

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2024

**privind implementarea proiectului din cadrul concursului
*stimularea excelenței în cercetare***


**Proiectul Sinteza și studiul noilor inhibitori autohtoni ai celulelor de cancer cu luarea în
considerare a activității antiproliferative și a toxicității**

Cifrul proiectului **24.80012.8007.01SE**

Prioritatea strategică **Sănătate**

Rectorul


Igor ȘAROV
(numele, prenumele)



(semnătura)

Președintele Consiliul Științific

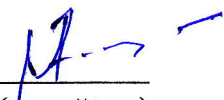
Georgeta STEPANOV
(numele, prenumele)



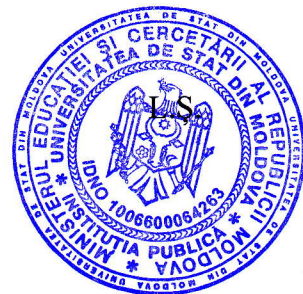
(semnătura)

Conducătorul proiectului

Aurelian GULEA
(numele, prenumele)



(semnătura)



Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul etapei 2024
2. Obiectivele etapei 2024
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024
5. Rezultatele obținute
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2024
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2024
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2024
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane
11. Recomandări, propuneri
12. Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul 2024 (Anexa 1)
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2024 în limba română și în limba engleză (Anexa 2)
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 3)
15. Componența echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 4)

1. Scopul etapei 2024 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Scopul proiectului constă în dezvoltarea și caracterizarea inhibitorilor moleculari antitumorali pe baza produselor de condensare a 4-aliltiosemicarbazidei cu 2-hidroxibenzaldehide și 2-formilpiridine substituite, precum și a compușilor coordinativi ai biometalelor (cupru, nichel și cobalt). Proiectul vizează atât sinteza acestor compuși, cât și evaluarea activității lor antiproliferative și a toxicității, pentru a determina potențialul acestora în terapia cancerului.

2. Obiectivele etapei 2024 (obligatoriu)

1. Elaborarea unei strategii de sinteză și cercetare a inhibitorilor moleculari antitumorali în baza 4-aliltiosemicarbazonelor 2-hidroxibenzaldehidelor și 2-formilpiridinelor substituite și compușilor coordinativi ai biometalelor cu acești liganzi.
2. Sinteza produselor de condensare a 4-aliltiosemicarbazidei cu 2-hidroxibenzaldehide și 2-formilpiridine substituite și compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu acești liganzi.
3. Cultivarea celulelor liniilor HeLa, RD, BxPC-3 și MDCK pentru stabilirea activității antiproliferative a compușilor sintetizați și determinarea indicelui de selectivitate ai acestora.
4. Cultivarea *Daphnia magna* pentru testarea toxicității acute ale compușilor sintetizați.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

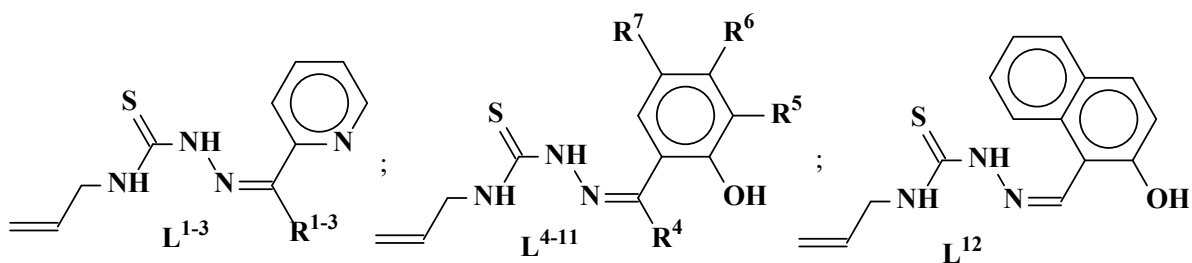
1. Elaborarea strategiei de sinteză și cercetare a inhibitorilor moleculari antitumorali în baza produselor de condensare a 4-aliltiosemicarbazidei cu 2-hidroxibenzaldehide și 2-formilpiridine substituite și compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu aceste azometine
2. Sinteza 4-aliltiosemicarbazonelor 2-hidroxi-benzaldehidelor și 2-formilpiridinelor substituite și compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu aceste azometine.
3. Cultivarea liniilor celulare HeLa, RD, BxPC-3, MDCK pentru screeningul activității antiproliferative și determinarea indicelui de selectivitate al compușilor sintetizați.
4. Cultivarea *Daphnia magna* pentru testarea toxicității acute a compușilor sintetizați.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Au fost găsite condițiile optime de sinteză a produselor de condensare a 4-aliltiosemicarbazidei cu 2-hidroxibenzaldehide și 2-formilpiridine substituite, precum și compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu aceste azometine.
2. Au fost adaptate metodele de cultivare a liniilor celulare HeLa, RD, BxPC-3, MDCK pentru screeningul activității antiproliferative și determinarea indicelui de selectivitate al compușilor sintetizați.
3. Au fost adaptate metodele de cultivare a *Daphnia magna* pentru testarea toxicității acute a compușilor sintetizați.

