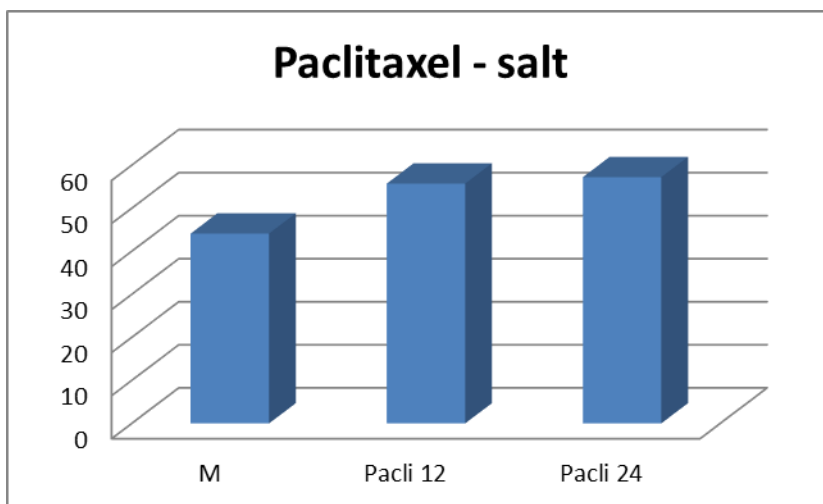


Figura 7. Latența saltului pentru paclitaxel (valori medii).

În aceste condiții, se poate aprecia că efectul analgezic nu este numai un efect de clasă al taxanilor, ci este un efect de clasă al tuturor medicamentelor anticanceroase care distrug fusul de diviziune.

Această constatare este în deplină concordanță cu efectul analgezic, bine-cunoscut în literatura de specialitate, al colchicinei, un alt medicament care distruge fusul de diviziune dar care este utilizat ca antigutos, nu ca anticanceros.

Toate acestea ne fac să credem că perturbarea funcțiilor microtubulilor are consecințe analgezice indiferent de mecanismul prin care se produce această perturbare și

indiferent de grupa farmacodinamică din care face parte substanța care perturbă activitatea microtubulilor, anticanceroase, antigutoase și posibil și altele.

Având în vedere ipoteza de lucru care a stat la baza evaluării experimentale a efectului analgezic al taxanilor și rezultatele obținute în această cercetare, care arată că și taxanii, la fel cu alcaloizii din vinca, au efecte analgezice de tip nervos central, rezultă că în producerea efectului analgezic atât al taxanilor cât și al alcaloizilor din vinca, intervine ca mecanism distrugerea microtubulilor.

Problema delicată în această interpretare este că, în condițiile experimentale arătate, nu au avut loc diviziuni celulare care să fie influențate de aceste medicamente. În aceste condiții, apreciem că nu se pune în nici un caz problema distrugerii fusului de diviziune. Mult mai probabil este că taxanii și alcaloizii din vinca să fi influențat microtubulii din terminațiile neuronale.

Ținând seama de faptul că efectul analgezic, atât al taxanilor cât și al alcaloizilor din vinca, este un efect de tip nervos central, de tip opioid, probabilitatea maximă este ca aceste medicamente să fi produs un efect analgezic prin influențarea microtubulilor axonilor cerebrali. Această interpretare se corelează foarte bine și cu faptul bine-cunoscut și arătat mai sus, că ambele grupe de medicamente prezintă reacții adverse nervos-centrale.

În aceste condiții, ne-am pus problema să evaluăm dacă taxanii influențează și alte funcții nervos-centrale în afară de controlul sensibilității dureroase.

