

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2026

AVIZAT

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2026

## RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

privind implementarea proiectului din cadrul concursului  
Stimularea excelenței în cercetare pentru anii 2024-2025

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

(titlul proiectului)

Cifra proiectului 24.80012.8007.01SE

Prioritatea strategică Sănătate

Rectorul Universității de Stat din Moldova prof. univ. ȘAROV Igor

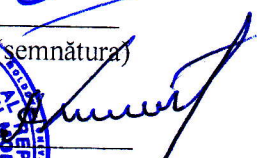
(numele, prenumele)

  
(semnătura)

Președintele Consiliului științific al  
Institutului de Chimie al USM

membru coresp. ARÎCU Ecaterina

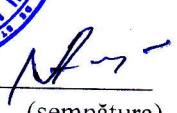
(numele, prenumele)

  
(semnătura)

Conducătorul proiectului

academician GULEA Aurelian

(numele, prenumele)

  
(semnătura)



L.Ș.

Chișinău, 2026

## CUPRINS:

1. Scopul proiectului de la concurs.....	3
2. Obiectivele .....	3
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor .....	3
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor .....	3
5. Rezultatele obținute .....	4
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice.....	8
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului .....	8
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului .....	9
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului .....	9
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane	
11. Recomandări, propuneri.....	9
12. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în limba română și în limba engleză (Anexa 1).....	10
13. Lista lucrărilor științifice, publicate (Anexa 2).....	12
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare (Anexa 3).....	15
15. Componența echipei conform contractului de finanțare (Anexa 4).....	16

## 1. Scopul proiectului depus la concurs (obligatoriu).

Scopul proiectului constă în sinteza, stabilirea compoziției, structurii și proprietăților fizico-chimice (spectrelor RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), FT-IR, magnetochimiei și analiza cu raze X) ale inhibitorilor moleculari antitumorali în baza 4-aliltiosemicarbazonelor 2-hidroxi-benzaldehidelor și 2-formilpiridinelor substituie, precum și a compușilor coordinativi ai biometalelor (cupru, nichel și cobalt) cu aceste azometine și evaluarea activității lor antiproliferative și a toxicității.

## 2. Obiectivele (obligatoriu).

1. Sinteza 4-aliltiosemicarbazonelor 2-hidroxi-benzaldehidelor și 2-formilpiridinelor substituie, precum și a compușilor coordinativi ai biometalelor (cupru, nichel și cobalt) cu aceste azometine
2. Evaluarea activității antiproliferative a compușilor sintetizați pentru stabilirea eficienței lor în inhibarea creșterii și diviziunii celulelor de cancer HeLa (linia celulară epitelială de adenocarcinom cervical uman), BxPC-3 (linia celulară epitelială de adenocarcinom pancreatic uman), RD (linia celulară multinucleată de rhabdomyosarcom muscular uman), TPH1 (celule ale leucemiei monocitare), PC3 (adenocarcinom de prostată) și HT-29 (celule ale cancerului colorectal).
3. Determinarea indicelui de selectivitate (IS) al inhibitorilor moleculari față de celulele de cancer comparativ cu cele sănătoase HTERT-RPE-1 (fibroblaste umane) și MDCK (linia celulară epitelială normală de rinichi de câine, *Canis familiaris*). pentru identificarea compușilor cu un potențial terapeutic mai bun și efecte secundare reduse.
4. Studiarea toxicității substanțelor sintetizate în raport cu *Daphnia magna*.

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

1. *Activitatea 1.* Stabilirea compoziției, structurii și proprietăților fizico-chimice (spectrelor RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ), și IR, magnetochimiei și analiza cu raze X) ale inhibitori moleculari antitumorali în baza produșilor condensării 4-aliltiosemicarbazidei cu 2-hidroxi-benzaldehide și 2-formilpiridine substituie și compușilor coordinativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu aceste azometine.

*Activitatea 2.* Investigarea proprietăților antitumorale a compușilor sintetizați.

*Activitatea 3.* Investigarea toxicității acute a compușilor sintetizați.

