CZU: 616-006:577.346:547.466.64:615.28 https://doi.org/10.59295/mabt2026.23

# METABOLISMUL GLUTATIONULUI ÎN CANCER

Evgheni GRUSAC[1], Veronica SARDARI[1], Dionisie CEBOTARI[1], Nadejda RAILEAN[2], Olga GARBUZ[2], Olga TAGADIUC[1], Aurelian GULEA[3]

*[1]Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova*
*[2] Laboratorul de Sistematică și Filogenie Moleculară, Institutul de Zoologie*
*[3] Laboratorul de Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova*

**Rezumat**

În ultimele decenii s-a demonstrat un nivel crescut de glutation redus (GSH) în diferite tipuri de cancer, asociindu-se cu rezistența la chimioterapie. S-a relevat că GSH menține speciile reactive de oxigen (ROS) la nivel fiziologic prin activarea căii factorului nuclear eritroid 2-legat de factorul 2 (NRF2), suprimând apoptoza, necroptoza, ferroptoza, autofagia. Multe medicamente clasice anticancerigene își exercită efectele terapeutice prin generarea de ROS. Compușii coordinativi ai Cu cu liganzi specializați (tiosemicarbazone, izotiozemicarbazone și derivați ai piridinei) sintetizați de echipa Academicianului Aurelian Gulea, reprezintă un domeniu promițător de cercetare în oncologie, manifestând proprietăți antiprolifrative cu indicele selectivității mai înalt decât cel al chimioterapicelor clasice. Dintr-o parte cuprul (Cu) posedă capacitate de depleție a glutationului, iar din altă parte liganzii specializați au proprietăți antioxidante substituind funcția glutationului, fără activarea NRF2. Astfel acești compuși pot depăși rezistența la chimioterapice, prin reducerea metabolismului glutationului în cancer. Obiectul studiilor ulterioare reprezintă investigarea afinității acestor compuși coordinativi ai Cu către glutation și alte preparate chimioterapeutice.

***Cuvinte-cheie:*** ROS, GSH, metionina, NRF2, Cu, tiosemicarbazone, izotiozemicarbazone, derivați ai piridinei, rezistența la chimioterapice.

# THE GLUTATHIONE METABOLISM IN CANCER

**Abstract**

Elevated levels of reduced glutathione (GSH) have been reported in various types of cancers in recent decades and are associated with chemotherapy resistance. GSH maintains reactive oxygen species (ROS) at physiological levels through activation of the nuclear factor erythroid 2–related factor 2 (NRF2) pathway, thereby suppressing apoptosis, necroptosis, ferroptosis, and autophagy. Many conventional anticancer drugs exert their effects by generating ROS. Copper coordination compounds with specialized ligands (thiosemicarbazones, isothiosemicarbazones, and pyridine derivatives), synthesized by the research team of Academician Aurelian Gulea, represent a promising approach in oncology, exhibiting high antiproliferative activity and selectivity. Copper can induce glutathione depletion, while the ligands display antioxidant properties that may substitute GSH function, without activating NRF2. These compounds may overcome chemotherapy resistance by reducing glutathione metabolism in cancer. Further studies are needed to evaluate the interaction of these Cu coordination compounds with glutathione and other chemotherapeutic agents.

***Keywords:*** ROS, GSH, methionine, NRF2, copper, thiosemicarbazones, isothiosemicarbazones, pyridine derivatives, chemotherapy resistance.

## Introducere

Studiile științifice asupra glutationului (γ-glutamil-cisteinil-glicină; GSH) a contribuit în mod semnificativ la dezvoltarea biochimiei și a științelor nutriționale în ultimii 125 de ani. În mod specific, aceste studii au condus la formularea teoriei radicalilor liberi în bolile umane și în

procesul de îmbătrânire, precum și la dezvoltarea terapiilor nutriționale menite să îmbunătățească statusul GSH în diverse condiții patologice [1].

