
TEZĂ DE ABILITARE

CONTRIBUȚII LA STUDIUL EFICIENȚEI ȘI SIGURANȚEI MEDICAMENTELOR

DOMENIUL: MEDICINĂ

CONF. UNIV. DR. GABRIELA CIOCA

SIBIU 2023

Motto

“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow. The important thing is not to stop questioning.”

Albert EINSTEIN

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată *“Contribuții la studiul eficienței și siguranței medicamentelor”* prezintă, într-un mod documentat, activitatea mea profesională, academică și științifică derulată după obținerea titlului de doctor în medicină. Multe dintre aceste rezultate s-au concretizat în publicarea a peste 50 articole științifice, participări la conferințe și congrese sau sunt în curs de publicare.

În perioada cuprinsă între obținerea titlului de doctor în medicină și elaborarea prezentei teze de abilitare, m-am axat pe două domenii majore: academic/învățământ și domeniul științific/cercetare, fără a putea face o distincție clară între ele, deoarece se întrepătrund și sunt imperios necesare pentru o formare profesională completă.

Teza de abilitare cuprinde două secțiuni: prima și cea mai cuprinzătoare include realizările științifice, profesionale și academice, iar cea de-a doua cuprinde planuri de viitor în dezvoltarea carierei didactice și în domeniul cercetării.

Prima secțiune intitulată - Realizări științifice, profesionale și academice, conține un număr de 4 capitole.

În primul capitol am inclus o sinteză a realizărilor științifice, profesionale și academice. Cariera mea academică a debutat în anul 2001 o dată cu susținerea concursului pentru postul de preparator la disciplina Farmacologie și Farmacologie clinică, a Facultății de Medicină din cadrul Universității “Lucian Blaga” din Sibiu, avându-l ca mentor pe d-nul profesor univ. dr. Liviu Safta. În paralel mi-am derulat activitatea de medic rezident farmacologie clinică. Ca urmare, întreaga activitate profesională și academică s-a axat pe domeniul medicamentului, pe care l-am abordat din două largi perspective: eficiența substanțelor active medicamentase în terapia diverselor afecțiuni și siguranța medicamentelor, evaluate atât în studii clinice cât și non-clinice.

Din punct de vedere profesional formarea mea ca medic farmacolog a atins un prim prag o dată cu susținerea examenului de medic specialist în anul 2005, iar din 2011 sunt medic primar în această specialitate. Ca medic farmacolog m-am implicat treptat în „problemele” medicamentului. În anul 2020, ca și rezultat al activității mele profesionale, am înființat în cadrul SCJUS Compartimentul de Studii clinice și Siguranța Medicamentului.

Din perspectiva didactică a carierei, am urcat treptele academice de la nivel de preparator (2001), la asistent universitar (2004), șef de lucrări (2007) și din 2021 până în prezent sunt conferențiar universitar. Disciplinele predate sunt Farmacologie, farmacologie clinică și toxicologie clinică la specializările medicină, medicină dentară, farmacie, asistență medicală, balneofiziokinetoterapie și tehnică dentară. Obiectivul general al procesului de predate este conștientizarea implicațiilor în practica medicală a tratamentului medicamentos, în vederea adaptării atitudinii terapeutice la nevoile specifice ale fiecărui pacient. De-a lungul activității academice am coordonat activitatea studenților care s-a concretizat în peste 50 de lucrări de licență la specializările medicină, farmacie și asistență medicală. În același timp am coordonat activitățile grupurilor de studenți cu scopul elaborării de articole științifice și participarea la conferințe/congrese naționale și internaționale.

În ceea ce privește latura științifică a carierei mele, consider că activitatea de cercetare este o componentă esențială care realizează o legătură între activitatea didactică și profesia de medic, fiind la baza procesului de învățare continuă. În anul 2010 am susținut teza de doctorat cu titlul „Contribuții la studiul comparativ al eficienței inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și al antagoniștilor receptorilor pentru angiotensina II” sub coordonarea d-lui Prof. univ dr. Liviu Safta în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca. În cadrul cercetării aferente acestei teme am abordat problema disfuncției endoteliale la pacientul cu boală cardiovasculară.