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor

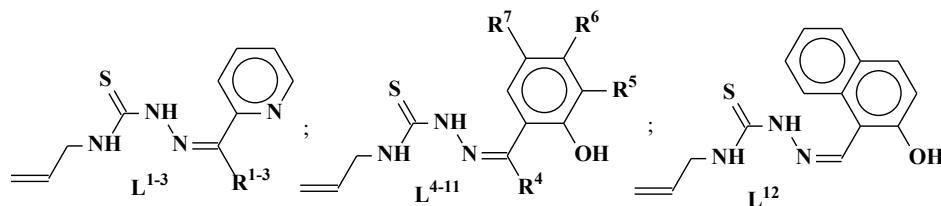
1. Au fost sintetizați 4-aliltiosemicarbazida, 12 4-aliltiosemicarbazone de 2-hidroxi-benzaldehidei și 2-formilpiridinei substituie, precum și 21 de compuși coordonativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu aceste azometine.

2. Au fost utilizate liniile celulare HeLa, RD, BxPC-3, TPH1, PC3, HT-29, HTERT-RPE-1 și MDCK pentru realizarea screeningului activității antiproliferative și pentru determinarea indicelui de selectivitate al compușilor sintetizați.

3. S-a determinat toxicitatea acută a compușilor sintetizați utilizând *Daphnia magna* și calculată concentrația letală 50% LC<sub>50</sub>.

## 5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu)

Au fost sintetizate 4-alitiosemicarbazida și 12 4-alitiosemicarbazone ( $L^{1-12}$ ) 2-formilpiridinei ( $L^1$ ), 2-acetilpiridinei ( $L^2$ ), 2-benzoilpiridinei ( $L^3$ ), 2-hidroxi-benzaldehidei ( $L^4$ ), acetofenonei ( $L^5$ ), 2-hidroxi-5-bromobenzaldehidei ( $L^6$ ), 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehydei ( $L^7$ ), 2-hidroxi-3,5-dibromobenzaldehidei ( $L^8$ ), 2,3-dihidroxi-benzaldehidei ( $L^9$ ), 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei ( $L^{10}$ ), 2,4-dihidroxi-benzaldehidei ( $L^{11}$ ) și 2-hidroxi-1-naftaldehidei ( $L^{12}$ ).



$L^1$ :  $R^1 = H$ ;  $L^2$ :  $R^2 = CH_3$ ;  $L^3$ :  $R^3 = C_6H_5$ ;  $L^4$ :  $R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = H$ ;  $L^5$ :  $R^4 = CH_3$ ,  $R^5 = R^6 = R^7 = H$ ;  $L^6$ :  $R^7 = Br$ ,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;  $L^7$ :  $R^7 = NO_2$ ,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;  $L^8$ :  $R^5 = R^7 = Br$ ,  $R^4 = R^6 = H$ ;  $L^9$ :  $R^5 = OH$ ,  $R^4 = R^6 = R^7 = H$ ;  $L^{10}$ :  $R^5 = CH_3$ ,  $R^4 = R^6 = R^7 = H$ ;  $L^{11}$ :  $R^6 = OH$ ,  $R^4 = R^5 = R^7 = H$ .

Sinteza 4-alitiosemicarbazonelelor  $L^{1-12}$  a fost realizată prin reacția dintre soluțiile etanolice ce conțin 4-alitiosemicarbazida și compusul carbonilic corespunzător. Spectroscopia RMN  $^{13}C$  (prezența în spectru a semnalului cu deplasarea chimică 177-179 ppm caracteristic pentru atomul de carbon al grupei  $C=S$ ) și analiza de difracție a razelor X (Fif 1) au arătat, că atât în stare solidă, cât și în soluție, tiosemicarbazonele sus numite se află în formă tionică.

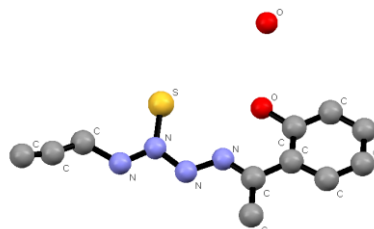


Fig. 1. Structura hidratului de 4-alitiosemicarbazonă a 2-hidroxiacetofenonei.

