

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
FARMACIE**



**METODE DE SINTEZĂ CHIMICĂ ȘI IN SILICO
UTILIZATE PENTRU DEZVOLTAREA ȘI
FORMULAREA COMPUȘILOR ACTIVI
FARMACOLOGIC**

REZUMAT

Conf. univ. dr. Mioc Marius Nicolae

**Timișoara
2023**

Teza de abilitare intitulată "METODE DE SINTEZĂ CHIMICĂ ȘI ÎN SILICO UTILIZATE PENTRU DEZVOLTAREA ȘI FORMULAREA COMPUȘILOR ACTIVI FARMACOLOGICI" cuprinde succint realizările postdoctorale ale candidatului din perioada post-doctorală.

Sinteza chimică reprezintă un element esențial și practic punctul de început al dezvoltării unui nou compus cu potențial efect terapeutic. Chiar dacă la ora actuală există o pleoră vastă de molecule chimice care apar zilnic și sunt cercetate pentru efectul farmacologic, chiar dacă marea majoritate a acestora sunt eficiente din punct de vedere farmacologic aceleași majoritate prezintă inconveniente de natură toxicologică sau farmacocinetică ce le face să fie ineficiente pentru a fi dezvoltate ca viitoare medicamente. În acest proces metodele computaționale joacă un rol important deoarece oferă o posibilitate de a dezvolta rațional o serie de compuși care au o probabilitate ridicată să fie activi o anumită țintă biologică.

Lucrarea de față este structurată în patru capitole principale. Primul capitol detaliază succint activitatea științifică postdoctorală a candidatului. Acesta este subdivizat în trei subcapitole principale. În prima parte sunt discutate atât metodele chimice și computaționale cât și efectele biologice determinate pentru diverși derivați de 1,2,4-triazol-3-ol. Această activitate este o extensie a activității din perioada doctorală fiind bazată atât pe extinderea seriei derivaților de triazoli cât și pe formularea acestora în nanostructuri poliuretane. Compușii discutați prezintă un grad diferit de citotoxicitate pe diferite linii celulare canceroase.

Următorul subcapitol se axează pe nanoformulări de diferite tipuri ale unor compuși naturali bioactivi din clasa triterpenelor pentaciclice. Astfel sunt discutați bioconjugăți metalici precum nanoparticule de argint bioconjugate cu betulină, nanoparticule de aur conjugate cu betulină, acid betulinic și derivați triterpenici semisintetici, magnetolipozomi cu acid betulinic, co-cristale ale acidului betulinic cu vitamina C, complecși de incluziune ale unor triterpene în ciclodextrine și multe altele. Ideea de bază o reprezintă faptul că toate aceste formulări au fost concepute pentru a crește efectul citotoxic al substanței active formulate și a îmbunătăți biodisponibilitatea acestora. Tot în cadrul acestui subcapitol sunt analizate comparativ efectele biologice ale compusilor formulați cu cele ale structurilor testate ca atare.

Ultimul subcapitol al primei părți se axează pe sinteza și evaluarea unei game largi de derivați triterpenici pornind de la diferite schelete de bază. În cadrul acestor modificări chimice apar o serie de derivatizări în diferite poziții ale nucleului triterpenic. Astfel compușii discutați aparțin unor clase chimice precum derivați de lupan, ursan, oleanan, damaran și altele. Majoritatea sunt derivați heterociclici care au grefate în diferite poziții, piperidină, piperazină, piridină, 1,2,4-triazol, benzotriazol sau azepan dar există și compuși precum esteri sau amide ale unor triterpene care sunt și ele evaluate pentru diferitele lor efecte biologice. Acest subcapitol este împărțit după efectele farmacologice ale derivaților testați. Derivații cu profil antitumoral ocupă partea majoritară a acestui subcapitol, întrucât triterpenele pentaciclice sunt cunoscute ca substanțe cu efect antiproliferativ împotriva a diverse tipuri de cancer. Însă sunt tratate totodată și derivați cu efect antimicobacterian sau efect anticlamidia.