Realizările științifice obținute după conferirea titlului de doctor în domeniul medicină au fost corelate cu disciplinele predate în calitate de titular (Farmacologie, Farmacologie clinică și Toxicologie clinică) și au fost în legătură cu cerințele mediului profesional. Aceste realizări au fost concentrate în principal pe 4 direcții: studiul eficienței și siguranței medicamentelor în patologia cardio-vasculară, studiul importanței markerilor tumorali în optimizarea farmacoterapiei anticanceroase, studii privind ameliorarea profilului de siguranță al medicamentelor și studiul impactului substanțelor active medicamentoase asupra mediului înconjurător. De asemenea au existat preocupări și în alte domenii specifice farmacologiei precum, evaluarea mecanismelor antibioretistenței și implicațiile acesteia în practica medicală și utilizarea bazelor de date și a inteligenței artificiale în optimizarea monitorizării tratamentului medicamentos etc. Realizările mele științifice sunt parțial prezentate în capitolele următoare, astfel.

În capitolul 2 intitulat Studiul importanței markerilor tumorali în optimizarea farmacoterapiei anticanceroase am rezumat cercetarea care a abordat rolul biopsiei ganglionului limfatic

santinelă în diagnosticul, prognosticul și optimizarea farmacoterapiei la pacienții cu melanom cutanat. Astfel, cercetarea s-a derulat pe o perioadă de 4 ani, pe un grup de subiecți care au fost diagnosticați cu melanom în diferite stadii evolutive. În urma analizei datelor din acest studiu se poate afirma că diagnosticarea corectă a pacienților cu SLN negativ (stadiul I sau II) sau ganglioni sentinela pozitivi (stadiul III) facilitează stadializarea corectă și mai ales, controlul regional și la distanță al bolii prin adoptarea unei decizii terapeutice adecvate și particularizate cazului.

În același capitol am analizat și studiul implicațiilor clinice și terapeutice ale expresiei imunohistochimice ale genei CDH1 în cancerul de sân. Produsul genei este o moleculă de adeziune celulară transmembranară numită E-caderina. În progresia cancerului de sân pierderea parțială sau totală a expresiei CDH1 se corelează cu prognosticul prost al acestor pacienți. Mutațiile au fost găsite în stadiile incipiente ale carcinoamelor neinvazive, asociind astfel mutațiile CDH1 cu pierderea controlului creșterii celulare. În acest context, corelarea parametrilor clinico-patologici (dimensiunea tumorii, prezența metastazelor tumorale etc.) cu expresia imunohistochimică a E-cadherinei au fost studiate din perspectiva importanței acesteia în particularizarea planului terapeutic și de monitorizare cu scopul creșterii ratei de supraviețuire.

Capitolul 2 este completat de aspecte teoretice și experimentale al terapiei genice și studiul in vitro al lectinei din semințele de *Pisum fulvum* din perspectiva proprietăților anticanceroase și reglatoare ale genelor apoptotice.

În capitolul 3 sunt incluse câteva cercetări care privesc ameliorarea profilului de siguranță al medicamentelor. Astfel, în evaluarea experimentală a riscului administrării analgezicelor în sarcină s-a analizat problema automedicației în general și în particular impactul consumului de paracetamol, mai ales la femeia însărcinată. Acest studiu experimental și-a propus să identifice efectele dozei maxime tolerate ale anumitor medicamente analgezice administrate în timpul embriogenezei la șoareci. S-a urmărit stabilirea unei corelații între administrarea de paracetamol (acetaminofen) sau ketoprofen și modificările apărute la nivelul produsului de concepție expus în timpul embriogenezei la aceste substanțe active. Cercetarea noastră, efectuată pe șoareci femele gestante, a examinat posibilitatea apariției unor tulburări congenitale.

Tot în acest capitol am inclus și preocupările legate de studiul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active medicamentoase. Modul în care un medicament este eliberat dintr-o

anumită formulare poate afecta în mod remarcabil eficacitatea sau toxicitatea substanței active. În acest context, se urmărește reducerea la minimum a riscurilor de administrare prin menținerea nivelurilor de medicament într-un interval dorit. Din această perspectivă, s-a analizat influența anizotropiei asupra mecanismelor de eliberare ale medicamentelor din formele farmaceutice prin intermediul funcțiilor invariante comune. Acest capitol conține și o analiză comparativă a hidrogeluri de chitosan încărcate cu lipozomi ca și modalitate promițătoare de a reduce burst efect-ul în eliberarea medicamentelor și cercetarea care analizează posibilitatea utilizării acidului tanic în sinteza lipozomilor cu scopul reducerii riscului asociat administrării sistemelor cu eliberare controlată a medicamentelor.

