

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

**ABORDĂRI MULTIDISCIPLINARE ÎN EVALUAREA
SIGURANTEI XENOBIOTICELOR**

CANDIDAT:

Purdel, Nicoleta Carmen, Dr. ;
UMF Carol Davila București

2025

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

**MULTIDISCIPLINARY APPROACHES IN THE SAFETY
ASSESSMENT OF XENOBIOTICS**

SUMMARY OF THE HABILITATION THESIS

CANDIDATE:

Purdel, Nicoleta Carmen, PhD.;

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest

2025

Rezumat

Teza de abilitare intitulată "Abordări multidisciplinare în evaluarea siguranței xenobioticelor" reunește cercetările personale, realizate pe parcursul ultimilor 14 ani, de la acordarea titlului de doctor în Științe Medicale, specialitatea Farmacie până în prezent. Această teză este structurată în trei capitole principale, care prezintă activitățile mele educaționale și profesionale, activitățile științifice și planurile preconizate pentru carieră academică viitoare.

În **primul capitol** sunt prezentate principalele realizări profesionale și academice în domeniul farmaceutic. În ceea ce privește realizările profesionale, pe lângă obținerea gradului de farmacist specialist (2004) și farmacist primar (2009) în specialitatea Laborator Farmaceutic, în 2011 am obținut certificarea de Evaluator European de Risc (ERA), ca rezultat al participării în perioada ianuarie 2010-decembrie 2011 la programul European *Toxicology Risk Assessment Training* (TRISK), un proiect cofinanțat de Comisia Europeană, iar din februarie 2019 sunt înregistrată ca Toxicolog european (ERT). Mi-am început cariera universitară ca preparator în februarie 2002, am promovat apoi ca asistent universitar (2005), șef de lucrări (2007) și conferențiar universitar (2015). În ceea ce privește realizările mele academice acestea includ: activități de predare, inclusiv coordonarea unor lucrări de absolvire, susținerea de cursuri de formare continuă și rezidențiat la specialitățile Laborator Farmaceutic și Industrie Farmaceutică și Cosmetică, coordonarea activității de laborator și predarea cursului de toxicologie pentru studenții anului IV și V ai Facultății de Farmacie, redactarea manualelor pentru studenți și capitole publicate de edituri naționale sau internaționale, participarea la diferite comisii de examinare și admitere precum și diverse activități administrative.

În cel de-al **doilea capitol** al tezei de abilitare sunt prezentate realizările științifice, care se structurează pe două direcții principale de cercetare, rezultatele fiind însoțite de cele mai semnificative și relevante articole publicate. Prima direcție de cercetare este dedicată evaluării riscurilor expunerii la diferite xenobiotice. Această linie de cercetare a acoperit, pentru toate xenobioticele investigate, toate cele patru etape esențiale ale unei evaluări de risc, adică identificarea și caracterizarea pericolelor, evaluarea expunerii și caracterizarea riscurilor. Studiile s-au concentrat pe evaluarea siguranței compuși perturbatori endocrini (cum ar fi parabenii din produsele cosmetice sau arsenul prezent din apa potabilă), evaluarea siguranței produselor cosmetice contaminate cu compuși ai nichelului și cromului, evaluarea siguranței unor nanomaterialele (nanoparticule de seleniu) sintetizate prin metoda chemogenă și a unor

constituenții naturali cu potențial hepatotoxic (alcaloizii pirolizidinici). În cadrul acestor evaluări, am folosit atât diferite modelări (ConsExpo, PROAST) pentru a determina/evalua expunerea la parabeni în produsele cosmetice, precum și teste de citotoxicitate pe liniile celulare (PANC-1 și MRC-5) pentru a evalua siguranța nanoparticulelor de seleniu. Rezultatele obținute sunt promițătoare și contribuie la stabilirea unor limite de siguranță. În plus, am efectuat și unele studii de ecotoxicitate pe *Artemia salina* și *Daphnia magna* ca parte a identificării și caracterizării riscurilor generate de unii perturbatori endocrini (arsenul) sau de compuși naturali (alcaloizii pirolizidinici), rezultatele obținute contribuind la evaluarea în ansamblu a siguranței acestora, inclusiv asupra mediului.

A doua direcție de cercetare este reprezentată de abordarea multidisciplinară a evaluării siguranței/riscului xenobiotice în viața reală, în cazul prezenței anumitor dezechilibre ale organismului. Această linie de cercetare a cuprins într-o primă secțiune evaluarea impactului componentelor dietetice naturale, a microbiotei intestinale umane și a probioticelor asupra siguranței xenobioticelor utilizare în diferite patologii. Studiile indică influența acizii grași polinesaturați omega-3 și a probioticelor asupra microbiotei intestinale și asupra farmacocineticii/farmacodinamicii xenobioticelor, iar o înțelegere mai profundă a mecanismelor respective ar putea facilita terapia individualizată.

A doua secțiune rezumă rezultatele studiilor *in vivo* și *in vitro* care au explorat impactul xenobioticelor sau a unor patologii (diabet tip 2) asupra stresului oxidativ, efect care a fost monitorizat printr-un *biomarker* precoce (proteinele carbonilate). Rezultatele obținute sunt promițătoare pentru a genera un *pattern* al carbonilării proteinelor la pacienții investigați. Totodată în cadrul acestei direcții de cercetare au fost incluse și alte studii *in vitro* au demonstrat impactul pozitiv al utilizării terapeutice a unor xenobioticelor asupra dezechilibrelor redox preexistente în diferite patologii.

Al **treilea** capitol prezintă principalele proiecte de viitor pentru evoluția și dezvoltarea profesională, științifică și academică.