În ultimele decenii s-a relevat un nivel crescut de GSH și de alți antioxidanți detectați în diferite tipuri de cancer (de exemplu melanom, hepatocarcinom, cancerul măduvei osoase, cancer mamar, colon, pancreas, plămân, ovar, cavitate orală, cap și gât), ce pot contribui la progresia neoplazică și pot asigura dobândirea rezistenței la medicamente [2,3]

Celulele canceroase mențin adesea concentrația intracelulară de GSH de 1–10 mM, fiind de 1000 de ori mai mare decât nivelul extracelular, care variază aproximativ între 2 și 20 μM [4]. S-a demonstrat că GSH și alți antioxidanți mențin speciile reactive de oxigen (ROS) la nivel fiziologic, stimulând supraviețuirea și proliferarea celulară (tranziția din faza G0 în G1 a ciclului celular) prin activarea căilor de semnalizare redox (de exemplu protein kinaza B (Akt), protein kinaza mitogen activată (MAPK) și protein kinaza C (PKC)) și prin suprimarea morții celulare (apoptoză, necroptoză, ferroptoză, autofagie) indusă de concentrații suprafiziologice de ROS [2,5] .

În condiții fiziologice, speciile reactive de oxigen (ROS) sunt generate predominant de mitocondrii prin transferul de electroni mediat de transportori precum flavin-adenin-dinucleotidul (FAD), nicotinamid-adenin-dinucleotidul (NAD), coenzima Q și citocromul c [6]. Spre deosebire de celulele normale, celulele canceroase necesită un nivel mai ridicat de ROS pentru a susține metabolismul intensificat și proliferarea accelerată [5]. Prin urmare, echilibrul redox este perturbat, ceea ce duce la o producție crescută de ROS ($H_2O_2$, $O_2^-$, $OH^-$, radical peroxil lipidic, peroxinitrit) din cauza mai multor factori, inclusiv activarea oncogenelor, glicoliza aerobă (efectul Warburg), hipoxia și disfuncția mitocondrială [1,3,7].

Nivelul scăzut și moderat de ROS este în general recunoscut ca stimulând mitoza și având efect benefic asupra creșterii celulare, participând în sinteza hormonilor (tiroxina), exercitând efecte antibacteriene, în timp ce nivelul excesiv de ROS poate provoca rupturi și mutații ale ADN-ului, anomalii ale rupturilor duble ale ADN-ului, conducând în final la stres oxidativ [5,8].

Multe medicamente anticancerigene își exercită efectele terapeutice prin generarea de ROS, în timp ce nivelul crescut de GSH neutralizează aceste ROS, diminuând astfel citotoxicitatea medicamentelor și favorizând chemorezistența [9].

**Scopul studiului** a constat de a elucida mecanismele biochimice a metabolismului glutationului cu scop de a explica selectivitatea și efectele antiproliferative a compușilor coordinativi ai Cu.

**Metode şi materiale aplicate**

A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2016–2026, utilizând 30 de articole, incluzând date din ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar la solicitarea următoarelor cuvinte-cheie: ROS, GSH, metionina, NRF2, cupru (Cu), tiosemicarbazone, izotiozemicarbazone, derivați ai piridinei, rezistența la chimioterapice.

Criteriile care au stat la baza includerii surselor bibliografice au fost: relevanța informațiilor prezentate, actualitatea publicațiilor, pertinența față de tema analizată și perioada de apariție a acestora. La tema dată am analizat surse scrise în limba română, engleză și rusă.

Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

**Rezultate obţinute şi discuţii**

Glutationul redus (GSH) reprezintă principalul tampon antioxidant intracelular împotriva stresului oxidativ, acționând ca captator de radicali liberi și ca agent detoxifiant în celule. GSH este prezent la concentrații milimolare, în principal în citosol, unde reprezintă peste 70–85% (1–15 mM) din conținutul intracelular total [5].

