

“CAROL DAVILA” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE



MECANISME MOLECULARE ȘI ABORDĂRI TERAPEUTICE: DINAMICA
PATOLOGIILOR CRONICE ȘI A HOMEOSTAZIEI REDOX

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

CANDIDAT:
NICOLAE Alina Crenguța
Conf. Univ. Dr. UMFCB

2024
BUCUREȘTI

Teza de abilitare intitulată „**MECANISME MOLECULARE ȘI ABORDĂRI TERAPEUTICE: DINAMICA PATOLOGILOR CRONICE ȘI A HOMEOSTAZIEI REDOX**” reprezintă o contribuție semnificativă în domeniul biochimiei, explorând interacțiunile complexe dintre mecanismele moleculare și strategiile terapeutice personalizate. Lucrarea se concentrează pe trei direcții majore de cercetare: variabilitatea răspunsului SNC, abordări biochimice personalizate pentru bolile cronice și metabolice, și rolul compușilor naturali în menținerea homeostaziei redox.

Una dintre temele centrale ale tezei este studierea glicoproteinei P (P-gp), o pompă de eflux implicată în rezistența la medicamente, cu rol critic la bariera hemato-encefalică. Cercetările au inclus atât evaluări *in vitro* pe linii celulare de neuroblastom, cât și *in vivo* pe țesut cerebral. Rezultatele evidențiază modularea expresiei P-gp de către medicamentele active la nivelul SNC, cum ar fi litiul, acidul valproic și fluoxetina, sugerând posibile strategii pentru creșterea biodisponibilității medicamentelor. Studiile clinice ulterioare pe pacienți cu boli neurodegenerative și tulburări psihice au corelat nivelurile serice de P-gp cu progresia bolii, deschizând noi perspective pentru utilizarea acestui biomarker în monitorizarea terapeutică.

În plus, dinamica neurotransmițătorilor precum serotonina, dopamina și norepinefrina a fost studiată prin tehnici avansate de cromatografie, evidențiind efectele farmacologice ale combinațiilor medicamentoase asupra neurotransmiterii și plasticității neuronale. De exemplu, suplimentarea cu omega-3 la copiii cu ADHD și epilepsie a demonstrat îmbunătățiri semnificative atât comportamentale, cât și biochimice, subliniind importanța intervențiilor personalizate.

Un alt capitol important al tezei se axează pe integrarea biomarkerilor predictivi și a indicatorilor de stres oxidativ în strategiile terapeutice pentru boli precum sindromul metabolic, hipertensiunea arterială și cancerul. Cercetările au demonstrat rolul melatoninei și al compușilor antioxidanți în reglarea disfuncțiilor metabolice și cardiovasculare. De exemplu, asocierea irbesartanului cu melatonină într-o formulare farmaceutică multiparticulată a prezentat efecte sinergice asupra profilului glicemic și lipidic la animale de laborator, sugerând aplicații potențiale în terapiile cardiovasculare.

Un alt exemplu relevant este evaluarea leptinei și adiponectinei ca biomarkeri în obezitate și diabet, evidențiind legătura dintre inflamația cronică de grad scăzut și disfuncțiile metabolice.

Studiile clinice au confirmat corelațiile negative între adiponectină și leptină la pacienții obezi, oferind informații valoroase pentru dezvoltarea terapilor țintite.

Studiile incluse în teză analizează efectele antioxidante și metabolice ale unor extracte din plante precum *Syringa vulgaris* și *Phaseolus pericarp*. Modele experimentale pe șobolani diabetici au arătat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor biochimici, sugerând potențialul terapeutic al acestor compuși naturali. De asemenea, lucrarea explorează stresul oxidativ în condiții precum sindromul ovarului polichistic și insuficiența cardiacă, subliniind importanța echilibrului redox în patofiziologie.

Un alt aspect inovator al cercetărilor este legat de circadianitatea melatoninei și serotoninei. Studiile pe șoareci expuși la lumină continuă în perioada prenatală au evidențiat scăderi semnificative ale acestor neurotransmițători în maturitate, asociate cu modificări comportamentale anxiogene. Aceste rezultate subliniază impactul cronic al disrupțiilor circadiene asupra sănătății neuropsihice și metabolice.

