



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

**CURRENT AND MODERN CONCEPTS
IN INFERTILITY: FURTHER
MOLECULAR AND CLINICAL
INSIGHTS**

Bogdan Doroftei, MD, PhD
Associate Professor

REZUMAT

Această teză de abilitare intitulată „**CONCEPTE ACTUALE ȘI MODERNE ÎN INFERTILITATE: INFORMAȚII SUPLIMENTARE MOLECULARE ȘI CLINICE**” prezintă realizările mele științifice, didactice și medicale în perioada postdoctorală. Se concentrează pe expertiza clinică și experimentală, cu scopul de a oferi o imagine de ansamblu integrativă asupra intereselor mele generale privind infertilitatea dintr-un punct de vedere multidisciplinar. Am reușit să delimitez acest subiect de cercetare și să-mi împart munca în patru părți, din care două subcapitole principale, după cum urmează:

INTRODUCEREA oferă o retrospectivă succintă a carierei mele academice, profesionale și științifice, respectiv a domeniilor mele de interes și a principalelor împliniri profesionale.

SECȚIUNEA I - INFERTILITATEA: CONTEXTUL MOLECULAR este atribuit așa-numiților promotori ai infertilității, indiferent de sex. Mai precis, se referă la predispoziția ridicată spre comorbidități neuropsihiatrice și la modul în care medicamentele pentru infertilitate prescrise exercită, de asemenea, efecte antagonice prin perturbarea integrității axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale/gonadale. Deoarece este bine cunoscută producția fulminantă a speciilor reactive de oxigen în timpul stărilor de stres prelungit, stresul oxidativ este acceptat în prezent și văzut ca o componentă integrativă. Astfel, am arătat în mod sistematic că într-adevăr ar putea fi un factor declanșator al infertilității. De asemenea, induce o schimbare în interiorul eubiozei gazdei prin perturbarea funcționalității normale a axei intestin-creier, reflectată de deficiențe pe termen lung care implică mai multe componente, cum ar fi: neurologice, metabolice și genetice. Acest concept se aplică și nou-născuților care sunt livrați fie prin cezariană, fie vaginal la termen sau prematuri. Există o multitudine de factori endo- și exogeni care le modelează microbiota și influențează dezvoltarea lor ulterioară. Având în vedere că orice entitate microscopică posedă capacitatea de a modula această cale bidirecțională, este imperativ să se restabilească homeostazia cât mai curând posibil pentru a evita orice boli severe, ireversibile și care pot pune viața în pericol.

SECȚIUNEA II - APLICAȚII CLINICE reflectă încă o dată la începutul acestei secțiuni rolul jucat de microorganisme. De data aceasta se concentrează pe prevalența infecțiilor cu agenți non- și patogeni, precum și pe rezistența lor la antibiotice. Deși medicamentele convenționale pentru infecții s-au dovedit încă fiabile, infertilitatea rămâne o provocare. Pe măsură ce domeniul tehnologiilor ADN a devenit congruent cu metodologiile FIV/ART, șansele de a obține o sarcină au fost îmbunătățite exponențial în urma utilizării diferitelor medicamente recombinante. Pe de altă parte, nu trebuie omis faptul că componenta masculină este o altă cauză a incapacității de a concepe. De-a lungul carierei mele, am avut, de asemenea, șansa de a extinde acest spectru de cunoștințe cu cazuri în care instrumentele de investigare și diagnostic molecular și-au dovedit eficiența și fiabilitatea pentru femei și bebeluși care au necesitat intervenții imediate. În ultima parte a acestei secțiuni, am încercat să explic matematic statutul fertilității. Cu toate acestea, acest subiect de interes este limitat, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a obține o imagine de ansamblu completă cu privire la modul în care se poate explica această tranziție de la fertilitate la infertilitate.

CONCLUZIILE enunță și explică direcțiile de dezvoltare profesională și cercetare științifică pe care mi le-am propus în continuare.

Secțiunea **REFERINȚE BIBLIOGRAFICE** include articole, cărți și capitole de carte care m-au ajutat la elaborarea acestei teze.

Rezultatele științifice pe o perioadă de 15 ani sunt incluse în peste 60 de articole publicate și sesiuni de conferințe (peste 35 de articole fiind publicate în reviste indexate ISI) care au adunat peste 900 de citări (index h - 10).

THESIS SUMMARY

This habilitation thesis titled “**CURRENT AND MODERN CONCEPTS IN INFERTILITY: FURTHER MOLECULAR AND CLINICAL INSIGHTS**” presents my scientific, didactic, and medical accomplishments during the postdoctoral years. As such, it provides an integrative overview of my overall expertise and interests regarding infertility from a multidisciplinary point of view. The research topic and my work with it are divided here in four parts with two main sections as follows:

The **INTRODUCTION** consists in a succinct overview of my academic, professional, and scientific career path, interests, and achievements.

SECTION I - INFERTILITY: MOLECULAR BACKGROUND focuses on the so-called promoters of infertility, regardless of sex. More precisely, it refers to the high predisposition towards neuropsychiatric comorbidities and how prescribed infertility drugs also exert antagonistic effects by perturbing the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis. Since the fulminant production of reactive oxygen species during prolonged stress states is well known, oxidative stress is presently accepted and viewed as an integrative component. Thus, we systematically showed that it could indeed be a trigger of infertility. Also, oxidative stress induces a shift within the host’s eubiosis by disrupting the normal functionality of the gut-brain axis, reflected in long-term deficiencies which involve multiple components such as: neurological, metabolic, and genetic. This also applies to newborns that are delivered either through C-section or vaginally at full-term or preterm. There are a multitude of endo- and exogenous factors that shape their microbiota and influence subsequent development. Considering that any microscopic entity possesses the ability to modulate this bi-directional pathway, it is imperative to re-establish the homeostasis as soon as possible to avoid any severe, irreversible, and potentially life-threatening diseases.

SECTION II - CLINICAL APPLICATIONS begins with a reiteration of the role played by microorganisms. This time, the focus is on the prevalence of infections with non- and pathogenic agents, as well as on their antibiotic resistance. While conventional drugs are still reliable in addressing infections, infertility presents a significant challenge. As the field of DNA technologies became congruent with IVF/ART methodologies, the chances of obtaining a pregnancy were exponentially improved following the use of various recombinant drugs. On the other hand, it must be said that inability to conceive can also have male-related causes. Throughout my career, I have also had the chance to explore and expand this area of knowledge by analyzing cases in which investigative and molecular diagnostic tools proved their efficiency and safety for women and babies in need of immediate interventions. Last but not least, towards the end of this section, I attempt a mathematical explanation of fertility status. However, further studies are necessary to achieve a comprehensive view explaining the transition from fertility to infertility.

The **CONCLUSIONS** revisit and explain my intended directions for future professional development and scientific research.

The **BIBLIOGRAPHIC REFERENCES** section includes numerous articles, books, and book chapters that informed the writing process and the thesis itself.

The thesis encompasses the scientific results obtained over a period of 15 years, and which have been communicated in over 60 published articles and conference sessions. Of these, more than 35 articles are featured in ISI-indexed journals and their 900+ citations demonstrate substantial international readership and outreach (h-index 10).