În condiții fiziologice, forma redusă a glutationului (GSH) este predominantă, iar raportul dintre GSH și glutationul oxidat (disulfidic) (GSSG) în citosol este estimat la aproximativ 10000:1 – 50000:1 [5]. GSH se mai găsește și în reticulul endoplasmatic, matricea nucleară și peroxizomi [3]. Distribuția sa între diferitele compartimente intracelulare este esențială pentru reglarea homeostaziei redox, expresiei genice, semnalizării celulare și proliferării [2]. Rezerva de glutation mitocondrial (mGSH) reprezintă doar 10–15% din cel total, având concentrații similare cu cele ale GSH citosolic. Acesta pătrunde în matricea mitocondrială prin intermediul a doi transportori de anioni: transportorul dicarboxilat (DCC) și transportorul 2-oxoglutarat (OGC) [5,7]. În mitocondrii, GSH reacționează cu speciile reactive de oxigen (ROS) și previne apoptoza [7]. Raportul GSH:GSSG în reticulul endoplasmatic (RE) este mult mai mic, de aproximativ 1–15:1. Un mediu puternic oxidant este necesar pentru ca reticulul endoplasmatic să își îndeplinească funcțiile, care includ biosinteza proteinelor, plierea, translocarea, glicozilarea și formarea legăturilor disulfidice [5]. În plus, un raport ridicat de GSH/GSSG în nucleu asigură sinteza dezoxiribonucleotidelor din ribonucleotide și menținerea grupărilor tiolice (-SH) ale proteinelor, necesare pentru biosinteza acizilor nucleici și repararea ADN-ului [7]. Aproximativ 15% din glutationul total celular poate fi legat de proteine. Cu excepția bilei, care poate conține până la 10 mmol/L de GSH, concentrația extracelulară de GSH este relativ scăzută (de exemplu 2–20 μmol/L în plasmă) [1].

Procesele de sinteză, transport, utilizare și metabolizare ale glutationului sunt strict controlate pentru a menține homeostazia intracelulară a glutationului și echilibrul redox [5]. GSH este implicat, de asemenea, în:

3. transportul și metabolismul cuprului și fierului,
4. homeostazia oxidului nitric,
5. metabolismul estrogenilor, leucotrienelor, prostaglandinelor și nucleotidelor,
6. repararea ADN-ului,
7. modularea apoptozei [2].

Sinteza GSH are loc predominant în hepatocitele perivenoase, iar rinichiul, plămânii și intestinul sunt principalii consumatori ai GSH derivat din ficat [1]. În primul rând, rata sintezei GSH este determinată în mare măsură de concentrațiile a trei aminoacizi: acid glutamic, cisteină și glicină, dintre care cisteina este cea mai importantă [3]. Producția și captarea cisteinei sunt reglate prin ciclul γ-glutamilic, prin transsulfurarea substraturilor aminoacizilor, prin transportorul de aminoacizi excitatori 3 (EAAT3), prin transportorii alanină–serină–cisteină 1 și 2 (ASCT1/2) și prin antiportorul cistină/glutamat independent de sodiu, cunoscut ca sistemul Xc− sau xCT, codificat de gena Solute Carrier Family 7 Member 11 (SLC7A11). γ-glutamil transferaza (GGT) este o enzimă legată de membrană care catalizează degradarea GSH extracelular, favorizând formarea glutamatului și a cisteinei, necesare pentru sinteza GSH intracelular [3,7]. În al doilea rând, GSH este sintetizat prin două etape dependente de ATP:

- mai întâi, γ-glutamil-cisteina este formată din glutamat și cisteină prin acțiunea γ-glutamil-cistein ligazei (GCL), enzima limitantă a vitezei reacției;
- apoi, glutation sintetaza (GS) catalizează adăugarea glicinei pentru formarea GSH.