5. Rezultatele obținute

La etapa inițială au fost sintetizate 4-aliltiosemicarbazone (L¹⁻¹²) 2-formilpiridinei (L¹), 2-acetilpiridinei (L²), 2-benzoilpiridinei(L³), 2-hidroxibenzaldehidei(L⁴), acetofenonei(L⁵), 2-hidroxi-5-bromobenzaldehidei(L⁶), 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehydei(L⁷), 2-hidroxi-3,5-dibromobenzaldehidei(L⁸), 2,3-dihidroxibenzaldehidei(L⁹), 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei (L¹⁰), 2,4-dihidroxibenzaldehidei(L¹¹) și 2-hidroxi-1-naftaldehidei (L¹²).



L¹: R¹ = H; L²: R² = CH₃; L³: R³ = C₆H₅; L⁴: R⁴ = R⁵ = R⁶ = R⁷ = H; L⁵: R⁴ = CH₃, R⁵ = R⁶ = R⁷ = H; L⁶: R⁷ = Br, R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; L⁷: R⁷ = NO₂, R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; L⁸: R⁷ = R⁵ = Br, R⁴ = R⁶ = H; L⁹: R⁵ = OH, R⁴ = R⁶ = R⁷ = H; L¹⁰: R⁵ = CH₃, R⁴ = R⁶ = R⁷ = H; L¹¹: R⁶ = OH, R⁴ = R⁵ = R⁷ = H.

Sinteza 4-alitiosemicarbazonelelor L¹⁻¹² a fost realizată prin reacția dintre soluțiile etanolice ce conțin 4-alitiosemicarbazida și compusul carbonilic corespunzător. Spectroscopia RMN ¹³C (prezența în spectru a semnalului cu deplasarea chimică 177-179 ppm caracteristic pentru atomul de carbon al grupeii C=S) și analiza de difracție a razelor X (

Fig. 1) au arătat, că atât în stare solidă, cât și în soluție, tiosemicarbazonele sus numite se prezintă în formă tionică.

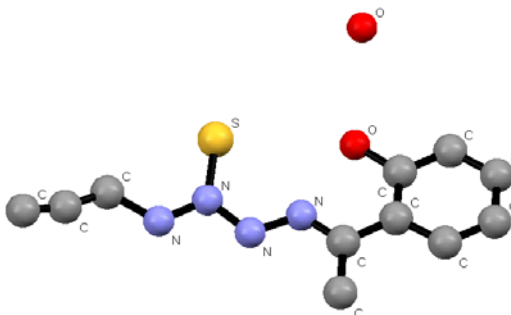


Fig. 1. Structura hidratului de 4-alitiosemicarbazonă a 2-hidroxiacetofenonei.

În rezultatul interacțiunii soluțiilor etanolice ale tiosemicarbazonelelor L¹⁻¹² cu săruri de cupru(II), nichel(II), cobalt(II), fier(III) și zinc au fost obținuți 18 compuși coordinativi. Studiul comparativ al spectrelor IR al acestor substanțe a arătat, că tiosemicarbazonele coordonează la atomii biometalelor prin intermediul atomilor de oxigen fenolic deprotonat, azot azometinic și sulf, formând metalocicluri din cinci și șase atomi.

Au fost adaptate metodele de cultivare liniilor celulare HeLa, RD, BxPC-3, MDCK pentru screeningul activității antiproliferative și determinarea indicelui de selectivitate al compușilor sintetizați.

