

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
FARMACIE**



**DE LA COMPUȘI DE ORIGINE NATURALĂ LA
COMPUȘI DE SINTEZĂ: EVALUĂRI FARMACO-
TOXICOLOGICE ALE ACTIVITĂȚII BIOLOGICE
ȘI SIGURANȚEI PRIN MODELE INTEGRATE IN
VITRO ȘI IN OVO
REZUMAT**

Conf. univ. dr. Macașoi Ioana-Gabriela

**Timișoara
2026**

REZUMAT

Prezenta teză de abilitare intitulată „De la compuși de origine naturală la compuși de sinteză: evaluări farmaco-toxicologice ale activității biologice și siguranței prin modele integrate in vitro și in ovo” sintetizează realizările personale științifice, academice și profesionale acumulate în perioada postdoctorală și conturează principalele direcții de dezvoltare a carierei relevante pentru etapa de conducător de doctorat. Activitatea prezentată în această teza se înscrie în domeniul evaluării farmaco-toxicologice a compușilor de origine naturală, semisintetică și sintetică, având ca element distinctiv o platformă metodologică integrată in vitro și in ovo.

Teza este alcătuită din patru capitole principale :

Capitolul 1 – Realizări științifice ;

Capitolul 2 – Realizări academice ;

Capitolul 3 – Activitatea profesională ;

Capitolul 4 – Perspective academice și științifice.

Capitolul 1 prezintă principalele realizări științifice. Activitatea de cercetare, desfășurată integral în cadrul Centrului de Cercetare pentru Evaluări Farmacotoxicologice (FARMTOX), are ca piatră de temelie competențele metodologice obținute pe parcursul studiilor doctorale. Aceste competențe se referă la :

i) studii in vitro pe linii celulare sănătoase și tumorale cu aplicarea metodelor de determinare a viabilității celulare, studii de imunofluorescență, microscopie și test de migrare de tip scratch ;

ii) studii de respirometrie de înaltă rezoluție prin intermediul dispozitivului Oroboros O2k ;

iii) studii in ovo pe membrană corioalantoidă a oului de găină embrionat cu studierea potențialului efect iritativ și evaluarea procesului de angiogeneză.

Din punct de vedere scientometric, activitatea științifică este reflectată printr-un indice Hirsch de 15 (Web of Science) și 667 de citări fără autocitări, 54 de lucrări științifice (dintre care 15 ca autor principal), un factor de impact cumulat de 158,7 (44,8 ca autor principal), participarea la 4 proiecte (2 internaționale și 2 naționale), premiera a 8 articole în programul PRECISI, calitatea de editor invitat al revistei *Molecules*, precum și colaborări internaționale cu colective din Grecia, Italia și Croația. Activitatea de cercetare este structurată pe două direcții majore, având ca numitor

comun metodologia caracterizată prin studii in vitro și in ovo. De asemenea, punctul comun al direcțiilor de cercetare este reprezentat de necesitatea caracterizării riguroase a profilului de siguranță, plecând de la premisa conform căreia 90% dintre candidați esuează în perioada preclinică din cauza profilului toxicologic și având în vedere și principiul celor 3R.

Prima direcție de cercetare, descrisă în subcapitolul 1.2, se referă la evaluarea biosiguranței și profilarea farmaco-toxicologică și cuprinde trei tematici.

În primul rând, repoziționarea medicamentelor convenționale a vizat metforminul, care a demonstrat un profil dual, dependent de tipul celular evaluat. Pe de o parte, a prezentat un efect citotoxic selectiv la nivelul celulelor de cancer colorectal (HT-29 și HCT-116) și fără afectarea celulelor sănătoase complementare (CCD 841 CoN). Pe de altă parte, acesta a dovedit un efect citoprotector și anti-irritativ la nivel hepatic, prin evaluarea asupra celulelor hepatice sănătoase HepaRG și in ovo, la nivelul plexului vascular. Rezultatele obținute susțin repoziționarea sa ca adjuvant în domeniul oncologic.

Cel de-al doilea studiu a vizat evaluarea efectului sinergic al asocierii dintre aspirină și 5-fluorouracil la nivelul celulelor de cancer colorectal – HT-29. Cuantificarea potențialului sinergic a fost făcută prin metoda Chou-Talalay, iar mecanismele biologice asociate au fost determinate prin evaluarea impactului asupra expresiei genelor Bcl-2, Bax, Bad și caspazelor 3 și 8. Efectul identificat a fost unul citotoxic, selectiv la nivelul celulelor tumorale.