În rezultatul interacțiunii soluțiilor etanolice ale tiosemicarbazonelelor  $L^{1-12}$  cu săruri de cupru(II), nichel(II), cobalt(II), fier(III) și zinc au fost sintetizați 21 compuși coordinativi. Studiul magnetochimic al compușilor sintetizați a arătat (Tabelul 1), că o parte din ei posedă o structură polinucleară, deoarece momentul magnetic efectiv este mai mic comparativ cu valoarea teoretică ce corespunde unui electron necuplat, iar altă parte din compușii sintetizați posedă o valoare a momentului magnetic efectiv caracteristic unui electron necuplat, respectiv, posedă o structură mononucleară.

**Tabelul 1. Proprietățile magnetochimice (20°C) ale compușilor coordinativi sintetizați**

N	Compusul	$\mu_{ef}$ , mB	N	Compusul	$\mu_{ef}$ , mB	N	Compusul	$\mu_{ef}$ , mB

1	Cu(Im)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.47	8	Cu(1,10-Phen)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.01	15	Cu(2,5-Lut)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1,56
2	Cu(Im)(HL <sup>4</sup> )Cl	1.58	9	Cu <sub>2</sub> (4,4'-Bpy)(HL <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.74	16	Cu(γ-Pic)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.50
3	Cu(Im)(L <sup>4</sup> )	1.53	10	Cu(Im)(L <sup>1</sup> )NO <sub>3</sub>	1.86	17	Cu(2,2'-BPy)(L <sup>4</sup> )	1,92
4	Cu(Py)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.32	11	Cu(Im)(L <sup>2</sup> )NO <sub>3</sub>	1.79	18	Cu(1,10-Phen)(L <sup>4</sup> )	1.88
5	Cu(3,5-Br <sub>2</sub> Py)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.42	12	Cu(α-Pic)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.35	19	Cu(2,2'-Bpy)(L <sup>8</sup> )	1.75
6	Cu(3,5-Br <sub>2</sub> Py)(HL <sup>4</sup> )Cl	1.33	13	Cu(β-Pic)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.45	20	Ni(L <sup>1</sup> -H) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3,20
7	Cu(2,2'-BPy)(HL <sup>4</sup> )NO <sub>3</sub>	1.58	14	Cu(3,4-Lut)(L <sup>2</sup> )NO <sub>3</sub>	1,82	21	Co(L <sup>1</sup> -H) <sub>2</sub> Cl	dia

Pentru determinarea modului de coordonare a liganzilor la ionii centrali a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor FT-IR ale compușilor sintetizați cu cele ale aminelor și tiosemicarbazonele inițiale. S-a stabilit, că tiosemicarbazonele L<sup>1-12</sup> în complexii se comportă ca liganzi tridentari monodeprotonați, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de oxigen fenolic sau piridinic, azot azometinic și atomul de sulf, formând două metalociclice din șase sau cinci și cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele FT-IR ale substanțelor investigate a benzilor de absorbție  $\nu(\text{NH})$  și  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , care în tiosemicarbazonele libere se observă corespunzător în domeniile 1540-1535 și 1125-1120 cm<sup>-1</sup>. În ambele tipuri de complexi se observă banda de absorbție  $\nu(\text{C}-\text{S})$  în domeniul 750-740 cm<sup>-1</sup>, iar banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se deplasează cu 35-30 cm<sup>-1</sup> spre frecvențe mai mici [în tiosemicarbazonele inițiale  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se observă în domeniul 1625-1605 cm<sup>-1</sup>], fiind însoțită de scindare în două componente. În domeniul 1570-1560 cm<sup>-1</sup> al spectrul unor complexi se observă banda de absorbție, care este condiționată de oscilațiile de valență  $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$ . Acest caracter al spectrelor FT-IR demonstrează enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complexilor. În afară de aceasta în domeniul 550-405 cm<sup>-1</sup> în spectrul complexilor sintetizați se observă o serie de noi benzi de absorbție, care conform datelor luate din literatură, se detectează ca  $\nu(\text{M}-\text{N})$  și  $\nu(\text{M}-\text{S})$  (M = Cu, Ni, Co).