Evaluarea influenței docetaxelului și a paclitaxelului asupra capacității de învățare și memorizare în testul labirintului în Y la șobolan

Pentru a verifica în oarecare măsură ipoteza lansată mi sus, ne-am pus problema să cercetăm dacă taxanii au și alte efecte nervos-centrale în afara efectului analgezic. Am considerat că unul din cele mai caracteristice efecte nervos-centrale este influențarea capacității de învățare și memorizare. Pentru aceasta au fost efectuate o serie de cercetări privind influențarea capacității de învățare și memorizare. (Brunden Kurt R si colab, 2012) (Baas Peter W, Ahmad Fridoon J, 2013).

Testul utilizat de noi a fost testul labirintului în Y. S-a lucrat pe șobolan specie care se pretează mult mai bine pentru studii de învățare și memorizare decât șoarecele. Pentru mai multă acuratețe, s-a considerat necesar să se compare efectul taxanilor asupra capacității de învățare și memorizare cu efectul memantinei, o substanță utilizată în tratamentul bolii Alzheimer și despre care se știe foarte bine în literatura de specialitate că îmbunătățește capacitatea de învățare și memorizare.

Cercetările efectuate au arătat că atât docetaxelul cât și paclitaxelul cresc semnificativ statistic și dependent de doză capacitatea de învățare și memorizare sub toate

aspectele cercetate. Efectul, atât al docetaxelului cât și al paclitaxelului, pare să fie mai mic decât efectul memantinei.

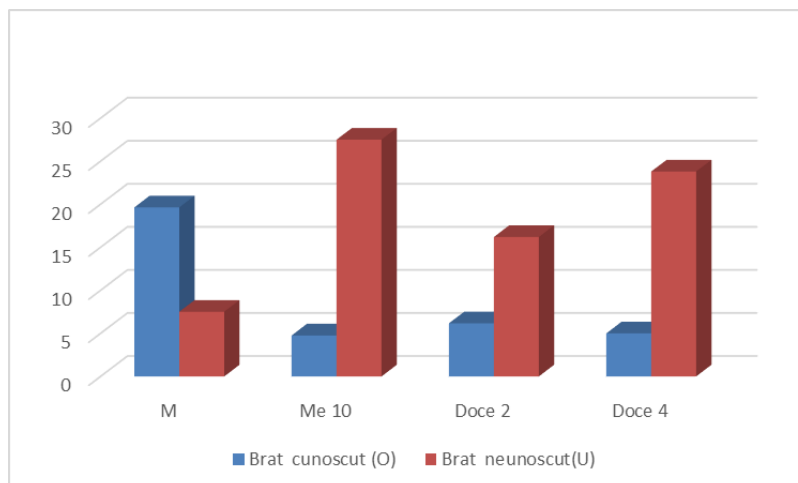


Fig. 8. Numărul mediu de intrări în brațele labirintului la a II-a trecere (recall). Înălțimea coloanelor reprezintă numărul mediu de intrări în fiecare braț pentru fiecare lot

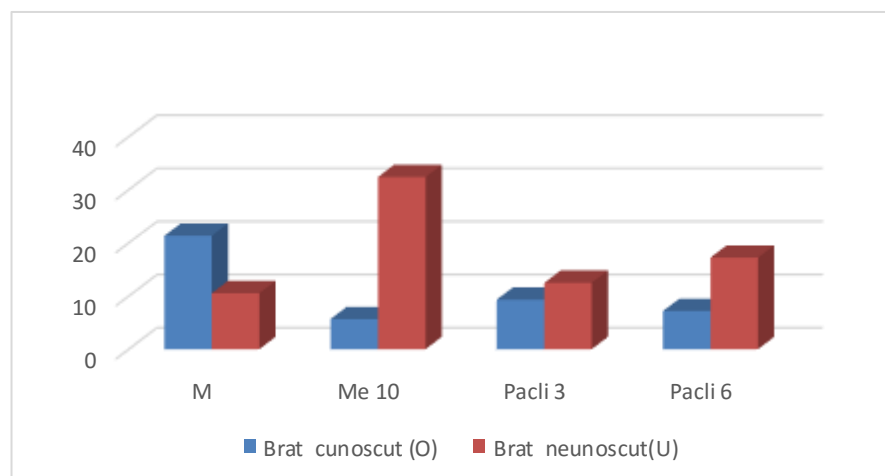


Fig. 9. Numărul mediu de intrări în brațele labirintului la a II-a trecere (recall). Înălțimea coloanelor reprezintă numărul mediu de intrări în fiecare braț pentru fiecare lot