Celulele utilizate în experimente au fost obținute după crioconservare în faza de vapori a azotului lichid la -190°C, într-un mediu de congelare, suplimentat cu 5% (v/v) DMSO. Pentru a forma un monostrat, celulele au fost cultivate timp de trei săptămâni, pasate la fiecare 2-3 zile, urmate de tripsinizarea celulelor și înlocuirea mediului de creștere, cu ser bovin fetal inactivat, adăugat ca factor de creștere. Celulele din faza de creștere au fost utilizate pentru experimente. Viabilitatea celulară a fost evaluată folosind colorantul trypan blue 0.2%.

Linii celulare HeLa, RD, BxPC-3 și MDCK, pasaje 7-8, au fost utilizate pentru a testa compușii la activitatea antiproliferativă. Celulele au fost cultivate ca un monostrat în DMEM

și RPMI 1640 Medium cu glucoză, conținând L-glutamină, fracțiune de albumină bovină (7.5%) la 0.2% v/v, tampon HEPES (*N*-2-hidroxietyl piperazină-*N'*-2-etansulfonic acid) la 20 mM și antibiotice penicilină-streptomicină (concentrații finale de 100 U/ml pentru penicilină și 100 μg/ml pentru sulfat de streptomicină). Mediul a fost suplimentat cu 10% v/v FBS iradiat și a fost cultivat în flacoane de cultură Falcon de 75 cm² la 37°C într-o atmosferă umidificată cu 5% dioxid de carbon și 78% aer. Mediul de cultură a fost schimbat după fiecare 2-3 zile.

Stratul celular a fost clătit cu o soluție de 0.25% w/v tripsină și 0.53 mM EDTA pentru a elimina toate urmele de ser, care conține inhibitor de tripsină. Apoi, au fost adăugate 2.0 ml de soluție de tripsină-EDTA în flacon, iar celulele au fost observate sub un microscop invertit până când stratul celular a fost dispersat în termen de la 5 până la 15 minute. Pentru a preveni formarea agregatelor celulare, au fost adăugate 8.0 ml de mediu nutritiv complet (DMEM), iar celulele au fost pipetate ușor pentru a le aspira. Aliquote corespunzătoare din suspensia celulară au fost transferate în flacoane de cultură Falcon noi. Celulele din faza de creștere logaritmică au fost utilizate pentru experimente. Viabilitatea celulară a fost evaluată utilizând un test de excludere a colorantului cu 0.2% Trypan Blue.

După ce flacoanele de cultură au fost scoase din incubatorul cu CO₂, mediul de cultură a fost eliminat. Celulele au fost spălate de două ori cu 2 ml de tripsină-EDTA 0.25% pentru disociere. Cu volumul rezidual al disociatorului, flaconul a fost plasat înapoi în incubatorul cu CO₂ timp de 7 minute pentru a dezlipi monostratul celular. Celulele dezlipite au fost apoi transferate într-un eprubetă de centrifugare și centrifugate timp de 5 minute la 1000 rpm, după care supernatantul a fost îndepărtat cu grijă.

Pelete celulare au fost resuspendate în 2 ml de mediu nutritiv, iar numărul de celule a fost numărat utilizând o cameră Goryaev în cabina de flux laminar clasa III. A fost pregătită o suspensie celulară cu o concentrație de 1 milion de celule în 10 ml de mediu nutritiv complet. Celulele au fost semănate pe placă cu 96 de godeuri la un volum de 100 μl de suspensie celulară.

Pentru studierea activității antiproliferative a compușilor sintetizați, a fost utilizată metoda resazurinei, care detectează metabolismul celular prin conversia colorantului nonfluorescent la un colorant fluorescent roșu.

Linii celulare HeLa, BxPC-3, RD și MDCK au fost tripsinizate din culturi subconfluente prin adăugarea a 3 ml de tripsină-EDTA (0.05%) în flacoane de cultură la 50 ml cu celule confluențe, urmată de o incubare pe parcursul de 5-15 minute la 37°C. Celulele au fost apoi numărate sub un microscop invertit. Reacția de tripsinizare a fost oprită prin adăugarea a 10 ml de mediu de cultură corespunzător, conținând 10% FBS. Suspensia celulară a fost centrifugată la 750 rpm timp de 10 minute la 25°C. Peletul celular a fost resuspendat în 2 ml de mediu cu 10% FBS și amestecat. Celulele au fost numărate și ajustate la o concentrație de 1×10^5 celule/mL.