Pentru studierea proprietăților antiproliferative compușilor sintetizați au fost utilizate liniile celulare HeLa (linia celulară epitelială de adenocarcinom cervical uman), BxPC-3 (linia celulară epitelială de adenocarcinom pancreatic uman), RD (linia celulară multinucleată de rabdomyosarcom muscular uman), TPH1 (celule ale leucemiei monocitare), PC3 (adenocarcinom

de prostată) și HT-29 (celule ale cancerului colorectal) pentru evaluarea activității antiproliferative a compușilor sintetizați. Pentru a analiza selectivitatea substanțelor, au fost folosite liniile celulare normale HTERT-RPE-1 (fibroblaste umane) și MDCK (epiteliu renal normal de câine, *Canis familiaris*). Pentru evaluarea selectivității substanțelor, a fost folosită linia celulară normală HTERT-RPE-1 (fibroblaste umane) și MDCK (linia celulară epitelială normală de rinichi de câine, *Canis familiaris*).

Ca rezultat al adaptării, metodele de cultivare a celulelor din liniile HeLa, RD, BxPC-3 TPH1; și MDCK au fost utilizate pentru screeningul activității antiproliferative și determinarea indicelui de selectivitate al compușilor sintetizați (Tabele 2).

**Tabelul 2. Activitatea antiproliferativă (AAP) ( $IC_{50}$ ,  $\mu M$ ) ale compușilor coordinativi ai biometalelor cu tiosemicarbazone  $L^{1-3}$  împotriva liniilor celulare canceroase BxPC-3, RD, HeLa, și a liniei celulare normale MDCK**

Compusul	AAP BxPC-3	IS BxPC-3	AAP RD	IS RD	AAP HeLa	IS HeLa	MDCK
$Ni(L^1-H)_2Cl_2$	3,6	27,8	2,92	34,2	$\geq 100$	1,0	$\geq 100$
$Ni(L^1-H)_2$	4,9	20,4	11,81	8,5	$\geq 100$	1,0	$\geq 100$
$Co(L^1-H)_2Cl$	4,1	24,4	$\geq 100$	1,0	14,2	7,0	$\geq 100$
$Cu(L^1-H)Cl$	0,1	30,0	0,13	23,1	0,6	5,0	3
$Cu(L^1-H)Br$	0,1	30,0	0,2	15,0	0,3	10,0	3
$Cu(L^1-H)CH_3COO$	0,1	20,0	0,05	40,0	0,2	10,0	2
$Cu(Im)(L^1-H)NO_3$	0,1	30,0	0,2	15,0	4	0,8	3
$Cu(3,5-Lut)(L^1-H)NO_3$	0,1	3,0	0,1	3,0	0,5	0,6	0,3
$Cu(L^2)(NO_3)_2$	0,18	16,7	0,09	33,3	2,2	1,4	3
$Cu(L^2-H)(OAc)$	0,1	5,0	0,1	5,0	1,3	0,4	0,5
$Cu(L^2-H)Cl$	0,1	2,0	0,1	2,0	0,5	0,4	0,2
$Cu(L^2-H)Br$	0,1	4,0	0,1	4,0	0,4	1,0	0,4
$(Cu(L^2-H))_2SO_4$	0,1	1,0	0,1	1,0	0,4	0,3	0,1
$Cu(4-Pic)(L^2-H)(NO_3)$	0,01	160,0	0,5	3,2	1,5	1,1	1,6
$Cu(2,2'-Bpy)(L^2-H)(NO_3)$	0,01	140,0	1,29	1,1	1,9	0,7	1,4
$Cu(1,10-Phen)(L^2-H)(NO_3)$	0,14	22,9	1,1	2,9	0,7	4,6	3,2
$Ni(L^3)_2(NO_3)_2$	$\geq 100$	-	$\geq 100$	-	$\geq 100$	-	$\geq 100$
$Cu(L^3-H)(NO_3)$	0,15	8,0	0,3	4,0	1,4	0,9	1,2
$Cu(L^3-H)Cl$	0,1	10,0	0,1	10,0	0,02	50,0	1