Aceste rezultate confirmă, în fapt, ipoteza lansată mai sus. Taxanii au și alte efecte nervos-centrale în afară efectului analgezic, respectiv creșterea capacității de învățare și memorizare, chiar dacă acest efect este slab. Rezultă de aici că foarte probabil efectul analgezic al acestor medicamente se datorează influențării microtubulilor neuronali din sistemul nervos central.

În aceste condiții, influențarea microtubulilor neuronali apare ca o nouă cale de dezvoltare de noi medicamente analgezice în afara influențării sistemului opioid și a influențării metabolismului acidului arahidonic și a prostaglandinelor, cele două căi prin care acționează medicamentele analgezice disponibile la ora actuală în terapie.

Din datele prezentate mai sus rezultă că, atât docetaxelul cât și paclitaxelul cresc capacitatea de învățare și memorizare în condițiile noastre experimentale. Aceasta arată că aceste medicamente au într-adevăr multiple efecte nervos-centrale, capacitatea de învățare

și memorizare fiind, prin definiție, o funcție a sistemului nervos central. Faptul confirmă ipoteza de lucru, conform căreia și efectul analgezic constatat este tot un efect nervos-central.

Se poate afirma astfel că taxanii au multiple efecte asupra sistemului nervos central, unele favorabile, cum sunt efectele analgezic și de creștere a capacității de învățare și memorizare constatate de noi, altele nefavorabile, cum sunt reacțiile adverse nervos-centrale, neuropatia periferică, produse de aceste medicamente și descrise în literatura de specialitate.

Întrucât și taxanii și alcaloizii din vinca au produs efect analgezic de tip nervos-central, este foarte probabil ca acest efect să se fi produs prin interferarea funcției microtubulilor neuronali. (Brunden Kurt R și colab, 2012) (Baas Peter W, Ahmad Fridoon J, 2013).

Concluzii generale

1. Ipoteza de lucru a pornit de la cercetări anterioare efectuate în laboratorul Disciplinei de Farmacologie și Farmacoterapie care au arătat că gemcitabina, un medicament anticanceros, are efect analgezic.
2. S-a pus problema cercetării dacă și alte medicamente anticanceroase au efect analgezic.
3. Cercetările au avut în subsidiar obiectivul de a evalua dacă mecanismul prin care medicamentul anticanceros își exercită efectul anticanceros are și consecințe analgezice.
4. Pentru atingerea acestor obiective, din mai multe grupe farmacodinamice de medicamente anticanceroase s-au studiat câte două medicamente din fiecare grupă.
5. S-a considerat că dacă două substanțe din aceeași grupă au efect analgezic, mecanismul prin care aceste medicamente acționează ca anticanceroase are și consecințe analgezice și deci, efectul analgezic este un efect de clasă al respectivei grupe farmacodinamice de anticanceroase.
6. Dacă la una din clase s-a constatat efect analgezic numai pentru una dintre substanțele studiate, s-a considerat că efectul analgezic nu este un efect de clasă al respectivei grupe și că mecanismul prin care aceste medicamente acționează ca anticanceroase nu are consecințe analgezice.
7. Cercetările au fost efectuate prin două teste de analgezie, testul torsiunilor și testul plăcii încălzite la șoarece.
8. Toate substanțele au fost testate în două doze, respectiv 1/10 din DL50 și 1/5 din DL50 la șoarece.
9. Prima grupă de medicamente studiate a fost reprezentată de anticanceroasele care afectează ADN-ul preformat, iar din această grupă s-au studiat doi compuși de platină, respectiv cisplatina și oxaliplatina.
10. Cisplatina a avut efecte analgezice semnificative statistic numai pentru doza mică utilizată și numai în testul torsiunilor, pe când oxaliplatina a fost lipsită de efecte analgezice în ambele teste.
11. S-a apreciat că este posibil ca cisplatina să aibă un efect analgezic real, dar acesta nu a fost considerat un efect de clasă al compușilor de platină și nu s-a considerat că mecanismul prin care acționează compușii de platină ca anticanceroase are consecințe analgezice.
12. Din categoria antimetaboliților, s-au studiat două substanțe, respectiv metotrexatul și 5-fluorouracilul.
13. Metotrexatul nu a avut efecte analgezice pe când 5-fluorouracilul a avut efect analgezic în ambele teste, de tip nervos-central, asemănător opioizilor.
14. S-a considerat că efectul analgezic nu este un efect de clasă al anticanceroaselor care acționează ca antimetaboliți.
15. S-a constatat că efectul analgezic al 5-fluorouracilului este extrem de asemănător cu efectul analgezic descris în literatura de specialitate pentru gemcitabină. Întrucât și 5-