Gruparea tiol (-SH) a cisteinei conferă GSH proprietăți nucleofile și reducătoare puternice, permițându-i să neutralizeze electrofilii și radicalii liberi [4]. În al treilea rând, dacă GSH este oxidat la GSSG, acesta poate fi regenerat prin acțiunea glutation reductazei (GR) și a nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfatului redus (NADPH) [2].

Prin urmare, principalii regulatori ai sintezei glutationului în celulele canceroase sunt ROS, care reduc raportul GSH/GSSG și activează calea factorului nuclear eritroid 2-related factor 2 (NRF2), implicată în reglarea mai multor gene antioxidante, în special a celor care codifică enzimele implicate în sinteza GSH, precum GCL, GR, glutation peroxidaza (GPX) și glutation-S transferaza (GST) [2,10]. De asemenea, s-a raportat că NRF2 și factorul inductibil de hipoxie

1α (HIF-1 α) pot modula nivelul de GSH prin stimularea expresiei SLC7A11, care codifică antiportorul cistină/glutamat xCT [2]. A fost relevată reglarea similară prin oxidarea cisteinei și ciclul γ-glutamilic [11].

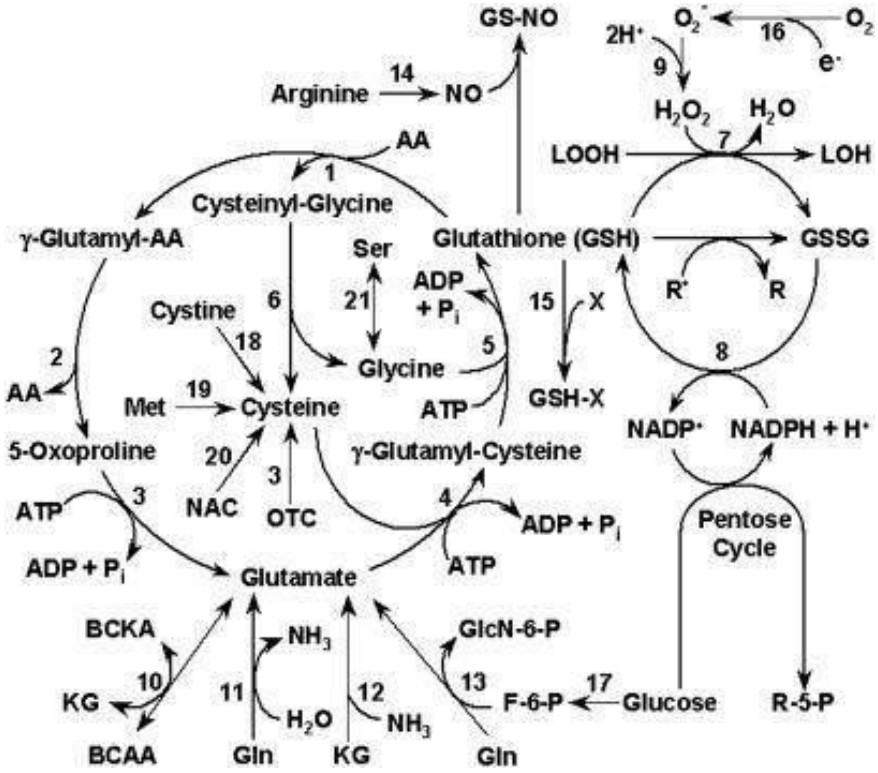



**Figura 1.** Metabolismul glutationului [1].

Deci, în contextul creșterii metabolismului glutationului și al suprimării morții celulare (apoptoză, necroptoză, ferroptoză, autofagie) în celulele tumorale, au fost investigate multiple strategii de depleție a glutationului, care pot fi grupate în patru direcții principale:

1. eliminarea aportului de precursori necesari sintezei GSH,
2. inhibarea sintezei și regenerării GSH,
3. consumul rezervelor de GSH,
4. stimularea efluxului de GSH [12].