Cea de-a doua tematică a subcapitolului 1.2. a privit evaluarea toxicologică a xenobioticelor, aditivilor și factorilor fizici. În această categorie au fost studiate :

i) nicotina ca efect citotoxic dozo-dependent la nivelul keratinocitelor, hepatocitelor și cardiomiocitelor și că potențial iritativ la nivelul plexului vascular al membranei corioalantoide ;

ii) asocierea dintre fluorura de sodiu și xilitol pentru care au fost documentate efecte dependente de tipul celular luat în studiu – keratinocite și celule de osteosarcom la nivelul cărora s-a concluzionat că xilitolul reduce toxicitatea asociată fluorurii de sodiu ;

iii) radiațiile ultraviolete de tip B, care la doza maximă utilizată în stomatologie (5 J/cm²) induc modificări de tip apoptotic la nivelul celulelor tumorale, dar și fibroblaselor gingivale sănătoase, argumentând astfel necesitatea reevaluării limitelor de expunere pentru țesuturile orale.

Cea de-a treia tematică a vizat evaluarea biosiguranței materialelor și dispozitivelor dentare. În acest scop, dispozitivele au fost imersate în salivă artificială cu valori ale pH-ului diferite pentru a mima cât mai îndeaproape mediul oral. Testarea a fost realizată in vitro, pe modele 2D și 3D și in ovo. Rezultatele au indicat că aparatul ortodontic acilic, cele două dispozitive elastodontice, cele două mase ceramice de tip scaffold și cele două geluri pe bază de peptide cu autoasamblare au prezentat profiluri de siguranță favorabile, confirmând totodata valoarea platformei integrate ca instrument predictiv și etic de caracterizare preclinică.

Cea de-a doua direcție de cercetare a fost discutată în detaliu în subcapitolul 1.3. și a vizat compuși bioactivi de origine naturală și semisintetică cu potențial antitumoral. În planul compușilor de origine naturală, triterpenoidele pentaciclice au fost valorificate extensiv prin trei studii privind melanomul.

Primul studiu a evaluat lupeolul pentru potențialul efect citotoxic selectiv și antiangiogenic. Cel de-al doilea și al treilea studiu au urmărit asocierile dintre acid betulinic și digoxină, precum și dintre acidul oleanolic și doxorubicină. Rezultatele au indicat un efect sinergic cuantificat prin metoda Chou-Talalay, asocierile inducând efecte pro-apoptotice și antiangiogenice, cu un profil de siguranță bun la evaluarea in ovo. În completarea triterpenelor pentaciclice, au fost realizate studii pe diverși compuși de origine vegetală. Un studiu a urmărit extractul de *Helleborus purpurascens* (bogat în kaempferol, quercetină, epicatechină) în ceea ce privește potențialul citotoxic selectiv pe linia celulară MCF-7 și implicațiile căii apoptotice mediate mitocondrial.

De asemenea, eugenolul a reprezentat subiectul unui alt studiu în care au fost evaluate efectele pro-apoptotice la nivelul carcinomului lingual, osteosarcomului și carcinomului orofaringian cu implicarea caspazelor în inducerea morții celulare. Și, în final, extractul furanocumarinic de *Cachrys libanotis* a fost analizat și s-a determinat potențialul citotoxic selectiv la nivelul celulelor de cancer de sân MDA-MB-231, cu un profil de biocompatibilitate benefic la nivel vascular.

În ceea ce privește derivații semisintetici și sintetici, metodologia descrisă anterior a fost aplicată cu succes pe serii proiectate de grupuri de cercetare naționale și internaționale. Din această categorie au fost studiați esterii benzotriazolici ai acizilor triterpenici (funcționalizare la C-28). Aceștia au demonstrat un efect citotoxic selectiv la nivelul liniei celulare de melanom uman – A375, inhibarea respirației celulare tumorale și afinitatea crescută pentru proteinele familiei cu implicații în apoptoza celulară – Bcl-2.

O altă categorie de derivați semisintetici studiați au fost hibridele quinazolin-tiazolice inhibitoare de VEGFR2 în cazul cărora contribuția proprie a constatat în demonstrarea potențialului antiangiogenic in ovo, prin aplicarea testului CAM și cuantificarea efectului cu sistemul IKOSA Prism AI.