Lucrarea aduce contribuții importante în înțelegerea mecanismelor moleculare ale rezistenței terapeutice și în utilizarea biomarkerilor predictivi pentru optimizarea strategiilor terapeutice. Integrarea cercetării moleculare cu studiile clinice și medicina personalizată oferă un cadru solid pentru avansarea biochimiei. Prin accentul pus pe colaborare interdisciplinară și utilizarea metodologiilor avansate, teza deschide noi direcții pentru abordarea provocărilor globale de sănătate.

“CAROL DAVILA” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
DOCTORAL SCHOOL
SCIENTIFIC FIELD: PHARMACY



**MOLECULAR MECHANISMS AND THERAPEUTIC APPROACHES: ADVANCING
BIOCHEMICAL UNDERSTANDING OF CHRONIC DISEASES AND REDOX
HOMEOSTASIS**

ABSTRACT

Candidate,
NICOLAE Alina Crenguța, PhD,
Associate Professor UMFCB

2024
BUCHAREST

The habilitation thesis titled “**MOLECULAR MECHANISMS AND THERAPEUTIC APPROACHES: ADVANCING BIOCHEMICAL UNDERSTANDING OF CHRONIC DISEASES AND REDOX HOMEOSTASIS**” represents a significant contribution to the field of biochemistry, exploring the complex interplay between molecular mechanisms and personalized therapeutic strategies. The work focuses on three major research directions: variability in CNS response, personalized biochemical approaches for chronic and metabolic diseases, and the role of natural compounds in maintaining redox homeostasis.

One of the central themes of the thesis is the study of P-glycoprotein (P-gp), an efflux pump involved in drug resistance, playing a critical role at the blood-brain barrier. The research includes both *in vitro* assessments on neuroblastoma cell lines and *in vivo* studies on brain tissue. The findings highlight the modulation of P-gp expression by CNS-active drugs such as lithium, valproic acid, and fluoxetine, suggesting potential strategies to enhance drug bioavailability. Subsequent clinical studies on patients with neurodegenerative and psychiatric disorders correlated serum P-gp levels with disease progression, opening new avenues for using this biomarker in therapeutic monitoring.

In addition, the dynamics of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and norepinephrine were studied using advanced chromatography techniques, demonstrating the pharmacological effects of drug combinations on neurotransmission and neuronal plasticity. For instance, omega-3 supplementation in children with ADHD and epilepsy showed significant improvements in both behavioral and biochemical profiles, underscoring the importance of personalized interventions.

Another key chapter of the thesis focuses on integrating predictive biomarkers and oxidative stress indicators into therapeutic strategies for conditions such as metabolic syndrome, hypertension, and cancer. The research demonstrates the role of melatonin and antioxidant compounds in regulating metabolic and cardiovascular dysfunctions. For example, combining irbesartan with melatonin in a multiparticulate pharmaceutical formulation exhibited synergistic effects on glycemic and lipid profiles in laboratory animals, suggesting potential applications in cardiovascular therapies.

Another relevant example is the evaluation of leptin and adiponectin as biomarkers in obesity and diabetes, highlighting the link between low-grade chronic inflammation and metabolic

dysfunctions. Clinical studies confirmed negative correlations between adiponectin and leptin levels in obese patients, providing valuable insights for the development of targeted therapies.

The thesis also examines the antioxidant and metabolic effects of plant extracts such as *Syringa vulgaris* and *Phaseolus pericarp*. Experimental models in diabetic rats showed significant improvements in biochemical parameters, suggesting the therapeutic potential of these natural compounds. Additionally, the work explores oxidative stress in conditions like polycystic ovary syndrome and heart failure, emphasizing the critical role of redox balance in pathophysiology.

An innovative aspect of the research is the circadian regulation of melatonin and serotonin. Studies on mice exposed to continuous light during the prenatal period revealed significant reductions in these neurotransmitters in adulthood, associated with anxiety-like behavioral changes. These findings underline the chronic impact of circadian disruptions on neuropsychic and metabolic health.

The thesis makes important contributions to understanding the molecular mechanisms of therapeutic resistance and the use of predictive biomarkers for optimizing therapeutic strategies. By integrating molecular research with clinical studies and personalized medicine, the work provides a robust framework for advancing biochemistry. Emphasizing interdisciplinary collaboration and the use of advanced methodologies, the thesis opens new directions for addressing global health challenges.