Capitolul 4 include tema impactului substanțelor active medicamentoase asupra mediului înconjurător și care adaugă o perspectivă nouă semnificației prescrierii raționale a medicamentelor. Astfel, s-a analizat managementul deșeurilor medicamentoase în România, factorii care determină variabilitatea concentrației micropoluantilor organici medicamentoși în mediu și nu în ultimul rând modul în care substanțele active medicamentoase modifică parametrii fotosintetici și emisia de compuși organici volatili la plante.

Toate realizările științifice au fost posibile datorită colaborării cu cercetători valoroși din diverse domenii – medici, farmaciști, biologi, fizicieni, matematicieni, informaticieni, care se regăsesc în calitate de coautori ai articolelor științifice care stau la baza acestei teze de abilitare și care sunt menționate în capitolul bibliografie. Colaborarea a fost intensă, vastă și a fost posibilă deoarece am fost inclusă în echipe de cercetare provenind din universitatea din care fac parte, dar și din universități din țară și străinătate.

Secțiunea a doua a acestei teze conține planul de evoluție și dezvoltare a carierei în plan didactic și în domeniul cercetării.

SUMMARY

The habilitation thesis entitled “Contributions to the Study of the Efficiency and Safety of Medicines” presents, in a documented way, my professional, academic and scientific activity carried out after obtaining the title of Doctor of Medicine. Many of these results have resulted in the publication of over 50 scientific articles, participation in conferences and congresses or are in the process of publication.

In the period between obtaining the title of Doctor of Medicine and the elaboration of this habilitation thesis, I focused on two major fields, academic/education and the scientific field/research, without being able to make a clear distinction between them because they intertwine and are imperatively necessary for complete professional training.

The habilitation thesis includes two sections: the first and most comprehensive includes scientific, professional and academic achievements, and the second has plans to develop a didactic career in the field of research.

The first section, Scientific, Professional and Academic Achievements, contains four chapters.

I included a synthesis of scientific, professional and academic achievements in the first chapter. My academic career began in 2001 when I won the competition for the post of assistant professor in the discipline of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Faculty of Medicine of the “Lucian Blaga” University in Sibiu with the mentor Mr. Dr. Liviu Safta. In parallel, I worked as a clinical pharmacology resident. As a result, the entire professional and academic activity focused on the field of medicines, which I approached from two broad perspectives: the effectiveness of medicinal active substances in the therapy of various ailments and the safety of medicines, evaluated in clinical and non-clinical studies.

From a professional point of view, my training as a pharmacologist reached a first threshold once I passed the specialist doctor exam in 2005, and since 2011 I have been a primary doctor in this speciality. As a pharmacologist, I gradually became involved in the “problems” of medicines. In 2020, I established the Department of Clinical Studies and Drug Safety within the Clinical County Emergency Hospital of Sibiu (SCJUS) due to my professional activity.

From the didactic perspective of my career, I climbed the academic ranks from assistant professor (2004) to lecturer (2007) and from 2021 until now, I have been an associated professor. The disciplines taught are Pharmacology, clinical pharmacology and clinical

toxicology in the specializations of medicine, dentistry, pharmacy, medical assistance, balneophysiokinetotherapy and dental technique. The general objective of the teaching process is to raise awareness of the implications in the medical practice of treatment to adapt the therapeutic attitude to each patient's specific needs. Throughout the academic activity, I coordinated the students' activity, which resulted in more than 50 bachelor's theses in medicine, pharmacy and medical assistance specializations. At the same time, I coordinated the activities of student groups intending to develop scientific articles and participate in national and international conferences/congresses.

Regarding the scientific side of my career, I consider the research activity an essential component that connects the didactic activity and the medical profession, being the basis of the continuous learning process. In 2010, I defended my doctoral thesis with the title "Contributions to the comparative study of the effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists" under the supervision of Prof. Dr. Liviu Safta at the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" from Cluj-Napoca. As part of the research related to this topic, we addressed the issue of endothelial dysfunction in patients with cardiovascular disease.