- fluorouracilul și gemcitabina sunt analogi de baze azotate, s-a considerat că efectul analgezic este un efect de clasă al anticanceroaselor analogi de baze azotate.
16. Întrucât prin structura sa chimică, asemănătoare cu a citozinei, s-a considerat că gemcitabina acționează prin intermediul GMPc, s-a considerat ca 5-fluorouracilul, a cărei structură chimică este asemănătoare cu a timinei, acționează prin intermediul AMPc.
 17. S-a apreciat că interferarea nucleotizilor ciclici ar putea reprezenta o nouă cale de dezvoltare de noi medicamente analgezice, în afara celor două căi clasice, respectiv interferarea sistemului opioid și interferarea metabolismului acidului arahidonic, prin care acționează toate medicamentele disponibile la ora actuală în terapie.
 18. În ideea găsirii de noi medicamente analgezice care să acționeze pe această a treia cale descrisă anterior, ar trebui să se aibă în vedere substanțe care nu au efect anticanceros, având în vedere riscurile notorii ale medicamentelor anticanceroase, riscuri ce nu permit utilizarea acestor medicamente în scop pur analgezic.
 19. Din categoria alcaloizilor din vinca au fost studiate vincristina și vinblastina.
 20. Ambele medicamente au avut efect analgezic semnificativ statistic și dependent de doză în testul torsiunilor și dependent de doză dar cu semnificație statistică la limită în testul plăcii încălzite.
 21. S-a apreciat că alcaloizii din vinca prezintă un efect analgezic de clasă și că acest efect ar putea fi unul de tip nervos-central
 22. Întrucât alcaloizii din vinca distrug microtubulii fusului de diviziune prin scăderea polimerizării tubulinei, s-a studiat dacă și taxanii, care distrug microtubulii fusului de diviziune prin creșterea polimerizării tubulinei, au și ei efect analgezic.
 23. Din categoria taxanilor au fost studiate două substanțe, docetaxelul și paclitaxelul.
 24. Ambele substanțe au avut efect analgezic semnificativ statistic și dependent de doză în ambele teste utilizate, iar efectul a fost unul de tip nervos-central, asemănător opioizilor.
 25. S-a apreciat că în producerea efectului analgezic intervine afectarea microtubulilor, indiferent de mecanismul prin care se produce această perturbare.
 26. S-a considerat că efectul analgezic este un efect de clasă al tuturor medicamentelor care afectează microtubulii, indiferent de mecanismul prin care s-a produs această perturbare, și s-a adus în acest sens ca argument și efectul analgezic al colchicinei, care și ea distruge microtubulii, dar care nu este utilizată ca anticanceros ci ca antigotos.
 27. Întrucât în studiile noastre nu au avut loc diviziuni celulare, s-a considerat că în efectul analgezic constatat nu poate interveni perturbarea fusului de diviziune, ci mult mai probabil, perturbarea microtubulilor neuronali din sistemul nervos central, având în vedere că efectul analgezic este unul de tip nervos-central.
 28. Pentru a verifica în oarecare măsură această ipoteză, s-a studiat dacă taxanii au și alte efecte nervos-centrale și a fost ales în acest sens efectul asupra capacității de învățare și memorizare, care este un efect de tip nervos-central.
 29. Studiarea docetaxelului și paclitaxelului în labirintul în Y a arătat că ambele substanțe cresc capacitatea de învățare și memorizare semnificativ statistic, sub toți parametrii