Datorită prezenței unor diferite subdirecții de cercetare, în lucrarea de față, primul capitol care tratează activitatea științifică nu are o împărțire neapărat cronologică ci este divizat după cele două subdirecții evidente respectiv formulări de compuși activi și sinteze de compuși chimici activi, iar subcapitolul destinat derivaților triazolici este tratat separat deoarece reprezintă o extensie a cercetării terminate în cadrul studiilor doctorale, iar celelalte două subcapitole au ca element comun triterpenele pentaciclice. Întreaga mea activitate științifică a dus la diseminarea a 55 de articole în reviste ISI, cu un factor de impact cumulativ de peste 200, 2 capitole de carte și 15 lucrări de conferință. În special, sunt autorul principal a mai mult de jumătate din aceste articole. Ponderea articolelor publicate în reviste clasate în zona Q1/zona Q2 este de 64,81%. Indicele Hirsch, conform Web of Science Citation Report (Clarivate Analytics), este de 16, pe baza a 778 de citări (695 fără auto-citare) și media citărilor per publicație (fără auto-citare) de 11,67%. În cadrul activității mele de cercetare am făcut parte din echipa a 4 granturi naționale de cercetare și am fost director de proiect al unui grant național și al unui local finanțat de UMFVBT.

Al doilea capitol este dedicat realizărilor academice. Parcursul meu academic a început în 2014 când am devenit Asistent universitar la Disciplina Chimie farmaceutică, urmat apoi de promovarea mea ca Șef de lucrări, în 2018, și pe post de Conferențiar universitar în 2021. În paralel, din 2018 până în 2020 am fost rezident în domeniul Farmacie, specializarea laborator farmaceutic la detașat la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara, România, iar din 2021 până în prezent sunt rezident în cadrul aceleiași instituții în specializarea farmacie generală. În acești ani, am urmărit creșterea calității predării, participând la cursuri de psihopedagogie interacționând cu studenți și participând activ la modificarea și modernizarea continuă a materialelor de curs. De asemenea am fost implicat activ în programul de tutoriat "Voluntariat în activitatea de dezvoltare academică" (VADA), din cadrul universității noastre, prin care studenți au șansa să își extindă nivelul de cunoaștere și să acumuleze numeroase abilități prin participarea la activitatea de predare sau activitatea științifică.

Al treilea capitol detaliază activitatea mea profesională și este împărțit în două subcapitole care arată parcursul meu profesional și certificatele obținute. Imediat după absolvirea Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Facultatea de Farmacie, în octombrie 2013, am urmat studiile școlii doctorale, în cadrul Institutului de Chimie "Coriolan Drăgulescu" sub coordonarea Prof. Dr. Ludovic Kurunczi. În august 2017 mi-am susținut public teza de doctorat intitulată: "Proiectarea, sinteza și testarea unor compuși bioactivi noi, potențiale medicamente pentru căile de semnalizare în cancerul de colon", obținând calificativul "Foarte bine". După finalizarea studiilor doctorale am câștigat un proiect intern finanțat de UMFVBT cu ajutorul căruia am continuat într-o anumită măsură cercetarea începută la doctorat. Anul următor am câștigat un proiect național post-doctoral. Finanțarea respectivă ne-a ajutat să punem bazele unei infrastructuri de cercetare stabile care a avut un deznodământ productiv până în prezent. La sfârșitul lui 2019 am primit din partea Alianței Naționale a Organizațiilor Studentești din România (ANOSR) premiul "Profesor Bologna".

Capitolul final discută perspectivele viitoare de dezvoltare academică, științifică și profesională. Competențele academice vor fi îmbunătățite prin utilizarea unor tehnici moderne de predare și modernizarea continuă a materialelor și expunerea acestora astfel încât mediul de învățare să devină tot mai atractiv. Din punct de vedere al cercetării voi păstra direcția actuală însă voi încerca să redirectionez o parte din acest domeniu de cercetare și spre studiile legate de longevitate, domeniu care aparent suferă o creștere exponențială atât ca și popularitate cât și ca volum de rezultate apărut în literatură. Pentru a crește atât prestigiul instituției cât și cel personal, îmi propun să mențin aceleași standarde ridicate când vine vorba de calitatea și cantitatea rezultatelor științifice diseminate.