Cea de-a treia categorie de substanțe de origine semisintetică studiată a fost cea a derivaților acidului fosfonic și fosfinic cu potențial anti-osteosarcom, dovedindu-se un profil pro-apoptotic și biocompatibilitate superioară produsului comercial aprobat pentru uz terapeutic.

În plus, mi-am adus contribuția în domeniul derivaților semisintetici prin publicarea unui articol de tip review având ca temă centrală derivații bioactivi ai acidului linoleic obținuți prin chimie verde.

Această secțiune evidentiază o dublă poziționare din punct de vedere științific. Pe de o parte de evaluator al profilului biologic în cadrul unor colective multidisciplinare și, pe de altă parte, ca autor capabil de sinteză critică a datelor din literatură. Această direcție deschide spațiul către extinderea platformei prin dezvoltarea și introducerea de modele 3D și metode de grefare tumorală in ovo.

Capitolul 2 se referă la realizările academice. Activitatea didactică s-a realizat urmărind o traiectorie ascendentă în cadrul Facultății de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timisoara.

Astfel, în anul 2018, am ocupat poziția de asistent universitar, în 2022 am promovat ca șef lucrări, iar din 2025 sunt conferențiar universitar. Disciplinele atribuite postului actual sunt Toxicologie și Metodologia cercetării științifice. De-a lungul carierei am susținut cursuri, lucrări practice și seminarii pe un spectru larg de discipline și niveluri de studiu (programele de licență Farmacie, Asistență de Farmacie și Cosmetică Medicală, precum și nivelul de masterat), de la terminologie farmaceutică și medicamente biologice la toxicologie, industria medicamentului, farmacovigilență, plante toxice și bioetică. Principiul pe care mi-am fundamentat activitatea academică este acela conform căruia activitatea de predare și cea de cercetare sunt inseparabile. Astfel că rezultatele și metodologia proprie, inclusiv modelele in vitro și cele in ovo, au fost integrate sistematic în actul didactic, alături de digitalizarea învățării (platforme e-learning, simulatoare, resurse interactive) și de metode bazate pe studii de caz și gândire critică.

În perioada 2019 – 2024 am coordonat nouă lucrări de licență evoluând de la co-coordonare la coordonare unică — o etapă esențială de pregătire pentru rolul de conducător de doctorat.

Activitatea academică a fost extinsă, de asemenea, către dezvoltarea instituțională și educațională, drept dovadă am fost membru al Departamentului de Evaluare și Asigurare a Calității Educaționale (DEACE, 2022–2023), membru în proiectul FITODIDACT (CNFIS-FDI-2022-0484) de modernizare a bazei de practică, formator în proiectul Erasmus+ EURO-PLANT-ACT (cu mobilități la Calabria și Osijek și contribuție de coautor la două capitole ale unui volum colectiv), precum și coordonator al unui program de competențe antreprenoriale în cadrul a două proiecte cofinanțate prin Programul Educație și Ocupare (organizarea a 75 de workshopuri).

În acest capitol sunt incluse și activități complementare, precum calitatea de editor invitat al jurnalului *Molecules*, vizibilitatea prin ORCID și Brainmap, premiile PRECISI și competențele manageriale, organizatorice și transversale (formarea psihopedagogică Nivel I și II, certificatul de competențe antreprenoriale).

Cel de-al treilea capitol face referire la activitatea profesională. Formarea academică s-a realizat integral în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timisoara. Astfel, am absolvit, în anul 2017, Facultatea de Farmacie, iar în perioada 2017-2021 am urmat studiile doctorale, finalizate cu teza „Investigations Concerning the Mechanisms of Action of Functionalized Triterpenoids”, sub coordonarea Prof. univ. dr. Victor Dumitrașcu, confirmată prin Ordinul Ministerului Educației nr. 5610 din 19.11.2021, cu calificativul „Excelent”.

Tema doctorală a vizat mecanismele de acțiune ale triterpenoidelor pentaciclice funcționalizate, cu accent pe mitocondrie ca țintă terapeutică, iar coordonarea grantului doctoral 2DOC/2020 a reprezentat o primă experiență de conducere independentă a unui proiect.

Ca dovadă a dezvoltării profesionale continue stau :

- formarea psihopedagogică Nivel I și II (2017–2018) ;
- certificările din 2022 în validarea metodelor și asigurarea calității rezultatelor în laboratoare de analiză fizico-chimică și în managementul riscului conform SR EN ISO/IEC 17025:2018 ;
- certificatul de competențe antreprenoriale și activitatea în cadrul DEACE.

