



REZUMAT

Fitosterolii, modularea receptorilor pentru hormonii sexuali, efecte endocrine – de la model animal la practica clinică

Doctorand: Bătrînu (Buț) Mădălina-Georgiana

Conducător științific: Prof. Dr. Tero-Vescan Amelia

Hiperplazia benignă de prostată este o afecțiune comună la bărbații în vârstă, asociată cu simptome ale tractului urinar inferior care afectează semnificativ calitatea vieții bărbaților. Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată este un proces complex datorită mecanismelor sale multifactoriale. Protocoalele de tratament ale acestei afecțiuni includ tratamente chirurgicale, convenționale, modificări ale stilului de viață, precum și fitoterapie.

În contextul creșterii interesului pentru terapii naturale și complementare, fitosterolii, în special β -sitosterolul, au devenit subiect de studiu intens datorită proprietăților lor antiandrogene, antiinflamatoare și pro-apoptotice. Această cercetare abordează rolul și mecanismele de acțiune ale β -sitosterolului în managementul simptomatologiei asociate hiperplaziei benigne de prostată, structurându-se pe patru direcții principale, fiecare cu obiective și metode specifice.

Primul studiu a vizat investigarea la nivel molecular a interacțiunilor dintre fitosteroli și enzima 5α -reductază tip 2. Prin abordări complementare computaționale (*in silico*) și experimentale (*in vitro*), s-a urmărit caracterizarea tipului de legături formate între fitosteroli și centrul activ al enzimei pentru a determina potențialul inhibitor al acestora. Analiza combinată *in vitro* și *in silico* a demonstrat o activitate inhibitoare redusă a fitosterolilor (β -sitosterolul, stigmasterol și campesterol) asupra 5α -reductază tip 2, semnificativ inferioară dutasteridei. β -sitosterolul a prezentat cea mai bună afinitate de legare, sugerând un potențial terapeutic superior celorlalți fitosteroli studiați. Totuși, relevanța clinică al acestui mecanism pare a fi redus, ceea ce sugerează că beneficiile terapeutice ale extractelor vegetale bogate în fitosteroli se datorează, într-o măsură mai mare, altor mecanisme, precum cele antiinflamatorii și antioxidante.

Al doilea studiu a avut ca și scop analizarea calitativă și cantitativă a suplimentelor alimentare care conțin β -sitosterol, utilizate în hiperplazia benignă de prostată. Drept urmare, a fost dezvoltată și validată o metodă analitică HPLC pentru determinarea conținutului de β -sitosterol. Mai mult, studiul a evaluat conformitatea între concentrațiile declarate și cele măsurate în produsele comerciale, și relevanța terapeutică a dozelor identificate, verificând dacă acestea se încadrează în intervalul activ pentru inducerea efectelor benefice presupuse. Rezultatele studiului au evidențiat probleme de standardizare și control al calității. Lipsa transparenței în etichetare și variațiile mari de concentrație între produse afectează reproductibilitatea rezultatelor. Această neconcordanță poate compromite eficacitatea terapeutică și siguranța



acestor produse, subliniind nevoia unor reglementări mai stricte și a unor strategii analitice standardizate în procesul de producție.

A treia direcție de cercetare a presupus evaluarea nivelului de cunoștințe și a percepțiilor în rândul viitorilor profesioniști din domeniul sănătății privind utilizarea fitosterolilor în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Prin intermediul unui chestionar, s-a analizat gradul de familiarizare cu aceste terapii complementare pentru identificarea lacunelor din educația medicală și elaborarea de recomandări pentru o mai bună înțelegere a potențialului terapeutic al fitosterolilor. Din perspectiva percepției, viitorii profesioniști din domeniul sănătății manifestă o atitudine favorabilă față de utilizarea suplimentelor alimentare pe bază de fitosteroli, chiar în absența unor cunoștințe aprofundate. Această constatare evidențiază atât necesitatea unei educații medicale bazate pe dovezi privind fitoterapia, cât și importanța disponibilizării pe piață a unor suplimente cu eficacitate dovedită clinic.

Al patrulea studiu a avut rolul de a evalua eficacitatea β -sitosterolului în condiții *in vivo*, utilizând un model animal de hiperplazie benignă de prostată indus medicamentos. Obiectivele studiului au inclus compararea efectului cu tratamentul standard (dutasteridă), investigarea mecanismelor antiandrogene prin analiza raportului TST/DHT, efectul pro-apoptotic prin studierea expresiei proteinelor Bax, Bcl-2, precum și efectul antiinflamator prin cuantificarea citokinelor proinflamatorii IL-1 β și IL-6. Studiul a evidențiat că β -sitosterolul prezintă o activitate antiandrogenă moderată în modelul de hiperplazie benignă de prostată, demonstrată prin scăderea semnificativă a raportului TST/DHT, dar cu efecte limitate asupra dimensiunii prostatei și fără influență semnificativă asupra procesului de apoptoză. Administrarea combinată a β -sitosterolului împreună cu dutasterida, a condus la reducerea volumului prostatic și a nivelului de IL-6, sugerând un potențial efect sinergic, deși nu a depășit eficacitatea DUT utilizat izolat. Aceste rezultate indică faptul că β -sitosterolul ar putea funcționa mai bine ca terapie adjuvantă în cadrul unor scheme terapeutice combinate, care să acopere simultan mai multe mecanisme patogenetice ale hiperplaziei benigne de prostată.

Studiul de față implementează o strategie inovatoare în explorarea potențialului terapeutic al fitosterolilor în hiperplazia benignă de prostată, combinând simulări *in silico*, teste *in vitro* și studii *in vivo* pe un model animal, alături de analize de calitate ale suplimentelor alimentare și evaluări ale percepției profesioniștilor în domeniul vizat. Studiul evaluează pentru prima dată afinitatea de legare a trei fitosteroli (sitosterol, campesterol și stigmasterol) pentru enzima 5 α -reductază tip 2, relevând o activitate inhibitorie inferioară față de inhibitorii sintetici. Mai mult, cercetarea reprezintă prima investigație care evaluează concomitent efectele antiandrogene, antiinflamatorii și antiproliferative ale β -sitosterolului în monoterapie într-un model animal de hiperplazie benignă de prostată, evidențiind un potențial sinergic cu terapia standard (ex. scăderea IL-6), dar și limitări (lipsa impactului supra volumului prostatic).

Lucrarea se distinge prin abordarea sa integrativă, construind o punte între cercetarea fundamentală și aplicațiile practice. Pe de o parte, studiile mecanistice oferă o înțelegere detaliată a interacțiunilor moleculare, iar pe de altă parte, analiza de calitate a suplimentelor alimentare și studiul de tip chestionar aduc contribuții directe la îmbunătățirea practicii medicale. Totodată, acest studiu oferă o perspectivă multidisciplinară prin combinarea unor abordări diverse (analiza medicamentului, investigații biochimice, evaluări farmacologice și studii de percepție medicală), contribuind astfel la o înțelegere mai cuprinzătoare a domeniului studiat.