Activitatea antiproliferativă a tiosemicarbazonelor  $L^{1-12}$  este dependentă în mod semnificativ de structura compusului și de linia celulară utilizată. Unii liganzi sunt practic inactivi ( $IC_{50} \geq 100 \mu M$ ), în timp ce alții prezintă o activitate substanțială împotriva anumitor linii celulare. Compusul  $L^2$  demonstrează cea mai promițătoare activitate, în special împotriva liniei BxPC-3 ( $IC_{50} = 0,8 \mu M$ ) și HeLa ( $IC_{50} = 4,5 \mu M$ ), și prezintă un indice de selectivitate ridicat față de aceste linii celulare ( $IS = 125$  pentru BxPC-3 și  $IS = 22$  pentru HeLa). Acest lucru sugerează că  $L^2$  poate viza selectiv aceste celule canceroase cu un impact redus asupra celulelor normale. Majoritatea tiosemicarbazonelor prezintă o activitate mai mare împotriva liniei RD în comparație cu BxPC-3 și HeLa. În general, tiosemicarbazonele demonstrează o tendință către o selectivitate ridicată față de linia celulară normală MDCK, ceea ce implică o toxicitate mai scăzută pentru celulele normale.

Natura metalului (Cu, Ni, Co) din compusul coordinativ influențează la activitatea antiproliferativă: compușii de cupru demonstrează în majoritatea cazurilor o activitate mai mare decât compușii de nichel sau cobalt. Natura ligandului tiosemicarbazonic de asemenea influențează la activitatea.

Indicele de selectivitate calculate variază, dar compușii cu  $IS$  mai mare de 10 sunt considerați promițători pentru studii ulterioare. Compușii coordinativi au prezentat un indice de selectivitate ridicat, de până la 160.

Formarea complexilor tiosemicarbazonelor cu biometale este o strategie promițătoare pentru creșterea activității lor antiproliferative.

În cazul liniilor celulare TPH1 (leucemie monocitară), PC3 (adenocarcinom de prostată) și HT-29 (cancer colorectal), compușii sintetizați au demonstrat valori mai ridicate ale activității antiproliferative în comparație cu liniile celulare testate anterior, concomitent cu o citotoxicitate redusă. Aceste rezultate promițătoare au determinat pregătirea cererilor de brevete.

Cele mai active cinci substanțe au fost testate pentru toxicitate față de *Daphnia magna*, utilizându-se ca rezultat indicatorul  $LC_{50}$  și după rezultate obținute au fost clasificate ca compuși cu toxicitate mică.

### Concluzii

1. Au fost găsite condiții de sinteză a 21 compuși coordinativi ai cuprului(II), nichelului(II) și cobaltului(III) cu 4-aliltiosemicarbazone 2-formilpiridinei, 2-acetilpiridinei, 2-benzoilpiridinei, 2-hidroxibenzaldehidei, acetofenonei, 2-hidroxi-5-bromobenzaldehidei, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehydei, 2-hidroxi-3,5-dibromobenzaldehidei, 2,3-dihidroxibenzaldehidei, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei, 2,4-dihidroxibenzaldehidei și 2-hidroxi-1-naftaldehidei pentru care în baza datelor analizei elementale a fost stabilită compoziția.
2. Studiul magnetochimic al compușilor coordinativi sintetizați a arătat, că pentru majoritatea complexilor valoarea momentului magnetic efectiv este mai mică în comparație cu valoarea corespunzătoare pentru un electron necuplat (1,01-1,58 m.B.), ceea ce indică la structura lor polinucleară.

3. Cercetarea comparativă a spectrelor FT-IR tiosemicarbazonelor  $L^{1-12}$  și complexelor investigați a stabilit, că ei în complexii se comportă ca liganzi tridentați monodeprotonați, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de oxigen fenolic sau piridinic, azot azometinic și atomul de sulf, formând două metalocicluri din șase sau cinci și cinci atomi.

4. În baza rezultatelor analizei cu raze X a fost stabilită structura pentru 4 combinații coordinative sintetizate. Poliedrele de coordinare ale atomului de cupru în compușii investigați reprezintă o piramidă tetragonală deformată. Atomii donori ai tiosemicarbazonei ocupă trei locuri coordinative în baza piramidei. Locul patru în baza piramidei este ocupat de atomul de azot al aminei corespunzătoare. În poziția apicală este poziționat atomul de oxigen fenolic al ligandului vecin, care joacă rolul de punte.