- studiați, deși efectul este de intensitate mai mică decât efectul memantinei, un medicament utilizat clasic în tratamentul bolii Alzheimer.
30. S-a considerat că într-adevăr, perturbarea funcției microtubulilor cerebrali are consecințe analgezice și că aceasta ar reprezenta și ea, o nouă cale de descoperire de noi medicamente analgezice în afara celor două căi clasice cunoscute, respectiv interferarea sistemului opioid și interferarea metabolismului acidului arahidonic prin care acționează toate medicamentele analgezice disponibile actualmente în terapie.
 31. Și pentru această nouă cale s-a apreciat că ar trebui găsite medicamente care să o interfere dar care să nu fie medicamente anticanceroase. Efectul analgezic al colchicinei arată clar că acest deziderat este posibil de atins.
 32. Toate aceste cercetări prezentate arată că unele medicamente anticanceroase prezintă efect analgezic.
 33. Efectul analgezic al medicamentelor anticanceroase ar putea fi un factor perturbator în evaluarea eficacității clinice a acestor medicamente și în special a celor utilizate în tratamentul tumorilor solide dacă printre parametrii specifici de eficacitate figurează și durerea. S-ar putea ca sub efectul acestor medicamente, intensitatea durerii să scadă nu numai prin scăderea dimensiunilor tumorii, așa cum se consideră astăzi, ci și prin efectul lor analgezic propriu.
 34. Efectul analgezic nu este un efect de clasă al tuturor medicamentelor anticanceroase.
 - a.Efectul analgezic este un efect de clasă pentru anticanceroasele, analogi de baze azotate, indiferent dacă sunt analogi purinici sau pirimidinici, precum și pentru anticanceroasele care distrug fusul de diviziune, indiferent de mecanismul prin care se produce această distrugere;
 - b. Efectul analgezic nu este prezent la anticanceroasele care perturbă metabolismul acidului folic;
 - c.Există și anticanceroase care au efect analgezic fără ca acesta să fie un efect de clasă al grupei farmacodinamice din care face parte. În cercetările noastre, cisplatina a avut un efect analgezic slab, pe când oxaliplatina nu.
 35. Efectul analgezic al anticanceroaselor nu este, în nici un caz, un efect dăunător. El poate fi util bolnavilor tratați cu astfel de medicamente, atât prin creșterea calității vieții ca urmare a scăderii durerii cât și prin scăderea necesarului de opioizi.
 36. Am apreciat că în terapia oncologică, dacă medicul are de optat între mai multe grupe farmacodinamice de medicamente anticanceroase, ar fi de preferat să opteze pentru o grupă farmacodinamică de anticanceroase care prezintă și efect analgezic de clasă.
 37. Nu în ultimul rând, subliniem că cercetările noastre au scos în evidență două noi căi care să permită dezvoltarea în viitor de noi medicamente analgezice, în afara celor disponibile actualmente în terapie și care acționează numai pe două căi, respectiv interferarea sistemului opioid și interferarea metabolismului acidului arahidonic. Aceste două căi sunt următoarele:

- a. Interferarea nucleotizilor ciclici;
- b. Interferarea funcționalității microtubulilor cerebrali.