Carierea mea, debutată încă din perioada studenției prin rolurile de coordonare în organizații studențești locale și naționale, iar mai apoi ca voluntar și apoi colaborator

extern, a evoluat până la asistent, șef de lucrări și conferențiar (2025), integrând responsabilități didactice, de cercetare și instituționale, alături de proiectele coordonate (postdoctoral OA-LIP-MIT) și cele în care am fost membru (ERASMUS+, CNFIS-FDI), recunoașterea științifică și colaborările internaționale.

Ultimul capitol, **capitolul 4**, descrie perspectivele academice și științifice. Acesta prezintă viziunea pe termen mediu și lung, bazată pe principiul integrării activităților de cercetare în actul didactic. Direcțiile propuse sunt fundamentate pe o analiză strategică de tip SWOT, care corelează mediul intern — puncte tari (indice Hirsch 15, expertiza in ovo / CAM și de respirometrie, experiența de coordonare, recunoașterea națională și internațională, apartenența la FARMTOX, competențele de asigurare a calității) și puncte de dezvoltare — cu mediul extern (oportunități precum finanțările europene, tranziția către metodologiile alternative și principiul 3R, digitalizarea și internaționalizarea; amenințări precum instabilitatea finanțării și competiția). Strategiile derivate din analiza SWOT transformă acest inventar într-un plan operațional, valorificând punctele tari pentru fructificarea oportunităților și pentru cotracararea amenințărilor. Acest capitol este structurat în trei subcapitole :

- 4.1. Direcții academice ;
- 4.2. Direcții de cercetare ;
- 4.3. Direcții de coordonare doctorală.

Direcțiile academice se refera la modernizarea curriculumului spre metodologiile alternative (NAMs), principiul 3R, toxicologia predictivă și mecanistică și cadrul reglementar european și global. De asemenea, îmi propun dezvoltarea unui sistem didactic hibrid care să îmbine metodele de e-learning, simulare, pacient virtual, realitate virtuală și augmentată. Un alt aspect deosebit de important și actual este integrarea responsabilă a inteligenței artificiale, transformarea laboratorului într-un spațiu de formare, consolidarea culturii feedback-ului și a parteneriatelor cu mediul profesional.

Direcțiile de cercetare implică dezvoltarea și consolidarea unei platforme preclinice integrate in vitro și in ovo, în jurul a patru direcții principale:

- i) optimizarea compușilor naturali și a derivaților lor;
- ii) aprofundarea rolului mitocondriei ca țintă terapeutică și ca biomarker al toxicității;
- iii) dezvoltarea unei metodologii de grefare tumorală pe membrana corioalantoida (CAM tumor xenograft) pentru a realiza o punte între studiile in vitro și relevanța in

vivo, privind studiul creșterii tumorale, angiogenezei, invaziei, diseminării metastatice și răspunsului la tratament, în acord cu principiul celor 3R ;

iv) introducerea de metodologii alternative precum modelele 3D, organoizi, sferoizi și sisteme organ-on-chip.

Referitor la direcțiile de coordonare doctorală, acestea se referă la formarea în cadrul Școlii Doctorale a universității a cercetătorilor autonomi și integri, prin aplicarea unui mentorat individualizat, orientat spre autonomie progresivă. Vor fi abordate teme de doctorat concentrate în jurul direcțiilor mele de cercetare, inclusiv platforma CAM și metodologii alternative. De asemenea, va fi realizat un program de formare ce îmbină competențele metodologice cu cele transversale (redactare și publicare, design experimental, biostatistică, etica cercetării, scriere de proiecte). Deosebit de importante sunt aspectele legate de integritatea academică, colaborările internaționale, inclusiv în cotutelă, finanțarea și valorificarea rezultatelor și monitorizarea formativă a progresului.