5. Cercetarea proprietăților antiproliferative ale compușilor sintetizați a arătat, că tiosemicarbazonele  $L^{1-12}$  practic nu inhibă creșterea celulelor canceroase, iar compușii coordinativi sintetizați în baza lor în diapazonul concentrațiilor  $10^{-5}$ - $10^{-7}$   $\mu$ M manifestă activitatea antiproliferativă cu concentrația de inhibare semimaximală ( $IC_{50}$ ) în diapazonul 0.01 - 100  $\mu$ M. Asupra  $IC_{50}$  influențează natura atomului central, liganzilor din sfera internă complexului și pentru compușii cu compoziția asemănătoare se modifică conform următorului șir:  $Cu > Ni > Co$ ;  $L^{1-3} > L^{4-12}$ ;  $Br^- > Cl^- > NO_3^- \approx SO_4^{2-}$ ;  $4-Pic \approx 2,2'-Bpy > 3,5-Lut > 1,10-Phen$ . Indice de selectivitate IS variază de la 8,5 pînă la 160 cu cele mai mari valori în cazul  $Cu(4-Pic)(L^2-H)(NO_3)$  și  $Cu(2,2'-Bpy)(L^2-H)(NO_3)$ . Proprietățile depistate ale acestor complecși prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai celulelor canceroase și pot fi propuse pentru cercetări preclinice.

6. **Diseminarea rezultatelor** obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu) și în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor)

În anul de raportare rezultatele proiectului au fost publicate în monografia, trei articole în jurnale cu IF și prezentate în cadrul conferințelor internaționale. În baza datelor experimentale au fost oformate și prezentate în AGEPI trei cereri pentru brevete de invenții. Monografia și datele experimentale obținute au fost prezentate la Saloane de cărți, unde au fost primite cinci medalii de aur și o medalie de argint și la două Saloane Internaționale de Invenții și Inovații, unde au fost decorate cu două medalii de aur.

**Lista publicațiilor în care se reflectă doar rezultatele obținute în proiect, perfectată conform cerințelor față de lista publicațiilor (a se vedea Anexa 2)**

*Notă:* Lista va include și brevetele de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții în cazul în care sunt (conform Anexei 2)

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

Sinteza și investigarea unor noi inhibitori autohtoni ai celulelor canceroase cu o activitate antiproliferativă ridicată și o toxicitate redusă. Studiile de screening efectuate pot contribui la

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

Sinteza și investigarea 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 (obligatoriu)**

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

**9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)**

1. Universitatea Laval, Canada (Din contul proiectului a fost efectuată deplasare în or. Laval a unui membru echipei de cercetare (dr. Garbuz Olga)).
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România
3. Universitatea din București, România

**10. Dificultățile în realizarea proiectului de natură financiară, organizatorică, legate de resursele umane etc. (obligatoriu).** În cursul derulării proiectului au apărut unele constrângeri financiare: bugetul alocat nu a acoperit întotdeauna toate cheltuielile pentru reactivi și consumabile, ceea ce a impus corectarea ordinii de desfășurare a experimentelor și prioritizarea activităților.

Conducătorul de proiect: Academician GULEA Aurelian /

Data: 28.01.2015

L.Ș.



## Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Cifra proiectului 24.80012.8007.01SE

Denumirea Proiectului **„Sinteza și studiul noilor inhibitori autohtoni ai celulelor de cancer cu luarea în considerare a activității antiproliferative și a toxicității”**

Rezumat în limba română

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 sintetizarea unor noi inhibitori moleculari ai cancerului cu o activitate ridicată și o selectivitate crescută la concentrații micro- și nano- molare, 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 au fost dezvoltate pentru a obține o generație nouă de inhibitori moleculari ai proliferării celulelor de cancer. Au fost găsite condițiile optime de sinteză a 4-allylthiosemicarbazidei, 12 4-allylthiosemicarbazone 2-hidroxi-benzaldehidelor și 2-formilpiridinelor substituie, precum și 21 compuși coordinativi ai cuprului, nichelului și cobaltului cu aceste azometine. Activitatea antiproliferativă a substanțelor testate a fost studiată în raport cu celulele de cancer (cancerul de col uterin, cancerul pancreatic, rhabdomiosarcom). Deoarece dezvoltarea de medicamente mai puțin toxice care vizează celulele normale rămâne un aspect critic al chimioterapiei cancerului, substanțele au fost investigate în raport cu celulele normale de rinichi ale câinelui (MDCK). A fost calculat indicele de selectivitate, care în cazul majorității compușilor investigați se încadrează în diapazonul 20-160 și au toxicitate mică.