Contribuții personale

1. Este pentru prima dată în literatura de specialitate când se face un screening farmacologic al medicamentelor anticanceroase clasice privind posibilul lor efect analgezic.
2. Apreciem, de asemenea, că și ipoteza de lucru este originală, deoarece nu am mai găsit-o în literatura de specialitate.
 - a) conform acestei ipoteze, ne-am propus să vedem dacă, pentru anumite grupe farmacodinamice de anticanceroase clasice, există un efect analgezic de clasă;
 - b) dacă există un efect analgezic de clasă, am apreciat că este posibil ca mecanismul prin care aceste medicamente acționează ca anticanceroase să aibă și consecințe analgezice;
 - c) dacă mecanismul prin care aceste medicamente acționează ca anticanceroase are consecințe analgezice, cel puțin teoretic este posibilă interferarea acestui mecanism și prin alte substanțe în afara medicamentelor anticanceroase;
 - d) cele de mai sus creează posibilitatea dezvoltării unei a treia căi de a produce medicamente analgezice în afara celor două căi clasice, respectiv interferarea sistemului opioid și interferarea metabolismului acidului arahidonic, căi prin care acționează toate medicamentele analgezice disponibile astăzi în terapie.
3. Este pentru prima dată în literatura de specialitate când se demonstrează că, în afară de gemcitabină, multe alte anticanceroase au efect analgezic.
4. Este pentru prima dată când se lansează ipoteza că interpretarea eficacității clinice a medicamentelor anticanceroase în studiile clinice, care au avut printre parametrii de eficacitate și intensitatea durerii, trebuie făcută cu prudență, deoarece scăderea intensității durerii în aceste studii ar fi putut fi produsă nu numai prin scăderea dimensiunilor tumorii, ci și prin efectul analgezic propriu al respectivelor anticanceroase.
5. Întrucât efectul analgezic nu este în nici un caz un efect nedorit în terapia oncologică, este pentru prima dată când se face aprecierea că, dacă medicul curant are de optat între mai multe grupe de anticanceroase, ar fi de preferat să opteze pentru un anticancer care aparține unei grupe farmacodinamice care prezintă și efecte analgezice de clasă. Aceasta ar permite, în viziunea noastră, atât creșterea calității vieții bolnavului prin diminuarea intensității durerii cât și scăderea necesarului de opioide ale căror reacții adverse sunt bine-cunoscute.
6. Cercetările au arătat că efectul analgezic nu este un efect de clasă al tuturor medicamentelor anticanceroase.
 - a) există anticanceroase care nu au efect analgezic, cum sunt cele care interferează metabolismul acidului folic

- b) există anticanceroase care au efect analgezic, fără ca acesta să fie un efect de clasă al grupei farmacodinamice din care fac parte. Cisplatina a avut un ușor efect analgezic pe când oxaliplatina nu.
 - c) există anticanceroase care prezintă un efect analgezic de clasă pentru grupa farmacodinamică din care fac parte.
7. Este pentru prima dată când se demonstrează că medicamentele anticanceroase care funcționează ca analogi ai bazelor azotate, indiferent că sunt purinici sau pirimidinici, au un efect analgezic de clasă.
 8. Este pentru prima dată când se demonstrează că anticanceroasele care distrug fusul de diviziune, indiferent de mecanismul prin care se produce această distrugere (prin creșterea polimerizării tubulinei, ca în cazul taxanilor, sau prin scăderea polimerizării acesteia, ca în cazul alcaloizilor din vinca) au un efect analgezic de clasă.
 9. Este pentru prima dată când se lansează ipoteza că analogii bazelor azotate, indiferent că sunt purinici sau pirimidinici, au efect analgezic prin interferarea nucleotizilor ciclici.
 10. Dacă în literatura de specialitate se demonstrase că interferarea GMPc prin gemcitabină are efect analgezic, noi am lansat ipoteza că și interferarea AMPc, prin 5-fluorouracil, are efecte analgezice.
 11. Este pentru prima dată când se lansează ipoteza că medicamentele anticanceroase, care împiedică formarea fusului de diviziune, perturbă de asemenea microtubulii neuronali din sistemul nervos central și prin aceasta, au consecințe analgezice.
 12. Nu în ultimul rând subliniem faptul că lucrarea lansează două noi ipoteze privind dezvoltarea de noi medicamente analgezice care să acționeze pe alte căi decât cele două căi clasice prin care acționează toate medicamentele analgezice disponibile la ora actuală în terapie, respectiv interferarea sistemului opioid și interferarea metabolismului acidului arahidonic. Aceste două noi căi sunt următoarele:
 - a) interferarea nucleotizilor ciclici prin alte substanțe decât medicamentele anticanceroase
 - b) interferarea funcționalității microtubulilor neuronali prin alte medicamente decât medicamentele anticanceroase.