Este cunoscut faptul că, metalele grele pot determina depleția GSH. De exemplu, ionii de cupru pot conduce la diminuarea nivelului de GSH prin două mecanisme: reglarea negativă directă prin reacția redox dintre $Cu^{2+}$ și GSH intracelular, precum și prin activarea reacției de tip Fenton în timpul tranziției dintre stările $Cu^{+}$ și $Cu^{2+}$ [13,14].

De asemenea, acumularea crescută de Cu determină cuproptoză, în principal prin stres proteotoxic mitocondrial mediat de ferredoxina 1 (FDX1), care implică destabilizarea și degradarea proteinelor cu clusteri fier–sulf (Fe–S), modificări ale lipoilării (LA) și agregarea enzimelor implicate în reglarea ciclului acizilor tricarboxilici (TCA) mitocondrial, precum dihidrolipoamid branched chain transacylase E2 (DBT), glycine cleavage system protein H (GCSH), dihidrolipoamide S-succinyltransferase (DLST) și dihidrolipoamide S-acetyltransferase (DLAT) [15]. În plus, cuprul poate determina:

- piroptoză, prin activarea căii inflamazomului NLRP3 (NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3);
- apoptoză, prin interacțiunea cu proteina supresoare tumorală p53;
- paraptoză, prin inhibarea activității proteazomului și favorizarea acumulării de proteine pliate incorect [16].

Prin urmare, nanomaterialele pe bază de cupru au fost utilizate pe scară largă ca nanomedicamente potențiale în terapia anticancerigenă [13]. Doxorubicina și medicamentele anticancerigene pe bază de platină se numără printre cei mai potenți agenți chimioterapeutici aprobați de Food and Drug Administration (FDA) și sunt utilizați pe scară largă, însă utilizarea lor clinică este adesea limitată de efectele sale adverse severe, din cauza indicelui scăzut de selectivitate (SI) – raportul dintre valorile concentrației inhibitorii maximale medii ($IC_{50}$) pentru celulele normale și cele canceroase, care variază între 0,05 și 1,8. Pe de altă parte, compușii de cupru sunt considerați alternative promițătoare, datorită biocompatibilității și rolului important pe care îl îndeplinesc în sistemele biologice [17]. În ultimii 10 ani, în Laboratorul de Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, din cadrul Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova, au fost sintetizați compuși coordinativi de către echipa Academicianului Aurelian Gulea, care conțin în principal metale de tranziție (Cu, Zn, Cr, Fe, Co) și liganzi organici complecși, precum tiosemicarbazone, izotiosemicarbazone și derivați ai piridinei [17–21].

Diversitatea structurală a tiosemicarbazonelor joacă un rol esențial în determinarea activității lor anticancerigene și antioxidante. Variațiile substituenților și modul de aranjare a grupărilor funcționale influențează semnificativ eficacitatea biologică a acestor compuși [17]. Compușii coordinativi de Cu(II) care conțin derivați de piridină ai N4-metoxifenil-tiosemicarbazonelor au demonstrat activitate antiproliferativă ridicată împotriva celulelor leucemiei promielocitare (HL-60), cu valori ale $IC_{50}$ între 0,01 și 0,06 μM și un indice de selectivitate de până la 5000 [18]. Unele complexe de Cu(II) cu N4,S-dialil-izotiosemicarbazone au prezentat indici de selectivitate foarte mari (280 și 154) și activitate antiproliferativă ridicată împotriva liniei celulare de cancer pancreatic uman BxPC-3 [14]. De asemenea, două complexe de Cu(II) cu izotiosemicarbazone substituite la S au prezentat indici de selectivitate între 150 și 280 pentru aceeași linie celulară de cancer pancreatic (BxPC-3) [19]. Într-un alt studiu, compușii coordinativi cu metale de tranziție precum Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(III) și Fe(III) pe bază de tiosemicarbazone și izotiosemicarbazone au prezentat indici de selectivitate de până la 1300 și 2400, ceea ce îi fac candidați promițători pentru tratamentul cancerului [17].

