MEMORIU ȘTIINȚIFIC ASUPRA TEZEI DE DOCTORAT

Titlul tezei de doctorat: Pentacyclic triterpenes in anticancer research: from preclinical evidence to the development of novel semisynthetic derivatives/Triterpene pentaciclice în cercetarea anticanceroasă: de la dovezile preclinice la dezvoltarea unor noi derivați semisintetici
Doctorand: Ulici Loredana-Alexandra
Conducător științific: Prof. univ. dr. Codruța Șoica
Instituția: Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" din Timișoara

1.Motivarea cercetării

Cancerul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, iar eficiența terapiilor convenționale este limitată de toxicitatea sistemică, chimiorezistența și biodisponibilitatea redusă a unor agenți terapeutici.

Compușii naturali, în special triterpenele pentaciclice de tip lupan, precum betulina, acidul betulinic, acidul betulonic și lupeolul, prezintă un potențial antitumoral semnificativ, datorită efectelor antiproliferative, proapoptotice și antiangiogenice. Totuși, solubilitatea redusă în apă și proprietățile fizico-chimice nefavorabile limitează aplicabilitatea lor terapeutică.

În acest context, derivatizarea chimică prin introducerea unor heterocicluri de tip 1,2,4-triazol reprezintă o strategie promițătoare pentru optimizarea proprietăților farmacologice și îmbunătățirea activității antitumorale.

Prin această cercetare doctorală s-a urmărit obținerea și caracterizarea unor derivați triazolici ai betulinei, precum și evaluarea proprietăților lor fizico-chimice, a activității citotoxice și a mecanismelor de acțiune *in vitro* și *in silico*, în vederea identificării unor noi candidați cu potențial terapeutic.

2. Lista de lucrări care fac parte integrantă din teza de doctorat

Contribuțiile științifice ale tezei de doctorat sunt susținute de publicațiile *in extenso* apărute în reviste indexate ISI (Factor de impact cumulat = 25) și sunt integrate în structura tezei:

1. **Prodea, A.**; Mioc, M.; Munteanu, A.; Mioc, A.; Pașcalău, N.A.; Mara, B.-I.; Atyim, E.; Balan-Porcarasu, M.; Racoviceanu, R.; Șoica, C. *Novel C3/C28-bis-1,2,4-triazolyl-sulfanylacetate-betulin derivatives: Synthesis and Evaluation of Anticancer Potential.* International Journal of Molecular Sciences 2026, 27, 5960. DOI: 10.3390/ijms27135960 (Factor de impact 2025: 5.6).
2. **Prodea, A.**; Munteanu, A.; Jorgovan, M.; Batrina, O.; Mioc, M.; Soica, I.; Trandafirescu, C.; Soica, C. *Triterpenes in breast cancer: a systematic review of preclinical evidence in rodents.* Frontiers in Pharmacology 2025, 16:1623772. DOI: 10.3389/fphar.2025.1623772 (Factor de impact 2025: 5.4).
3. **Prodea, A.**; Milan, A.; Mioc, M.; Mioc, A.; Oprean, C.; Racoviceanu, R.; Negrea-Ghiulai, R.; Mardale, G.; Avram, Ș.; Bălan Porcărașu, M.; Rotunjanu, S.; Trandafirescu, C.; Șoica, I.; Soica, C. *Novel Betulin-1,2,4-Triazole Derivatives Promote In Vitro Dose-*

Dependent Anticancer Cytotoxicity. Processes 2024, 12, 24. DOI: 10.3390/pr12010024 (Factor de impact 2024: 2.8).

4. **Prodea, A.**; Mioc, A.; Banciu, C.; Trandafirescu, C.; Milan, A.; Racoviceanu, R.; Ghiulai, R.; Mioc, M.; Soica, C. *The Role of Cyclodextrins in the Design and Development of Triterpene-Based Therapeutic Agents.* International Journal of Molecular Sciences 2022, 23, 736. DOI: 10.3390/ijms23020736 (Factor de impact 2022: 5.6).
5. Mioc, M.†; **Prodea, A.†**; Racoviceanu, R.; Mioc, A.; Ghiulai, R.; Milan, A.; Voicu, M.; Mardale, G.; Șoica, C. *Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part II).* International Journal of Molecular Sciences 2022, 23, 8896. DOI: 10.3390/ijms23168896 (†: contribuție egală cu primul autor; Factor de impact 2022: 5.6).