Rezumat în limba engleză

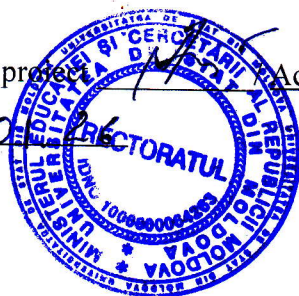
The direction involving the creation of new pharmaceuticals from local (autochthonous) resources covers a wide range of interdisciplinary fields where chemistry, physics, biology, and medicine intersect. Cancer therapy is a highly significant area that is developing rapidly. This field is associated 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. The optimal conditions for the synthesis of 12 4-allylthiosemicarbazone 2-hydroxy-benzaldehydes and substituted 2-formylpyridines, as well as 18 coordination compounds of copper, nickel and cobalt with these azomethines were found. New specific strategies and methods for the chemical synthesis of organic molecules and coordinative compounds of biometals will be developed to obtain a new generation of molecular inhibitors of cancer cell proliferation. The antiproliferative activity of the tested compounds will be 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 will be investigated in relation to normal dog kidney cells (MDCK). Subsequently, a selectivity index will be calculated. The selectivity index was calculated, which in the case of most of the investigated compounds falls within the range of 20-160 and has low toxicity.

Conducătorul de proiect  Academician GULEA Aurelian /

Data: 28.02.2016

LȘ



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice  
publicate 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)

1.2. monografii naționale

GARBUZ, O.;TODERAS, I.; GULEA, A. Biological properties of some synthetic and natural compounds. Correlation of anticancer and antioxidant activities. Monograph. = Proprietățile biologice ale unor compuși sintetici și naturali. Corelarea activității anticancer și antioxidante. Monografie; 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.

**4. Articole în reviste științifice**

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

1. GARBUZ, O.; CEBAN, E.; ISTRATI, D.; RAILEAN, N.; TODERAS, I.; GULEA, A. Thiosemicarbazone-Based Compounds: Cancer Cell Inhibitors with Antioxidant Properties. *Molecules* 2025, 30, 2077. <https://doi.org/10.3390/molecules30092077> (Q1, IF 4)

2. RUSNAC, R.; GARBUZ, O.; KRAVTSOV, V.; MELNIC, E.; ISTRATI, D.; TSAPKOV, V.; POIRIER, D.; GULEA, A. Novel Copper(II) Coordination Compounds Containing Pyridine Derivatives of N4-Methoxyphenyl-Thiosemicarbazones with Selective Anticancer Activity. *Molecules* 2024, 29, 6002. <https://doi.org/10.3390/molecules29246002> (Q1, IF4)

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

GARBUZ, O; GRAUR, V.; GRAUR, IA.; 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. *Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics*. 8 (2024): 287-294. DOI:10.26502/jcsct.5079251 (IF 4,1)

## 7. Teze ale conferințelor științifice

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. GULEA, Aurelian Design of molecules with strong anticancer properties PLENARY Session // International Congress MEDICINE, MOLECULAR AND ENVIRONMENTAL SCIENCES 2025, „From chemistry to medicine – 35 years of Moldo-Romanian scientific collaboration”. November, 10-15 2025. Chisinau, Republic of Moldova. BOOK OF ABSTRACTS. P. 12. DOI: <https://doi.org/10.19261/medmol25>
2. GARBUZ, Olga, RAILEAN, Nadejda, RUSNAC, Roman, ȚAPCOV, Victor, UNGUREANU, Laurenția, TODERAȘ, Ion, GULEA, Aurelian. Proprietățile biologice și toxicitatea noilor complexe de Cupru(II) cu un tiosemicarbazon conținând un fragment de paracetamol. In: Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine, Ed. 8, 8-9 februarie 2024, Chișinău. Iași – Chișinău-Lviv: 2024, Ediția 9, pp. 169-170. ISSN 2558 – 894X.

