



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

MEMORIU ȘTIINTIFIC ASUPRA TEZEI DE
DOCTORAT

*“CERCETARE EXPERIMENTALĂ PRIVIND
RECEPTORII OPIOIZI PERIFERICI”*



Subsemnatul, Prof.Univ.dr. Ion Fulga, conducătorul de doctorat al domnului Mugurel Jafal, având în vedere recomandarea comisiei de îndrumare și integritate academică, precum și a raportului de similitudini, fac următoarele comentarii privind această teză de doctorat.

Lucrarea abordează un subiect de mare interes terapeutic și rezolvat parțial în literatură până la ora actuală.

Întrucât în ultima vreme s-a demonstrat că există și receptori opioizi periferici care apar și se dezvoltă în cursul unor procese inflamatorii, autorul și-a pus următoarele probleme:

1. Dacă acești receptori periferici sunt opioizi, stimularea lor are efect analgezic așa cum are stimularea receptorilor nervos centrali.
2. Dacă receptorii opioizi periferici apar și se dezvoltă în cursul unei inflamații stimularea lor poate influența favorabil sau nefavorabil procesul inflamator.
3. Dacă receptorii opioizi periferici apar și se dezvoltă în cursul procesului inflamator intensitatea efectului analgezic al morfinei variază pe parcursul procesului inflamator.
4. Există posibilitatea obținerii unui efect analgezic topic fără efecte nervos centrale care în general sunt dăunătoare.

Într-un prim experiment autorul și-a pus problema dacă morfina administrată topic are efect antiinflamator. A lucrat pe un model experimental care constă în producerea unei inflamații prin administrarea intraplantară de caragenină și măsurarea periodică a volumului lăbuței posterioare drepte cu ajutorul unui plețismometru digital. Morfina a fost administrată atât intraplantar cât și intraperitoneal în două doze. Doza de 1 mg/kg corp nu a avut efect antiinflamator nici după administrarea locală nici după administrarea intraperitoneală. Doza de 5 mg/kg/corp a avut efect antiinflamator când a fost administrată intraplantar dar nu a avut efect antiinflamator când a fost administrată intraperitoneal. Autorul a tras concluzia că morfina prin stimularea receptorilor opioizi periferici are efect antiinflamator, efect la care nu a contribuit



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE



stimularea receptorilor opioizi centrali deoarece administrarea intraperitoneală nu a avut un asemenea efect .

În continuare autorul si-a pus problema dacă doza de 5 mg/kg corp administrată intraplantar are și efect analgezic și dacă intensitatea acestui efect variază în timp pe parcursul evoluției inflamației. Pentru aceasta autorul a efectuat un experiment în care a fost produsă inflamație prin administrarea de caragenină și a evaluat intensitatea efectului analgezic produsă de morfină administrată intraplantar în doza de 5 mg/kg corp la diverse intervale de timp după producerea inflamației. Efectul analgezic a fost măsurat prin evaluarea timpului de retragere a lăbuței inflamate ca urmare a aplicării unui stimul de lumină infraroșie cu ajutorul unui aparat perfecționat de tip Ugo Basile. Rezultatele au aratat că morfina are efect analgezic și că intensitatea maximă a efectului analgezic se produce la 3 ore de la producerea inflamației. Mai mult decât atât, din analiza datelor s-a constatat că în a doua parte a evoluției procesului inflamator se instalează un fenomen de hiperalgezie și că în această perioadă efectul analgezic al morfinei este mai mic decât înainte de instalarea hiperalgeziei.

Pe baza acestor rezultate, autorul a tras concluzia ca efectul analgezic de cea mai mare intensitate produsă de morfina la 3 ore de la instalarea inflamației este datorat faptului că numărul receptorilor opioizi a crescut progresiv atingând un maxim la 3 ore. Durata de 3 ore este prea scurtă ca densitatea receptorilor opioizi să fi crescut prin sinteză de noi receptori, ci mult mai degrabă prin creșterea exprimării membranare a acestora. Faptul că efectul analgezic a fost de mai mică intensitate după instalarea efectului de hiperalgezie l-a făcut pe autor să creadă că morfina are efect slab asupra durerii produse prin hiperalgezie .