Suspensia celulară rezultată a fost semănată în triplicat în godeuri unei plăci (90 μL/god) și incubată la 37°C (atmosfera 5% CO₂). După 2-3 ore au fost adăugate direct în mediu 10 μL de compuși testați. Placa a fost apoi incubată în continuare timp de 24 de ore la 37°C (atmosfera 5% CO₂).

Compușii testați și controalele de referință au fost dizolvați în dimetilsulfoxidă (DMSO) pentru a pregăti soluții inițiale de 10 mM, care au fost apoi utilizate la concentrații finale de 10, 1 și 0.1 μM. După fiecare tratament, au fost adăugate 20 μL de soluția indicatorului resazurina în fiecare godeu și a fost incubată la 37°C (5% CO₂) timp de 4 ore. Ulterior, absorbanta a fost evaluată cu ajutorul spectrofotometrului cu filtre de 570 nm și 600 nm.

Concentrația semimaximală de inhibiție (IC₅₀) a fost utilizată ca indicator al eficienței compușilor investigați asupra proliferării celulelor canceroase.

Pentru a investiga toxicitatea compușilor testați, a fost adaptată o biometodă *in vivo* utilizând *Daphnia magna*. Acest test este utilizat pe scară largă în ecotoxicologie și farmacologie datorită sensibilității Daphniei la diverse substanțe chimice.

Toxicitatea globală a compușilor investigați a fost evaluată folosind *Daphnia magna*, provenită dintr-o cultură partenogenetică menținută la Institutul de Zoologie. *Daphnia magna* au fost cultivate în medii nutritive, suplimentate cu MgSO₄·7H₂O (4.93 g/L), KCl (0.23 g/L), NaHCO₃ (2.59 g/L) și CaCl₂ (11.76 g/L). Juvenilele au fost selectate pe baza dimensiunii și transferate în mediu proaspăt pentru o perioadă de aclimatizare de 24 de ore. *Daphnia magna* au fost cultivate în plăci sterile transparente cu 24 de godeuri, acoperite cu un capac pentru a preveni contaminarea și evaporarea, facilitând în același timp schimbul de gaze între aer și mediul de cultură. Fiecare godeu conținea 10 organisme într-un volum final de 1 mL la fiecare diluție a compușilor testați.

Bioanaliza a fost realizată folosind concentrații de 0.1, 1, 10 și 100 μM pentru a determina LC₅₀ pentru fiecare compus, inclusiv controlul pozitiv. Soluțiile finale de test conțineau până la 0.1% DMSO, cu un volum final de 1 mL. O soluție de 0.1% DMSO în mediu aerat (pH~7.5±0.2; O₂ ≥6.0 mg/L) a fost adăugată ca control negativ, în timp ce compușii testați au servit drept controale pozitive.

În timpul experimentului, juvenilele de *Daphnia magna* au fost menținute la 22±2°C, sub un ciclu de 16 ore de lumină și 8 ore de întuneric (500–1000 lx). Mobilitatea sau viabilitatea organismelor testate a fost observată după 24 și 48 de ore de expunere. *Daphnia magna* au fost considerate imobilizate doar dacă nu au prezentat mișcare în decurs de 15 secunde după amestecarea ușoară a soluțiilor de test și control.

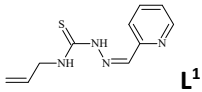
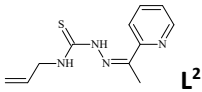
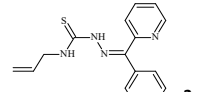
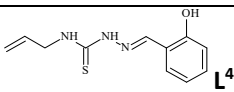
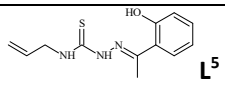
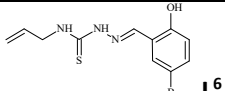
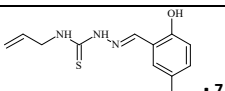
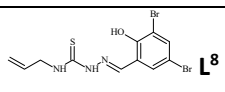
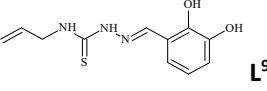
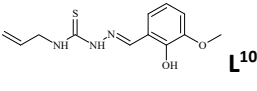
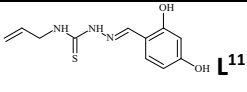
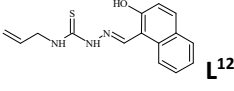
Ca rezultat al adaptării, metodele de cultivare a celulelor din liniile HeLa, RD, BxPC-3 și MDCK au fost utilizate pentru screeningul activității antiproliferative și determinarea indicelui de selectivitate al compușilor sintetizați din produsele de condensare a 4-aliitiosemicarbazidei cu 2-hidroxibenzaldehide și 2-formilpiridine substituite (Tabelul 1).