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

1. GULEA, A.; ȚAPCOV, V.; PÎNTEA, A.; GARBUZ, O.; RUSNAC, R. N-(2,3-dimetilfenil)-2-[fenil(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamida în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HepG2 ale cancerului la ficat // Cerere pentru brevet de invenție MD nr a 2025 0044. Data deposit 8.05.2025. Notificare preliminară 7113/25.06.2025
2. GULEA, A.; ȚAPCOV, V.; ISTRATI, D.; NEGUȚA, A. CHIABURU-CHIOSA,. D. Inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide în baza de bis{ $\mu_2$ -[(N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(2-oxidobenziliden)carbamohidrazonotioat]}-bis[4-amino-N-(pirimidin-2-il)benzen-1-sulfonamid]-dicupru(II) // Cerere pentru brevet de invenție MD nr a 2025 0026. Data deposit 07.05.2025
3. GULEA, A.; PÎNTEA, A.; GARBUZ, O.; ȚAPCOV, V.; RUSNAC, R. Cloro-{N-(4-metoxi fenil)-N'-[fenil(piridin-2-il)-metiliden]-carbamohidrazonotioat}cupru în calitate de inhibitor al proliferării celulelor hepg2 ale cancerului la ficat // Cerere pentru brevet de invenție MD nr a 2025 0041. Data deposit 25.09.2025

Rezultate experimentale au fost prezentate la Saloane Internaționale de invenții, unde au primit distincții:


1. GARBUZ, O.; TODERAS, I.; Aurelian GULEA, A. Biological properties of some synthetic and natural compounds. correlation of anticancer and antioxidant activities // SALONUL DE CARTE TEHNICO – ȘTIINȚIFICĂ, ARTISTICĂ ȘI LITERARĂ „EUROINVENT 2025” Iași-25. Medalie de Argint
2. GULEA, A.; ISTRATI, D.;ȚAPCOV, V.; POIRIER, D. New molecular inhibitor of liver cancer cells // **Salonul Internațional de Invenții de la Geneva**, 9-13 aprilie 2025. Premiu Special pentru invenție remarcabilă și Medalie de aur.
3. GULEA, A.;ȚAPCOV, V.; GARBUZ, O.; RUSNAC, R.; PÎNTEA A. New copper (II) compounds as inhibitors of cancer cells proliferation // Salonul Internațional al Cercetării,

Inovării și Inventicii **PRO INVENT**, 2025, Cluj-Napoca, România. Diplomă de Excelență și Medalia de aur

4. Olga Garbuz, Ion Toderas, Aurelian Gulea. Biological properties of some synthetic and natural compounds. correlation of anticancer and antioxidant activities. Gold MEDAL. International **Exhibition of Inventions and Innovative Entrepreneurship 2025**
5. Olga GARBUZ, Ion TODERAS, Aurelian GULEA. Biological properties of some synthetic and natural compounds. Correlation of anticancer and antioxidant activities. Salonul de Carte organizat în cadrul Salonului Internațional **de INVENTICĂ ȘI ANTREPRENORIAT INOVATIV**, ediția a III-a, Chișinău, 6 - 7 iunie 2025. Medalie de Aur.
6. Olga Garbuz, Ion Toderas, Aurelian Gulea. Proprietățile Biologice Ale Unor Compuși Sintetici Și Naturali. Corelarea Activității Anticancer Și Antioxidante. **INFOINVENT. 2025**. Gold MEDAL.

**Executarea devizului de cheltuieli,**  
**conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2025**  
**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	35,37		35,37
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	164,63		164,63
<b>Total</b>		<b>200,0</b>		<b>200,0</b>

  
 / Conducătorul organizației / prof. univ. ȘAROV Igor  
 Contabil șef / COJOCARU Liliana  
 Conducătorul de proiect / Academician GULEA Aurelian

Data: 28.01.26

LȘ

## Componența echipei conform contractului de finanțare 2025

Cifrul proiectului 24.80012.8007.01SE

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2025						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă	Data angajării	Data eliberării
1.	Gulea Aurelian	1946	Academician, dr. hab., prof. univ.	0,25	02.01.2025	31.12.2025
2.	Garbuz Olga	1978	Dr. în biol.	0,5	02.01.2025	31.12.2025
3.	Țapcov Victor	1958	Dr., conf. univ.	0,25	02.01.2025	31.12.2025
4.						
5.						

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2025					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă sau nr. de ore conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					


 Conducătorul organizației / (prof. univ. ȘAROV Igor )

Contabil șef / COJOCARU Liliana

Conducătorul de proiect / (Acad. GULEA Aurelian)

Data: \_\_\_\_\_

LȘ