Într-un alt experiment autorul si-a pus problema sa studieze dacă există o relație doza efect analgezic în cazul administrării intraplantare a morfinei . Pentru aceasta a folosit același model experimental dar administrând morfina în doze progresiv crescătoare în progresie geometrică rație doi respectiv 2,5 -5-10-20 mg/kg corp. Rezultatele au arătat că doza de 2,5 mg/kg corp nu are efect analgezic. Dozele de 5 și 10 mg/kg corp au efect analgezic semnificativ statistic dar foarte apropiate, practic având aceeași intensitate a efectului, iar doza de 20 mg/kg



corp are un efect analgezic extrem de intens însoțit de evidente semne nervos centrale cum ar fi sedare și coada Straub.

Pe baza acestor rezultate autorul a tras concluzia ca doza de 5 mg/kg/corp și doza de 10 mg/kg corp produc practic aceeași intensitate a efectului analgezic ceea ce presupune ca numărul maxim al receptorilor opioizi de la nivelul labutei inflamate este cel corespunzător dozei de 5 mg/kg corp. De asemenea faptul ca aceste doze nu au prezentat manifestări nervos centrale așa cum a prezentat doza de 20 mg/kg corp, presupune ca efectele analgezice ale dozelor de 5 mg și 10 mg/kg corp s-au manifestat exclusiv prin stimularea receptorilor opioizi periferici. Faptul că efectul analgezic al dozei de 20 mg/kg corp a fost mult mai intens decât al dozelor de 5 mg/kg/corp și 10 mg/kg corp arată că intensitatea efectului analgezic produs prin stimularea receptorilor opioizi periferici este mai mică decât intensitatea efectului analgezic produs prin stimularea receptorilor opioizi centrali.

Pentru a verifica dacă într-adevăr se poate obține un efect analgezic prin stimularea receptorilor opioizi periferici fără să fie stimulați și receptori opioizi nervos centrali, autorul a folosit același model experimental numai că morfina a fost administrată atât intraplantar în doza de 5 mg/kg corp cât și intraperitoneal în doza de 5 mg/kg corp și 10 mg/kg corp. Doza de 5 mg/kg corp intraplantar a avut efect analgezic dar nu a prezentat acest efect după administrarea intraperitoneală. Doza de 10 mg/kg corp administrată intraperitoneal a avut un efect analgezic foarte intens dar însoțită de evidente manifestări nervos centrale. Pe baza acestor rezultate autorul a tras concluzia ca în aceste condiții experimentale doza de 5 mg/kg corp produce un efect analgezic semnificativ statistic exclusiv prin stimularea receptorilor opioizi periferici.

Lucrarea o apreciez ca fiind originală, ca abordează o problemă foarte actuală, dar incomplet elucidată până în acest moment și că sugerează interesante noi modalități terapeutice.

Lucrarea prezintă numeroase contribuții originale cu interesante perspective terapeutice. Enumerez numai câteva din acestea cum ar fi determinarea numărului de receptori opioizi periferici, faptul că există posibilitatea obținerii unui efect analgezic prin stimularea exclusivă a



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE



receptorilor opioizi periferici, faptul că intensitatea efectului analgezic produs prin stimularea exclusivă a receptorilor opioizi periferici este de mai mică intensitate decât stimularea receptorilor opioizi centrali dar este lipsită de efecte nervos centrale, majoritatea lor dăunătoare.

Analiza de similitudini a exclus practic riscul de plagiat, coeficientul de similitudini 1 fiind de 1,82%, iar coeficientul de similitudini 2 fiind de 0,34 %.

Cu ocazia presușinerii tezei de doctorat, membrii comisiei de presușinere au avut păreri foarte favorabile subliniind caracterul de noutate, contribuțiile personale, volumul foarte mare de muncă și necesitatea continuării acestor cercetări în vederea obținerii unor date foarte convingătoare pentru extrapolarea acestor rezultate în clinică.

Apreciez că această lucrare este originală și îndeplinește standardele naționale minimale pentru conferirea diplomei de doctor.

Pe baza tuturor acestor date îmi exprim acordul pentru depunerea oficială în vederea susșinerii publice a tezei de doctorat cu titlul "Cercetare experimentală privind receptorii opioizi periferici".

Prof. Dr Ion Fulga