Rezultatele cercetărilor indică faptul că coordonarea tiosemicarbazonelor cu Cu(II) le îmbunătățește proprietățile antiproliferative, însă acești compuși prezintă uneori o selectivitate suboptimă, chiar dacă aceasta este mai mare decât cea a doxorubicinei și cisplatinei. În plus, pe lângă capacitatea de depleție a GSH, compușii metal–tiosemicarbazonă prezintă și activitate antioxidantă, având potențialul de a substitui biosinteza GSH fără activarea căii NRF2 și de a depăși rezistența la chimioterapie prin reprogramare metabolică [17,18,22]. Diferite studii referitor la compușii coordinativi de Cu (II) au relevat influența variată a lor asupra activității enzimelor glutation-dependente: glutation reductazei (GR), glutation peroxidazei (GPO), glutation-S transferazei (GST), tioredoxin reductazei (TrxR) și glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G-6-PDH) [23–27]. Important de menționat că într-un studiu din 2021 toți 4 compuși coordinativi de Cu (II) evaluați (CMJ-23, CMJ-33, CMD-8, CMD-4) au manifestat descreșterea activității G-6-PDH ceea ce poate duce la blocarea uneia dintre căile metabolice importante de utilizare a glucozei – calea pentozo-fosfatului, reducând resursele metabolice necesare pentru menținerea proceselor anabolice ale celulei tumorale, o funcție a căii pentozo-fosfat fiind producerea de NADPH necesar pentru sinteza glutationului redus [26]. La fel calea pentozo-fosfatului este reglată de NRF2 [28]. Mai mult în-trun studiu *in vivo* din 2024 s-a confirmat că compușii coordinativi de Cu (inclusiv CMD-8 și CMJ-33) pot diminua GSSG în eritrocite, astfel

crescând rata GSH/GSSG, care regleză expresia NRF2 [11, 29]. Pentru a depăși rezistența la medicamente determinată de GSH, cisplatina este adesea administrată în combinație cu unul sau mai multe remedii medicamentoase pentru a elucida un posibil efect sinergic. Prin urmare, rămâne important de investigat afinitatea complexelor metal–tiosemicarbazonă pentru GSH și alte preparate chimioterapeutice [30].

**Concluzii**

Compușii coordinativi ai Cu cu liganzi specializați (tiosemicarbazone, izotiozemicarbazone și derivați ai piridinei) sintetizați de echipa Academicianului Aurelian Gulea reprezintă un domeniu promițător de cercetare în oncologie, manifestând proprietăți antiprolifrative cu indicele selectivității mai înalt decât cel al chimioterapicelor clasice. Dintr-o parte cuprul manifestă capacitate de depleție a glutationului, iar din altă parte liganzii specializați au proprietăți antioxidative substituind funcția glutationului, fără activarea factorului nuclear eritroid 2-legat de factorul 2 (NRF2),. Astfel compușii coordinativi ai Cu cercetați pot depăși rezistența la chimioterapice, prin reducerea metabolismului glutationului în cancer. Obiectul studiilor ulterioare reprezintă investigarea afinității acestor compuși coordinativi ai Cu pentru glutation și alte preparate chimioterapeutice.

