

MEDICINAL PLANTS FROM TRADITIONAL USE TO SCIENTIFIC-BASED THERAPY: OLD REMEDIES AND INNOVATIVE APPROACHES

HABILITATION THESIS

Assoc. Prof. Oana Cioanca

PhD, MSc, PharmD

Abstract

This habilitation thesis summarizes the most relevant part of my research results obtained since my PhD thesis, defended in June 2010. It is a cumulative document providing an overview of various scholarly works studying medicinal plants interdisciplinarity and modern approaches within the last 11 years of research and 18 years of academic activity.

Initially, the thesis includes a brief presentation of my academic and scientific career evolution in section I. This part of the thesis indicates the most significant steps undertaken to evolve in knowledge, pedagogic and technical skills. The type of lectures/practical lessons and teaching programs in which I was involved are presented. Also, there are elements of my implication in student research coordination and academic visibility (as guest editor or reviewer for prestigious ISI journals). Moreover, some elements from my professional experience and jobs are mentioned. Section I represents a comprehensive collection of all my academic and didactic skills, along with my implication in various admission committees, exam committees, research grants, national and international awards conferred to me.

The second section of the habilitation thesis presents the most important results obtained during the last decade of my research development and knowledge acquisition in the vast area of medicinal plants. This section is divided into two main parts, chemical assessment and current scientific evidence of the biomolecular potential of selective herbal extracts.

Chemical profile assessment of herbal extracts is an important element in phytochemistry and phytotherapy and represents the basis for the fundamentalism of future use of vegetal extracts in tests and therapy. Therefore, my thesis indicates two main groups of natural molecules that were of interest for my research: fixed or non-volatile compounds and volatile terpenoids. Each of these two classes was investigated by high-resolution hyphenated techniques correlated to their chemical structure and physicochemical properties. This first chapter of Section I presents briefly the methodology and results obtained for some of the investigated herbal extracts containing either flavonoids, polyphenolic acids, iridoids, alkaloids or essential oils rich in monoterpenes.

Current scientific evidence of the biomolecular potential of selective herbal extracts is the chapter that presents the most significant research in terms of evidencing the biologic potential of previously investigated herbal extracts and natural molecules. Starting from the



most known antioxidant potential, investigated by assays that indicate the scavenging or chelating potential of free radicals and enzyme inhibition tests, to the evaluation of the antibacterial and antifungal activity of various selective extracts against standard or clinically isolated strains, all data were obtained through interdisciplinary collaboration with various departments and labs from “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy from Iasi, Research Institute of the University of Bucharest or “Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy from Timisoara.

The collaboration with these departments was extended to the evaluation of *in vitro* cell viability, on normal or melanoma cell lines. The obtained results being published in prestigious national and international ISI journals.

The second subchapter of *Current scientific evidence of the biomolecular potential of selective herbal extracts* indicates the most prolific part of my research interest which was part of my postdoctoral scholarship program and one Young research team grant funded by “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy from Iasi in which I was the coordinator. The area is related to neuroprotection and the beneficial potential of terpenoids or flavonoid-rich selective herbal extracts in various *in vivo* models of Alzheimer’s disease (AD), mild cognitive impairment (MCI) and Parkinson’s (PD). The animal models (rat or *Danio rerio*) were obtained by the collaboration with the Department of Animal physiology from the Faculty of Biology, “Al. I. Cuza” University of Iasi. The obtained results starting from 2012 till the present were published in 27 ISI papers in national and international journals, some of which are either Q1 and Q2 rated.

Most of the obtained data suggest that the investigated extracts possess neuroprotective, antidepressant, anxiolytic and antidementia properties by antioxidative and memory-enhancing mechanisms. This underlines the significance of innovative approaches for medicinal plant research. All correlations, challenges and significance of the results are included in the third subchapter of this part.

The third chapter, *Theory vs. research: current trends and future challenges*, presents briefly two new research directions that are related to medicinal plants extracts. These areas involve nanoparticle and multifunctional systems (based on large particle inclusion – e.g. cyclodextrins) formulation. Such areas will enhance the bioavailability of the natural molecules that often have lipophilic characteristics and lower solubility in usual pharmaceutical preparations.

The second section of the thesis briefly describes the future trends on the academic level with the incorporation of the research results in educational materials and research topics of interest in the proposed field.

Given all the presented facts, defending my habilitation thesis *Medicinal plants from traditional use to scientific-based therapy: old remedies and innovative approaches* is a critical next step in my independent research activity, with all my previous experiences, skills, results and publications (in natural compounds research and education, pharmacognosy, cell biology, animal testing, neurosciences) supporting, in every single part, the proposed career plan and all aspects of the presented investigations.



Rezumat

Teza de abilitare intitulată „*Plantele medicinale de la utilizarea tradițională la terapia bazată pe dovezi: remedii vechi și abordări inovatoare*” reflectă principalele repere ale activității profesionale, academice și științifice începând cu perioada postdoctorală și până în prezent. Totodată sunt incluse perspectivele academice și științifice urmărite în vederea dezvoltării profesionale viitoare.