În concluzie, teza conturează o traiectorie coerentă, orientată spre excelență academică, inovație metodologică și formarea unei noi generații de cercetători, având ca element distinctiv platforma integrată in vitro / in ovo și dezvoltarea modelului de grefare tumorală pe CAM, prin care expertiza acumulată urmează să fie transferată în cadrul activității de conducător de doctorat.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA
DOCTORAL SCHOOL
PHARMACY**



**From Naturally-Derived to Synthetic
Compounds: Pharmaco-Toxicological
Evaluations of Biological Activity and Safety
Using Integrated In Vitro and In Ovo Models**

ABSTRACT

Associate prof. PhD Macașoi Ioana-Gabriela

**Timișoara
2026**

ABSTRACT

This habilitation thesis, titled "From compounds of natural origin to synthetic compounds: pharmaco-toxicological evaluations of biological activity and safety through integrated in vitro and in ovo models," summarizes the personal scientific, academic, and professional achievements accumulated during the postdoctoral period and outlines the main career development directions relevant to the PhD supervisor stage. The work presented in this thesis focuses on the pharmaco-toxicological evaluation of compounds of natural, semi-synthetic, and synthetic origin, with a distinctive feature being an integrated methodological platform combining in vitro and in ovo models.

The thesis consists of four main chapters:

Chapter 1 – Scientific achievements;

Chapter 2 – Academic achievements;

Chapter 3 – Professional activity;

Chapter 4 – Academic and Scientific Perspectives.

Chapter 1 presents the main scientific achievements. The research activity, carried out entirely within the Research Center for Pharmacotoxicological Evaluations (FARMTOX), has as its cornerstone the methodological skills developed during the doctoral studies. These skills relate to:

- i) in vitro studies on healthy cell lines and tumors with the application of methods for determining cell viability, immunofluorescence studies, microscopy and scratch migration test;
- ii) high-resolution respirometry studies using the Oroboros O2k device;
- iii) in ovo studies on the chorioallantoic membrane of the embryonated chicken egg with the study of the potential irritative effect and evaluation of the angiogenesis process.

From a scientometric point of view, the scientific activity is reflected by a Hirsch index of 15 (Web of Science) and 667 citations without self-citations, 54 scientific papers (of which 15 as main author), a cumulative impact factor of 158.7 (44.8 as main author), participation in 4 projects (2 international and 2 national), awarding of 8 articles in the PRECISO program, guest editor of Molecules journal, as well as international collaborations with collectives from Greece, Italy and Croatia. The research activity is structured around two major directions, with a common

denominator in the methodology characterized by in vitro and in ovo studies. Also, the common point of the research directions is represented by the need for rigorous characterization of the safety profile, starting from the premise that 90% of the candidates fail in the preclinical period due to the toxicological profile and also taking into account the principle of 3Rs.

The first research direction, described in subchapter 1.2, refers to biosafety assessment and pharmacotoxicological profiling and comprises three themes.

First, the repositioning of conventional drugs focused on metformin, which demonstrated a dual profile, dependent on the cell type evaluated. On the one hand, it showed a selective cytotoxic effect in colorectal cancer cells (HT-29 and HCT-116) without damaging complementary healthy cells (CCD 841 CoN). On the other hand, it has proven a cytoprotective and anti-irritant effect on the liver, as evaluated in healthy HepaRG liver cells and in ovo at the level of the vascular plexus. The results obtained support its repositioning as an adjuvant in the oncology field.

The second study aimed to evaluate the synergistic effect of the combination of aspirin and 5-fluorouracil on HT-29 colorectal cancer cells. The synergistic potential was quantified using the Chou-Talalay method, and the associated biological mechanisms were assessed by examining the expression of the genes Bcl-2, Bax, and Bad, as well as caspases 3 and 8. The effect observed was a selective cytotoxic effect at the level of tumor cells.

The second theme of subchapter 1.2. concerned the toxicological evaluation of xenobiotics, additives and physical factors. In this category, the following were studied:

i) nicotine as a dose-dependent cytotoxic effect at the level of keratinocytes, hepatocytes and cardiomyocytes and as an irritating potential at the level of the vascular plexus of the chorioallantoid membrane;

ii) the association between sodium fluoride and xylitol for which effects dependent on the cell type under study have been documented – keratinocytes and osteosarcoma cells in which it was concluded that xylitol reduces the toxicity associated with sodium fluoride;

iii) type B ultraviolet radiation, at the maximum dose used in dentistry (5 J/cm²), induces apoptotic changes in tumor cells and in healthy gingival fibroblasts, thus arguing for reassessing the exposure limits for oral tissues.

The third theme focused on assessing the biosafety of dental materials and devices. To this end, the devices were immersed in artificial saliva at different pH levels

to closely mimic the oral environment. Testing was conducted in vitro using 2D and 3D models and in ovo. The results indicated that the actilic orthodontic appliance, the two elastodontic devices, the two scaffold ceramic masses, and the two self-assembly peptide-based gels showed favorable safety profiles, while confirming the value of the integrated platform as a predictive and educational tool for preclinical characterization.