În ceea ce privește activitățile de cercetare științifică, voi pune accentul pe direcțiile în care studiile efectuate până în prezent au dat rezultate optime, care vor fi continuate prin depunerea de proiecte la viitoare la competiții naționale și internaționale. În ceea ce privește subiectele de cercetare, planul meu este să aprofundez teme inovatoare, inclusiv instrumente analitice noi (inclusiv modelare) pentru identificarea și caracterizarea pericolelor și pe dezvoltarea unor metode

analitice avansate pentru monitorizarea expunerii la xenobiotice (ca parte a evaluării riscurilor) și/sau a efectele toxice (ca parte a caracterizării siguranței). Totodată voi iniția colaborarea în echipe multidisciplinare internaționale pentru atingerea acestor obiective cu implementarea de metode inovative.

Obiectivele activității academice constau în actualizarea periodică a conținutului cursurilor, publicarea de noi materiale didactice, în special în ceea ce privește evaluarea riscurilor, și actualizarea metodologiei experimentale pentru studenți, ținând cont de cerințele în evoluție ale ghidurilor și de legislația UE actuală.

Pentru a obține rezultate valoroase și performanțe profesionale, mă voi axa pe respectarea standardelor de excelență academică și profesională, colaborarea cu colegii și studenții, consolidarea echipei de cercetare și stabilirea direcțiilor prioritare de cercetare.

Abstract

The habilitation thesis entitled "Multidisciplinary approaches in the safety assessment of xenobiotics" represents my research results, which I obtained over 14 years ago, from the moment I obtained my PhD in Medical Sciences, speciality Pharmacy until now. This thesis is structured into three main chapters, according to my accomplished educational and professional activities, my scientific activities and the envisioned plans for my future academic career.

The **first chapter** of thesis highlights my academic and professional achievements in the Pharmaceutical field. In terms of professional achievements, in addition to obtaining the degree of specialist pharmacist (2004) and primary pharmacist (2009) in the Pharmaceutical Laboratory speciality, in 2011, I obtained the European Risk Assessor (ERA) certification as a result of participating between January 2010 and December 2011 in the European Toxicology Risk Assessment Training (TRISK) program, a project co-financed by the European Commission, and since February 2019 I am registered as European Toxicologist (ERT). I started my academic career in February 2002 and was promoted to university assistant (2005), lecturer (2007), and associate professor (2015). My academic achievements include activities of teaching, including the coordination of the graduation dissertation, continuing education courses and residency training in Pharmaceutical Laboratory and Pharmaceutical Industry and Cosmetics, coordinating laboratory activity and teaching the toxicology course for the students in Pharmacy (4th and 5th year), writing textbooks for students, and chapters published by national or international publishers, participation in different committees and examination boards, and various administrative and managerial activities.

In the **second chapter** of my thesis, I showcase my scientific achievements, focusing on two primary research directions supported by the most significant and relevant publications.

The first research direction is dedicated to the risk assessment of various xenobiotics. This line of research encompasses multiple aspects and covers for the investigated xenobiotics all four basic steps: hazard identification and characterisation, exposure assessment, and risk characterisation.

I performed risk assessments for endocrine-disrupting compounds (such as parabens in cosmetic products or arsenic in drinking water), safety assessment of cosmetic products containing Nickel and Chromium, safety assessment of nanomaterials (selenium nanoparticles) obtained by chemogenic method or natural constituents with hepatotoxic potential (pyrrolizidine alkaloids). In

these assessments, I used different modelling (ConsExpo, PROAST software) for the exposure assessment of parabens in cosmetic products, or cytotoxicity tests on PANC-1 and MRC-5 cells to evaluate the safety potential of selenium nanoparticles. The obtained results are promising and contribute to the establishment of safety limits. Additionally, ecotoxicity studies on *Artemia salina* and *Daphnia magna* were performed as part of hazard identification and characterisation of endocrine disruptors (arsenic) or natural constituents (pyrrolizidine alkaloids), the results obtained contributing to the overall assessment of their safety, including on the environment.

The second direction of research is represented by the multidisciplinary approach to the assessment of xenobiotic safety/risk in real life, in the case of the presence of certain imbalances.

This line of research included in the first section the evaluation of the impact of natural dietary components, human intestinal microbiota and probiotics on the safety of xenobiotics used in different pathologies. Studies indicate the influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids and probiotics on the intestinal microbiota and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of xenobiotics, and a deeper understanding of the respective mechanisms could facilitate individualised therapy.

The second section summarises the results of *in vivo* and *in vitro* studies that explored the impact of xenobiotics or some diseases (type 2 diabetes) on oxidative stress balance via monitoring an early biomarker (carbonylated proteins). The results are promising in generating a protein carbonylation pattern in the investigated patients. Furthermore, within this research direction, other *in vitro* studies were included that demonstrated the positive impact of the therapeutic use of some xenobiotics on pre-existing redox imbalances in various pathologies.

The **third chapter** presents the main future projects for the evolution and development of the professional, scientific and academic profile.

Regarding the scientific research activities, I shall focus on the directions in which studies carried out so far gave good results, which will be continued in future applications to national and international competitions. Regarding research topics, my plan is to delve into innovative themes, including novel analytical tools (including modelling) for hazard identification and characterisation and developing advanced analytical methods to monitor xenobiotics' exposure (as part of the risk assessment) and/or toxic effects (as part of the risk characterisation). Furthermore, I will initiate collaboration in international multidisciplinary teams to achieve these objectives with the implementation of innovative methods.

The objectives of the academic activity consist of regularly updating the course content, publishing new teaching materials, especially regarding risk assessment, and updating experimental methodology for students, keeping in mind the evolving demands of the labour market and the current EU legislation.

In order to achieve valuable results and professional performance, I will focus on compliance with academic and professional excellence standards, collaboration with colleagues and students, strengthening the research team, and setting the priority research directions.