Bibliografie selectivă

1. Baas, Peter W., and Fridoon J. Ahmad. "Beyond Taxol: Microtubule-Based Treatment of Disease and Injury of the Nervous System." *Brain* 136.10 (2013): 2937–2951.
2. Bovill, J. G. "Mechanisms of Actions of Opioids and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs." *European Journal of Anaesthesiology. Supplement* 15 (May 1997): 9–15.
3. Brunden, Kurt R. et al. "Brain-Penetrant Microtubule-Stabilizing Compounds as Potential Therapeutic Agents for Tauopathies." *Biochemical Society transactions* 40.4 (2012): 661–666.

4. DeVita, Vincent T., and Edward Chu. "A History of Cancer Chemotherapy." *Cancer Research* 68, no. 21 (November 1, 2008): 8643–53. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
5. Fulga, I. *Farmacologie. Ediția a 2-a revizuită și adaugită*. 2nd ed. București: Editura Medicală, 2015.
6. Fulga C, Zugravu A, Fulga I. The analgesic effect of gemcitabine in mice. *Rom J Intern Med*. 2006; 44(3):335-50.
7. Katzung, Bertram G., Susan B. Masters, and Anthony J. Trevor, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed. A Lange Medical Book. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
8. Pavelka, Matej, Maria Fatima A. Lucas, and Nino Russo. "On the Hydrolysis Mechanism of the Second-Generation Anticancer Drug Carboplatin." *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)* 13, no. 36 (2007): 10108–16. doi:10.1002/chem.200700887.
9. Peacock, Sue, and Shilpa Patel. "Cultural Influences on Pain." *Reviews in Pain* 1, no. 2 (March 2008): 6–9. doi:10.1177/204946370800100203.
10. Peters, G. J., J. H. Schornagel, and G. A. Milano. "Clinical Pharmacokinetics of Anti-Metabolites." *Cancer Surveys* 17 (1993): 123–56.
11. Roh, Jong-Lyel, Jin Young Park, Eun Hye Kim, and Hye Jin Jang. "Targeting Acid Ceramidase Sensitises Head and Neck Cancer to Cisplatin." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 52 (January 2016): 163–72. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.056.
12. Vane, J. R., Y. S. Bakhle, and R. M. Botting. "Cyclooxygenases 1 and 2." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 38 (1998): 97–120. doi:10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97.
13. ———. "Cancer Pain Relief," 1996.

Articole publicate in cadrul studiilor doctorale

1. Smaranda Stoleru, H. Paunescu, A. Zugravu, Sorina Vasile, Oana Andreia Coman, I. Fulga, Experimental research on possible oxaliplatin analgesic effect in mice, Rom. J. Biopys. 2016 26 (1),
2. Stoleru Smaranda, Horia Paunescu, Aurelian Zugravu, Sorina Vasile, Oana Andreia Coman, Ion Fulga, The Analgesic Effect of 5-fluorouracil in Mice, Modern Medicine | 2016, Vol. 23, No. 2