Activitatea anticancerigenă a compușilor sintetizați a fost evaluată împotriva celulelor epiteliale cervicale umane din linia HeLa, celule epiteliale adenocarcinoame pancreatice umane din linia BxPC-3, celule mari multinucleate de rabdomiosarcom muscular din linia RD, precum și a celulelor epiteliale normale MDCK, utilizând metoda resazurinei.

Ca etalon a fost utilizată doxorubicină (DOXO), un medicament anticancerigen cu spectru larg de acțiune. Așa cum era de așteptat, el a manifestat o activitate anticancerigenă ridicată față de celulele HeLa, RD și BxPC-3, cu IC₅₀ de 6, 16 și 2 μM, respectiv, și un indice de selectivitate scăzut de 2, 1 și 2. *N*-(Prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetilidene)-hidrazinecarbotioamida (L¹) și 2-[fenyl(piridin-2-il)metilidene]-*N*-(prop-2-en-1-

ii)hidrazincarbotoamida (**L**³) au demonstrat activitate antiproliferativă împotriva celulelor RD, cu IC₅₀ de 1.1 și 40.2 μM, având un indice de selectivitate de 100 și, respectiv, 0.2.

Tabelul 1. Activitatea antiproliferativă a tiosemicarbazonelor împotriva liniilor celulare canceroase BxPC-3, RD, HeLa, și a liniei celulare normale MDCK.

Formula	BxPC-3 IC ₅₀ (μM)	RD IC ₅₀ (μM)	HeLa IC ₅₀ (μM)	MDCK IC ₅₀ (μM)
DOXO	6.0	16.2	6.2	10.8
 L ¹	≥100	1.1	≥100	≥100
 L ²	0.8	100.4	4.5	≥100
 L ³	≥100	40.2	≥100	7.9
 L ⁴	≥100	≥100	≥100	≥100
 L ⁵	≥100	≥100	12.8	≥100
 L ⁶	≥100	≥100	≥100	≥100
 L ⁷	36.5	≥100	≥100	≥100
 L ⁸	≥100	≥100	≥100	≥100
 L ⁹	≥100	≥100	≥100	≥100
 L ¹⁰	≥100	≥100	≥100	≥100
 L ¹¹	≥100	≥100	≥100	≥100
 L ¹²	≥100	≥100	≥100	≥100

Rezultatele medii ale celor trei experimente, SEM < ±3%.

Azometinei *N*-(prop-2-en-1-yl)-2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazincarbotoamida (**L**²) și 2-(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)-*N*-(prop-2-en-1-il)hidrazincarbotoamida (**L**⁷) au manifestat

activitate față de celule BxPC-3 cu IC_{50} de 0.8 și 36.5 μ M, având indici de selectivitate de 125 și 3, respectiv. Activitatea $L^{2,5}$ în raport cu celulele HeLa a fost de IC_{50} 4.5 și 12 μ M, cu indici de selectivitate de 22 și 8, respectiv.

Rezultatele indică faptul că tiosemicarbazonele au demonstrat o activitate selectivă împotriva celulelor canceroase și un indice de selectivitate ridicat, sugerând perspectiva lor pentru studii ulterioare ca precursori ai compușilor coordinați ai cuprului, nichelului și cobaltului cu acești azometine. L^2 a prezentat o activitate antiproliferativă de 8 și 1.4 ori mai ridicată decât doxorubicina față de BxPC-3 și HeLa, respectiv, iar L^1 a fost de 14.7 ori mai activ în raport cu RD.