Inițial, în secțiunea I teza include o scurtă prezentare a evoluției carierei mele academice și științifice. Această parte a tezei indică cei mai relevanți pași întreprinși pentru a dobândi cunoștințe, abilități pedagogice și tehnice. Sunt prezentate tipul de cursuri/lecții practice și programe de predare în care am fost implicată. De asemenea, sunt surprinse contribuțiile proprii în coordonarea cercetării studenților și vizibilitatea academică (în calitate de editor invitat sau recenzor pentru reviste ISI de prestigiu). Mai mult, sunt menționate câteva elemente din experiența mea profesională și locurile de muncă. Secțiunea I reprezintă o colecție cuprinzătoare a tuturor abilităților mele academice și didactice, împreună cu implicarea mea în diferite comisii de admitere, comitete de examen, granturi de cercetare, premii naționale și internaționale obținute pe parcursul carierei mele didactice și de cercetare.

Cea de-a doua secțiune a tezei de abilitare prezintă cele mai importante rezultate obținute în ultimul deceniu al cercetării mele și al achiziției de cunoștințe în vastul domeniu al plantelor medicinale. Această secțiune este divizată în două părți principale, evaluarea chimică și dovezile științifice actuale ale potențialului biomolecular al extractelor selective de origine vegetală.

Evaluarea profilului chimic al extractelor vegetale este un element important în fitochimie și fitoterapie și reprezintă fundamentarea utilizării viitoare a extractelor vegetale în variate teste și în terapie. Astfel, teza mea indică două grupuri principale de molecule naturale care au fost de interes pentru cercetarea mea: compuși fixi sau nevolatili și terpene volatile. Fiecare dintre aceste două clase a fost investigată prin tehnici moderne, de înaltă rezoluție, corelate cu structura lor chimică și proprietățile fizico-chimice. Acest prim capitol al secțiunii I prezintă pe scurt metodologia și rezultatele obținute pentru unele dintre extractele de plante investigate care conțin fie flavonoide, acizi polifenolici, iridoide, alcaloizi sau uleiuri volatile bogate în monoterpene.

Dovezile științifice actuale ale potențialului biomolecular al extractelor selective de origine vegetală este capitolul care prezintă cele mai importante rezultate în ceea ce privește evidențierea potențialului biologic al extractelor vegetale și moleculelor naturale cercetate anterior. Toate datele în ce privește potențialul antioxidant (investigat prin teste care indică efectul de scavenger sau chelare al radicalilor liberi și testele de inhibare a unor enzime) și evaluarea activității antibacteriene și antifungice a diferitelor extracte selective față de tulpini standard sau izolate clinic, s-au obținut prin colaborare interdisciplinară cu diverse departamente și laboratoare de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din



Iași, Institutul de Cercetare al Universității din București sau Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara.

Colaborarea cu aceste departamente a fost extinsă pentru evaluarea viabilității celulare *in vitro*, pe linii celulare normale sau de melanom uman. Rezultatele obținute au fost publicate în reviste ISI naționale și internaționale de prestigiu.

Al doilea subcapitol al dovezilor științifice actuale ale potențialului biomolecular al extractelor selective de origine vegetală, indică cea mai prolifică parte a cercetării proprii, care a făcut parte din programul meu de bursă postdoctorală și un grant de cercetare de Tinere echipe finanțată de Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași, în care am fost director de proiect. Domeniul de cercetare include neuroprotecția și potențialul benefic al terpenoidelor sau al extractelor selective bogate în flavonoide evaluate pe diferite modele *in vivo* de boală Alzheimer (AD), afectare cognitivă ușoară (MCI) și Parkinson (PD). Modelele animale (șobolan sau *Danio rerio*) au fost obținute prin colaborarea cu Departamentul de Fiziologie animală de la Facultatea de Biologie, Universitatea „Al. I. Cuza” din Iași. Rezultatele obținute începând cu 2012 până în prezent au fost publicate în 27 de lucrări ISI în reviste naționale și internaționale, dintre care unele sunt cotate fie Q1 sau Q2.

Majoritatea datelor obținute sugerează faptul că extractele investigate posedă proprietăți neuroprotectoare, antidepresive, anxiolitice și antidementive prin mecanisme antioxidante și de îmbunătățire a memoriei. Acest lucru subliniază semnificația abordărilor inovatoare pentru cercetarea plantelor medicinale. Toate corelațiile, provocările și semnificația rezultatelor sunt incluse în cel de-al treilea subcapitol al acestei părți.

Al treilea capitol, Teorie vs. cercetare: tendințe actuale și provocări viitoare, prezintă pe scurt două noi direcții de cercetare care pentru extractele din plante medicinale. Aceste domenii implică formulări de nanoparticule și sisteme multifuncționale (bazate pe incluziunea în particule mari - ex. ciclodextrine). Prin astfel de formulări noi se urmărește creșterea biodisponibilității moleculelor naturale care au adesea caracteristici lipofile și solubilitate mai mică în preparatele farmaceutice uzuale.

A doua secțiune a tezei descrie pe scurt tendințele viitoare la nivel academic cu integrarea rezultatelor cercetării în materiale educaționale și subiecte de cercetare de interes în domeniul propus.

Având în vedere toate elementele prezentate, susținerea tezei mele de abilitare „**Plantele medicinale de la utilizarea tradițională la terapia bazată pe dovezi: remedii vechi și abordări inovatoare**” reprezintă un pas critic în activitatea mea independentă de cercetare, cu toate experiențele, abilitățile, rezultatele și publicațiile mele anterioare (în cercetare și educație a compușilor naturali, farmacognozie, biologie celulară, teste *in vitro/in vivo*, neuroștiințe) susținând, fiecare în parte, planul de carieră propus și toate aspectele investigațiilor prezentate.