

Abstract teză de doctorat:

Teza de doctorat a avut ca obiectiv izolarea fitocompușilor de tip saponine triterpenice din frunzele de *Hedera helix* (iederă) cunoscute ca având proprietăți terapeutice, caracterizarea lor fizico-chimică și evaluarea biologică a biocompatibilității și a activității efectului antiproliferativ. Într-o primă etapă, variante de extracte din frunze de *Hedera helix* au fost analizate calitativ prin metode fizico-chimice și au fost stabilite clasele de fitocompuși specifici. Au fost obținute extracte din iederă prin patru procedee de extracție: refluxare, ultrasonicare, macerare și extracție continuă Soxlet, pentru care s-a estimat comparativ conținutul total de saponine. Izolarea saponinelor componente a fost realizată din extractul etanolic obținut prin macerarea frunzelor proaspete de *Hedera helix* L.. Hederageninul brut a fost izolat din extractul etanolic rezultat prin macerarea repetată a frunzelor de iederă, urmată de hidroliză acidă și purificare cu acetonitril, precum și din extractul etanolic obținut prin refluxare, supus hidrolizei acide și purificării cu acetat de plumb. Pe baza cromatogramelor LC-MS s-a determinat cantitatea de hederagenin din probele testate. Hederageninul brut testat *in vitro* a prezentat biocompatibilitate cu celulele fibroblaste normale de șoarece NCTC L929, la concentrații de 2-200 μg/mL și activitate antitumorală pe celule epiteliate tumorale de cervix uman Hep-2, la concentrațiile de 100-400 μg/mL, cu o valoare IC₅₀ de 320 μg/mL apropiată de cea a hederageninului standard (IC₅₀ de 250 μg/mL). Frațiile de extract hidroetanolic refluxat din iederă au fost separate prin flash-cromatografie cu detecție UV-Vis, fiind caracterizate biologic și biochimic. Activitatea antiproliferativă a acestor fracții a fost dependentă de conținutul de saponine, iar activitatea lor antioxidantă a fost corelată cu conținutul în polifenoli și flavonoizi. Frațiile bogate în saponine testate *in vitro*, au manifestat un efect antiproliferativ puternic pe celule de cervix uman (IC₅₀ 181 μg / mL și respectiv 115,7 μg/mL) și au fost necitotoxice pe celule fibroblaste normale de șoarece pe intervalul de concentrație de 2-200 μg/mL. Optimizarea unui amestec de saponine cu efect antiproliferativ maxim, constituit din α-hederin, hederagenin și hederacozid C, a fost realizată prin modelarea matematică cu ajutorul metodei suprafeței de răspuns (RSM) generată de software-ul Design Expert 11. S-au obținut 14 variante de amestec ale celor trei componente, care au fost testate ulterior pe culturi celulare. Datele rezultate au indicat că varianta optimă a fost amestecul de α-hederin, hederagenin și hederacozid C cu raportul de masă de 3,863: 100,000: 596,137 (μg). Acest amestec a înregistrat efectul antiproliferativ maxim asupra celulelor tumorale Hep-2 (viabilitate 34,83%) și a fost biocompatibil cu celulele normale NCTC L929 (viabilitate 79,59%). Studiile *in vitro* au demonstrat că amestecul în varianta optimă a celor trei saponine are efectul antitumoral scontat asupra celulelor tumorale de cervix uman, ceea ce indică potentialul acestuia de a fi utilizat în terapia antitumorală. De asemenea, datele obținute oferă informații de bază referitoare la posibila utilizare a hederageninului izolat din frunzele de *H. helix*, și respectiv a fracțiilor de extract separate prin flash cromatografie, cu conținut optim în saponine, ca posibili agenți antitumorali în tratamentul cancerului. Rezultatele obținute au fost publicate sub forma a 3 articole științifice în reviste cotate ISI.

Cuvinte cheie: *Hedera helix* L.; constituenți fitochimici; α-hederin; hederagenin; hederacozid C; flash chromatografie; optimizarea unui amestec de saponine; citotoxicitate *in vitro*; activitate antiproliferativă.