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice (obligatoriu)

Rezultatele au fost publicate în monografia și prezentate în cadrul unei conferințe internaționale. Diseminarea acestor rezultate la foruri științifice permite interacțiunea cu alți cercetători, facilitând astfel schimbul de idei și feedback-ul constructiv. Participarea la conferințe va contribui la creșterea vizibilității cercetărilor noastre și la promovarea colaborărilor viitoare în domeniu.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)

Dezvoltarea unor noi inhibitori autohtoni ai celulelor canceroase cu o activitate antiproliferativă ridicată și o toxicitate redusă. Studiile de screening efectuate pot contribui la identificarea unor noi agenți promițători antitumorali pentru studii preclinice, care ar putea duce la metode eficiente de tratament al cancerului în viitor.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (opțional)

1. Institutul de Zoologie; USM
2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
3. IMSP Institutul Național de Oncologie
4. IMSP Centrul Național de Sănătate Publică

9. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului

1. Institutul de Zoologie; USM
2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
3. Institutul de Microbiologie și Biotehnologie ; UTM
4. IMSP Institutul Național de Oncologie
5. Institutul de Chimie
6. Institutul de Fizică Aplicată
7. IMSP Centrul Național de Sănătate Publică

La nivel internațional:

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România
2. Universitatea din București, România

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (opțional)

11. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (opțional)

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (după caz)

12. Recomandări, propuneri (opțional).

Conducătorul de proiect  / Acad. financiară ȘTELEA Aurelian

Data: 9.12.24

L.Ș.



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2024 în cadrul proiectului**

**„Sinteza și studiul noilor inhibitori autohtoni ai celulelor de cancer cu luarea în
considerare a activității antiproliferative și a toxicității”**
(denumirea proiectului)

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

GARBUZ, O., TODERAS, I., GULEA, A. *Biological properties of some synthetic and natural compounds. Correlation of anticancer and antioxidant activities.* Monograph. Ministry of Education and Research of Moldova, Moldova State University, Institute of Zoology, Institute of Chemistry. Tipografia Centrală. 271 p. Chisinau, 2024. ISBN 978-5-88554-387-3. <https://www.bookchamber.md/carti-in-curs-de-aparitie-noiembrie-2024/>

2. Capitole în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

Garbuz, O., Graur, V., Graur, I., Railean, N., Toderas, I., Pahontu, E., Ceban, I., Jinga, V., Istrati, D., Ceban, E., Gulea A. Biological Activity of Copper(II) Complex (2-((2-(Prop-2-En-1-Ylcarbamothioyl) Hydrazinylidene)Methyl)-Phenolato)-ChloroCopper(II) Monohydrate. In: *Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics*. 2024, 8 pp.287-294. ISSN: 2637-5079DOI:10.26502/jcsct.5079251 (IF 4,1) <https://www.fortunejournals.com/articles/biological-activity-of-copperii-complex-22prop2en1ylcarbamothioylhydrazinylidenemethylphenolatochlorocopperii-monohydrate.html>

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4.4. în alte reviste naționale

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)
- 6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
- 6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

- 7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

GARBUZ, O., TODERAȘ, I., RUSNAC, R., RAILEAN, N., TSAPKOV, V., GULEA A. Toxicity and biological activities of a Copper(II) Thiosemicarbazone Complex. International zoological congress, ZoologyCon 2024, pp.162. 2024, Bucuresti. <https://zoologycon.ro/wp-content/uploads/2024/10/ZoologyCon2024-Programme-1.pdf>

- 7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)
- 7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
- 7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

- 8.1. cărți (cu caracter informativ)
- 8.2. enciclopedii, dicționare
- 8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

- 10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)
- 10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)
- 10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Pentru anul 2024 1 pagină