The scientific achievements obtained after conferring the title of doctor in the field of medicine were correlated with the disciplines taught - Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology, and were related to the requirements of the professional environment. These achievements were mainly focused on four directions: the study of the effectiveness and safety of drugs in cardiovascular pathology, the study of the importance of tumour markers in the optimization of anticancer pharmacotherapy, studies on improving the safety profile of drugs and the study of the impact of active substances on the environment. I was also concerned with other areas specific to pharmacology, such as evaluating antibiotic resistance mechanisms and their implications in medical practice, using databases and artificial intelligence to optimize drug treatment monitoring, and so forth. My scientific achievements are partially presented in the following chapters, as follows.

In Chapter 2, entitled "Study of the Importance of Tumour Markers in the Optimization of anticancer pharmacotherapy", I summarized the research that addressed the role of sentinel lymph node biopsy in the diagnosis, prognosis and optimization of pharmacotherapy in patients with cutaneous melanoma. Thus, the research took place over four years on a group of subjects diagnosed with melanoma in different evolutionary stages. Following the analysis of the data from this study, it can be stated that the correct diagnosis of patients with negative SLN (stage

I or II) or positive sentinel nodes (stage III) facilitates correct staging and, above all, regional and remote control of the disease by adopting a decision therapeutics appropriate and specific to the case.

In the same chapter, I present the analysis of the clinical and therapeutic implications of the immunohistochemical expression of the CDH1 gene in breast cancer. The gene product is a transmembrane cell adhesion molecule called E-cadherin. In the progression of breast cancer, the partial or total loss of CDH1 expression correlates with the poor prognosis of these patients. Mutations have been found in the early stages of noninvasive carcinomas, thus associating CDH1 mutations with loss of cell growth control. In this context, the correlation of clinical-pathological parameters (tumour size, presence of tumour metastases, etc.) with the immunohistochemical expression of E-cadherin was studied from the perspective of its importance in customizing the therapeutic and monitoring plan to increase the survival rate.

Chapter 2 is completed with theoretical and experimental aspects of gene therapy and the in vitro study of the lectin from the seeds of *Pisum fulvum* from the perspective of anticancer and regulatory properties of apoptotic genes.

In Chapter 3, some research is included that concerns improving the safety profile of medicines. Thus, in the experimental assessment of the risk of administering analgesics during pregnancy, the problem of self-medication was analyzed in general, particularly the impact of paracetamol consumption, especially in pregnant women. This experimental study aimed to identify the effects of the maximum tolerated dose of certain analgesic drugs administered during embryogenesis in mice. The aim was to establish a correlation between the administration of paracetamol (acetaminophen) or ketoprofen and the changes occurring in the product of conception exposed during embryogenesis to these active substances. Our research on pregnant female mice examined the possibility of congenital disorders.

Also, in this chapter, I have included the concerns related to studying systems with controlled release of active substances. How a drug is released from a particular formulation can markedly affect the efficacy or toxicity of the active substance. In this context, the aim is to minimize administration risks by keeping drug levels within a desired range. From this perspective, the influence of anisotropy on drug release mechanisms from pharmaceutical forms was analyzed using standard invariant functions. This chapter also contains a comparative analysis of chitosan hydrogels loaded with liposomes as a promising way to reduce the burst effect in drug

delivery and research that analyzes the possibility of using tannic acid in liposome synthesis to reduce the risk associated with the administration of controlled-release drug systems.

Chapter 4 includes the impact of medicines and their metabolites on the environment, which adds a new perspective to the meaning of the rational prescription of medicines. Thus, the management of pharmaceutical waste in Romania was analyzed, the factors determining the variability of the concentration of medicinal organic micropollutants in the environment and, last but not least, how active substances modify the photosynthetic parameters and the emission of volatile organic compounds in plants.

All scientific achievements were possible thanks to the collaboration with valuable researchers from various fields - doctors, pharmacists, biologists, physicists, mathematicians, and computer scientists, who are co-authors of the scientific articles that form the basis of this habilitation thesis and which are mentioned in bibliography chapter. The collaboration was intense, vast and possible because I was included in research teams from the university I belong to and from universities in the country and abroad.

The second section of this thesis contains the evolution and career development plan in the didactic and research field.