The second research direction has been discussed in detail in subchapter 1.3 and focuses on bioactive compounds of natural and semi-synthetic origin with antitumor potential. In terms of compounds of natural origin, pentacyclic triterpenoids have been extensively studied in three studies on melanoma.

The first study evaluated lupeol for potential selective cytotoxic and antiangiogenic effects. The second and third studies examined associations between betulinic acid and digoxin, and between oleanolic acid and doxorubicin. Results indicated a synergistic effect, quantified by the Chou-Talalay method, with the combinations inducing pro-apoptotic and antiangiogenic effects and demonstrating a good safety profile in the ovo evaluation. In addition to the pentacyclic triterpenes, studies examined other plant-derived compounds. One study investigated *Helleborus purpurascens* extract (rich in kaempferol, quercetin, and epicatechin) for selective cytotoxic potential against the MCF-7 cell line and the implications of the mitochondrially mediated apoptotic pathway.

Eugenol was also the subject of another study that evaluated pro-apoptotic effects in lingual carcinoma, osteosarcoma, and oropharyngeal carcinoma, with a focus on caspase-mediated induction of cell death. Finally, the furanocoumarin extract of *Cachrys libanotis* was analyzed, and its selective cytotoxic potential in MDA-MB-231 breast cancer cells was determined, with a beneficial biocompatibility profile at the vascular level.

As for semi-synthetic and synthetic derivatives, the methodology described above has been successfully applied to series designed by national and international research groups. Within this category, benzotriazolic esters of triterpene acids (functionalized at C-28) have been studied. They demonstrated selective cytotoxicity against the human melanoma cell line A375, inhibited tumor cell respiration, and increased affinity for Bcl-2 family proteins, which are implicated in cellular apoptosis.

Another category of semi-synthetic derivatives studied was quinazolin-thiazole hybrids that inhibit VEGFR2, to which I contributed by evaluating their antiangiogenic

potential in ovo using the CAM test and quantifying the effect with the IKOSA Prism AI system.

The third category of substances of semi-synthetic origin studied was phosphonic and phosphinic acid derivatives with anti-osteosarcoma potential, which proved to have a pro-apoptotic profile and biocompatibility superior to the commercially approved product for therapeutic use.

In addition, I made my contribution in the field of semi-synthetic derivatives by publishing a review article on bioactive derivatives of linoleic acid obtained through green chemistry.

This section highlights a dual positioning from a scientific perspective. On the one hand, as an evaluator of the biological profile within multidisciplinary groups, and on the other hand, as an author capable of critical synthesis of data from the literature. This direction opens the space for the expansion of the platform through the development and introduction of 3D models and methods of tumor grafting in ovo.

Chapter 2 addresses academic achievements. The teaching activity was carried out following an upward trajectory within the Faculty of Pharmacy at the University of Medicine and Pharmacy "Victor Babeș" in Timisoara.

Thus, in 2018, I held the position of assistant professor; in 2022, I was promoted to lecturer; and since 2025, I have been an associate professor. The disciplines assigned to the current position are Toxicology and Scientific Research Methodology. Throughout my career, I have taught courses, practical papers, and seminars across a wide range of disciplines and levels of study (bachelor's degree programs in Pharmacy, Pharmacy Assistant, and Medical Cosmetics, as well as the master's level), from pharmaceutical terminology and biological medicines to toxicology, the drug industry, pharmacovigilance, toxic plants, and bioethics. The principle on which I have based my academic activity is that teaching and research are inseparable. Thus, the results and their own methodology, including in vitro and in ovo models, have been systematically integrated into the teaching act, along with the digitization of learning (e-learning platforms, simulators, interactive resources) and methods based on case studies and critical thinking.

Between 2019 and 2024, I coordinated nine bachelor's theses, progressing from co-coordination to single coordination — an essential stage in preparation for the role of doctoral supervisor.

My academic activity has also extended to institutional and educational development. For example, I was a member of the Department of Educational Quality Assessment and Assurance (DEACE, 2022–2023); a member of the FITODIDACT PROJECT (CNFIS-FDI-2022-0484) to modernize the practice base; a trainer in the Erasmus+ EURO-PLANT-ACT project (with mobilities in Calabria and Osijek and a co-author contribution to two chapters of a collective volume); and the coordinator of an entrepreneurial skills program within two projects co-financed by the Education and Employment Program (organization of 75 workshops).