3. Evoluția cercetării și participarea la congrese și conferințe

Activitatea de cercetare doctorală s-a desfășurat etapizat, după cum urmează:

3.1. Etapa de documentare

- Studierea literaturii de specialitate;
- Identificarea lacunelor de cercetare;
- Definirea obiectivelor și ipotezelor.

3.2. Etapa experimentală

- Sinteza celor doua serii de derivați triazolici ai betulinei (Bet-TZ1-4 și AP1-5)
- Optimizarea parametrilor de sinteză;
- Caracterizarea fizico-chimică (RMN, FTIR).

3.3. Etapa de evaluare biologică

- Teste de viabilitate celulară *in vitro* (HaCaT, A375, MCF-7, HT-29, PANC-1);
- Evaluare mecanistică (morfologie celulară, cuantificarea caspazelor-3/-7/-9, cuantificarea speciilor reactive de oxigen);

3.4. Etapa de evaluare computațională

- Analiza de farmacologie de rețea pentru seria AP1-5
- Analiza de andocare moleculară (docking molecular)
- Simulare de dinamică moleculară pentru complexul AP5-MMP2
- Profil *in silico* ADMET pentru AP5

3.5. Etapa de diseminare

- Publicarea rezultatelor în reviste științifice internaționale;
- Prezentarea rezultatelor în cadrul manifestărilor științifice:

1. *Poster*: **Prodea, A.**; Eşanu, O.; Mioc, M.; Șoica, C. Synthetically Enhanced Betulin-Based Triazoles as Promising Anticancer Agents. International Conference on Interdisciplinary Approaches and Emerging Trends in Pharmaceutical Doctoral Research: Innovation and Integration, Timișoara, 7-9 July 2025, Proceedings 2025, 127, 12. https://doi.org/10.3390/proceedings2025127012
2. *Poster*: **Prodea, A.**; Milan, A.; Mioc, M.; Racoviceanu, R.; Trandafirescu, C.; Mioc, A.; Pârvănescu, R.; Ghiulai; R.; Mardale; G.; Șoica, C.; Chemical heterocyclic derivatization of pentacyclic triterpenes- a promising strategy for drug development; Workshop New trends in pharmaceutical research; Timișoara 31.03.2023; p. 37-38

3. *Comunicare orală*: **Ulici, A.**; Milan, A.; Racoviceanu, R.; Ghiulai, R.; Mioc, M.; Soica, C.; Docking-based drug-cyclodextrin complex design, for pentacyclic triterpenes formulation. Scholars International Webinar on Pharmacology and Toxicology THEME: "Novel insights in Therapeutic Approaches in Pharmacology and Toxicology", Webinar 14-15 April 2021

4. Aprecierea conducătorului de doctorat în ceea ce privește datele științifice din teza coordonată

Doctorandul a dovedit, pe parcursul programului doctoral, seriozitate, perseverență și o implicare susținută în activitatea de cercetare. A demonstrat abilități de analiză critică, un grad tot mai ridicat de autonomie științifică și competențe în aplicarea metodelor experimentale moderne. Rezultatele obținute prezintă relevanță științifică și contribuie la progresul dezvoltării de noi agenți antitumorali semisintetici pe bază de compuși naturali. De asemenea, doctorandul a respectat principiile etice și cerințele metodologice ale cercetării, valorificând în mod eficient rezultatele prin publicarea acestora în reviste de prestigiu.

În concluzie, activitatea desfășurată îndeplinește criteriile necesare pentru susținerea publică a tezei de doctorat.

Conducător de doctorat:
Prof. univ. dr. Șoica Codruța

Student-doctorand:
Ulici Loredana Alexandra