Direcția care implică crearea de noi produse farmaceutice din resurse locale (autohtone) acoperă o gamă largă de domenii interdisciplinare unde chimia, fizica, biologia și medicina se intersectează. Terapia cancerului este o zonă extrem de importantă care se dezvoltă rapid. Acest domeniu este asociat cu utilizarea tehnicilor științifice moderne și deschide noi perspective în tratamentul personalizat al cancerului, în chimioterapie și dezvoltarea schemelor eficiente de tratament. Ideea principală a proiectului constă în sinteza unor noi inhibitori moleculari ai cancerului cu o activitate ridicată și o selectivitate crescută la concentrații micro- și nanomolare, precum și studierea mecanismului molecular de acțiune al medicamentelor antitumorale. Noi strategii și metode specifice pentru sinteza chimică a moleculelor organice și a compușilor coordinativi ai biometalelor vor fi dezvoltate pentru a obține o generație nouă de inhibitori moleculari ai proliferării celulelor de cancer. Activitatea antiproliferativă a substanțelor testate a fost studiată în raport cu celulele de cancer (cancerul de col uterin, cancerul pancreatic, rabdomiosarcom). Deoarece dezvoltarea de medicamente mai puțin toxice care vizează celulele normale rămâne un aspect critic al chimioterapiei cancerului, substanțele vor fi investigate în raport cu celulele normale de rinichi ale câinelui (MDCK). Ulterior, a fost calculat indicele de selectivitate.

For the year 2024 1 page

The direction involving the creation of new pharmaceuticals from local (autochthonous) resources covers a wide range of interdisciplinary fields where chemistry, physics, biology, and medicine intersect. Cancer therapy is a highly significant area that is developing rapidly. This field is associated with the use of modern scientific technologies and opens up new perspectives in personalized cancer treatment, chemotherapy, and the development of effective treatment schemes. The main idea of the project is to synthesize new molecular cancer inhibitors with high activity and increased selectivity at micro- and nano- molar concentrations, as well as to study the molecular mechanism of action of antitumor drugs. New specific strategies and methods for the chemical synthesis of organic molecules and coordinative compounds of biometals were developed to obtain a new generation of molecular inhibitors of cancer cell proliferation. The antiproliferative activity of the tested compounds was studied in relation to cancer cells (cervical cancer, pancreatic cancer, rhabdomyosarcoma). Since the development of less toxic drugs targeting normal cells remains a critical aspect of cancer chemotherapy, substances were investigated in relation to normal dog kidney cells (MDCK). Subsequently, a selectivity index was calculated.

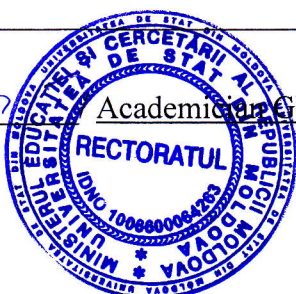
Conducătorul de proiect



Academician GULEA Aurelian

Data: 9.12.24

LȘ




Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2024
Cifrul proiectului: 24.80012.8007.01SE

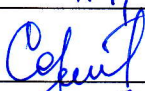
Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Deplasări de serviciu peste hotare	222720	24.26		24.26
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	75.74		75.74
Total		100,0		100,0


Conducătorul organizației Igor ȘAROV

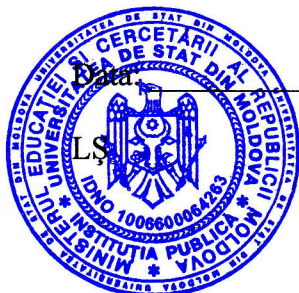
Contabil șef Liliana COJOCARU

Conducătorul de proiect Aurelian GULEA









Data: 9.12.24

Componența echipei conform contractului de finanțare 2024

Cifrul proiectului 24.80012.8007.01SE

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2024						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Gulea Aurelia	1946	DH	0,25	15.07.2024	31.12.2024
2.	Țapcov Victor	1958	D	0,25	15.07.2024	31.12.2024
3.	Garbuz Olga	1978	D	0,5	15.07.2024	31.12.2024

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2024					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					

Conducătorul organizației Igor ȘAROVContabil șef Liliana COJOCARUConducătorul de proiect Aurelian GULEAData: 9.12.24

LȘ



INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu vor fi examinate rapoartele care sunt incomplete**, lipsesc toate semnăturile și parafa instituției sau nu respectă cerințele de tehnoredactare.
2. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* (https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro).
3. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **cu implicarea subiecților umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
4. **Nu pot fi prezentate informații identice în Rapoartele anuale ale mai multor proiecte.**
5. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și/sau cifrul).
6. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
 - a) Se va exclude textul în culoare roșie din raport, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată.
 - b) Câmpurile cu mențiunea „*optional*” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (nu se exclud rubricile respective)**.
 - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
 - d) **Copertarea se va face după modelul european – spirală.**