This chapter also includes complementary activities, such as serving as a guest editor for *Molecules* magazine, visibility through ORCID and Brainmap, PRECISI awards, and managerial, organizational, and transversal skills (Level I and II psycho-pedagogical training and an entrepreneurial skills certificate).

The third chapter addresses professional activity. My academic training was conducted entirely at the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy in Timisoara. I graduated in 2017 from the Faculty of Pharmacy, and from 2017 to 2021 I pursued doctoral studies, culminating in the thesis "Investigations Concerning the Mechanisms of Action of Functionalized Triterpenoids," under the coordination of Prof. Victor Dumitrașcu, PhD, confirmed by the Order of the Ministry of Education no. 5610 of 19.11.2021, with the qualification "Excellent". The doctoral theme focused on the mechanisms of action of functionalized pentacyclic triterpenoids, with an emphasis on mitochondria as a therapeutic target, and the coordination of the doctoral grant 2DOC/2020 marked the first experience in independently managing a project.

As proof of continuous professional development are:

- Level I and II psycho-pedagogical training (2017–2018);
- 2022 certifications in method validation and quality assurance of results in physicochemical analysis laboratories and risk management according to SR EN ISO/IEC 17025:2018;
- the certificate of entrepreneurial skills and activity within DEACE.

My career, which began as a student through coordination roles in local and national student organizations, then as a volunteer and external collaborator, evolved into assistant, lecturer, and associate professor (2025), integrating teaching, research, and institutional responsibilities, along with coordinated projects (postdoctoral OA-LIP-MIT) and those in which I was a member (ERASMUS+, CNFIS-FDI), scientific recognition, and international collaborations.

The last chapter, chapter 4, outlines the academic and scientific perspectives. It presents the medium- and long-term vision, grounded in the principle of integrating research activities into teaching. The proposed directions are based on a SWOT strategic analysis that correlates the internal environment — strengths (Hirsch index 15, expertise in ovo/CAM and respirometry, coordination experience, national and international recognition, membership of FARMTOX, quality assurance skills) and development points — with the external environment (opportunities such as European funding, the transition to alternative methodologies and the 3R principle, and digitalization and internationalization; threats such as funding instability and competition). The strategies derived from the SWOT analysis turn this inventory into an operational plan, leveraging strengths to pursue opportunities and counter threats. This chapter is structured into three subchapters:

- 4.1. Academic directions;
- 4.2. Research directions;
- 4.3. Doctoral coordination directorates.

The academic directions focus on modernizing the curriculum toward alternative methodologies (NAMs), the 3R principle, predictive and mechanistic toxicology, and the European and global regulatory framework. I also aim to develop a hybrid teaching system that combines e-learning, simulation, virtual patients, and virtual and augmented reality methods. Another particularly important and current aspect is the responsible integration of artificial intelligence, the transformation of the laboratory into a training space, the strengthening of a culture of feedback, and partnerships with the professional environment. The research directions involve the development and consolidation of an integrated preclinical platform, both in vitro and in ovo, around four main directions:

- i) optimization of natural compounds and their derivatives;
- ii) deepening the role of mitochondria as a therapeutic target and as a biomarker of toxicity;
- iii) development of a tumor grafting methodology on the chorioallantoic membrane (CAM tumor xenograft) to bridge the gap between in vitro studies and in vivo relevance, regarding the study of tumor growth, angiogenesis, invasion, metastatic dissemination and response to treatment, in accordance with the 3Rs principle;
- iv) the introduction of alternative methodologies such as 3D models, organoids, spheroids and organ-on-chip systems.

Regarding the doctoral coordination directions, they focus on training autonomous and upright researchers within the university's Doctoral School through individualized mentoring aimed at progressive autonomy. PhD topics aligned with my research directions will be addressed, including the CAM platform and alternative methodologies. A training program will also be developed that combines methodological skills with transversal ones (writing and publishing, experimental design, biostatistics, research ethics, project writing). Particularly important are issues related to academic integrity, international collaborations, including co-tutelage, funding and capitalization of results, and formative monitoring of progress.

In conclusion, the thesis outlines a coherent trajectory oriented toward academic excellence, methodological innovation, and the training of a new generation of researchers, with a distinctive focus on the integrated in vitro/in ovo platform and the development of the tumor grafting model on CAM, through which the accumulated expertise is to be transferred within the activity of the doctoral supervisor.