**Referințe:**


1. WU, G., FANG, Y. Z., YANG, S., LUPTON, J. R., & TURNER, N. D. Glutathione metabolism and its implications for health. In: *The Journal of nutrition*, 2004, nr. *134*(3), pp. 489–492. https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489
2. VALENTI, G.T., TRASSO, B., TRAVERSO, N., DOMENICOTTI, C., MARENGO, B. (2023). Glutathione in cancer progression and chemoresistance: an update. In: *Redox Experimental Medicine*, 2023, nr. 2023(1), pp. 1-25 https://doi.org/10.1530/REM-22-0023.
3. KALININA, E. Glutathione-Dependent Pathways in Cancer Cells. In: *International Journal of Molecular Sciences,* 2024, nr. 15, p. 8423. https://doi.org/10.3390/ijms25158423.
4. El SADDA, R.R. Glutathione responsive nanomedicine leverages tumor redox imbalance for targeted cancer theranostics. In: *Discover Oncology,* 2026, nr. 17(288), pp. 1-37. https://doi.org/10.1007/s12672-026-04456-9
5. LV, H., ZHEN, C., LIU, J., YANG, P., HU, L., & SHANG, P. Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy. In: *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2019,* Collections: Redox Homeostasis and Cancer, art. 3150145. https://doi.org/10.1155/2019/3150145
6. RANI R., MALIK P., MUKHERJEE T.K. Receptor for Advanced Glycation End Products as a Mediator of Inflammation and Oxidative Stress. In: *Glycosylation and Glycation in Health and Diseases*, 2025, cap. 6, pp.240-285. https://doi.org/10.2174/9789815322521125010008
7. BANSAL, A., & SIMON, M. C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. In: *The Journal of cell biology*, 2018, nr. *217*(7), pp. 2291–2298. https://doi.org/10.1083/jcb.201804161
8. ГУЛЯ А.П., ГУДУМАК В.С., ГАРБУЗ О.С., ЧЕБОТАРЬ Д.Ю., СПЫНУ И.К., ПЫРВУ О.И., САРДАРЬ В.В., ТАГАДЮК О.К., ГОСТЕВ И.В., СПЫНУ К.И., СКОФЕРЦА П.Г. Антипролиферативная и антиоксидантная активности нитрато-[4-(3,4-диметилфенил)-2-(2-оксо-3-метоксибензилиден) гидразинкарботиоамидо] меди. In: *International Research Journal*, 2018, nr. 2(68), pp. 19-22. https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.68.005.
9. JIA, X., ZHANG, Q., WANG, Z., CAO, J., SONG, A., LAN, C., & HU, Y. Integrative single-cell RNA sequencing and bulk RNA sequencing reveals the characteristics of glutathione metabolism and protective role of GSTA4 gene in pancreatic cancer. In: *Frontiers in immunology*, 2025, nr. *16*, art. 1571431. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1571431
10. KALANTARI, L., GHOTBABADI, Z. R., GHOLIPOUR, A., EHYMAYED, H. M., NAJAFIYAN, B., AMIRLOU, P., YASAMINEH, S., GHOLIZADEH, O., & EMTIAZI, N. A state-of-the-art review on the NRF2 in Hepatitis virus-associated liver cancer. In: *Cell communication and signaling: CCS*, 2023, nr. *21*(1), p. 318. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01351-6

11. PANTEA, V., PAVLOVSCHI, E., SARDARI, V., PROTOPOP, S., MACARI, V., AMBROS, A., CURLAT, S., TIMERCAN, T., TAGADIUC, O. Investigating the *in vivo* effects of copper coordination compounds with thiosemicarbazones on erythrocyte redox balance. In: *Journal of Experimental and Molecular Biology*, 2025, nr. 26(2), pp. 1-11. https://doi.org/10.47743/jemb-2025-236.
12. ROY, N., PAIRA, P. Glutathione Depletion and Stalwart Anticancer Activity of Metallotherapeutics Inducing Programmed Cell Death: Opening a New Window for Cancer Therapy. In: *ACS omega*, 2024, nr. *9*(19), pp. 20670–20701. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08890
13. LIU, P., HAO, L., LIU, M., & HU, S. Glutathione-responsive and -exhausting metal nanomedicines for robust synergistic cancer therapy. In: *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2023, nr. *11*, art. 1161472. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1161472
14. GRAUR, V., USATAIA, I., GRAUR, I., GARBUZ, O., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., LOZAN-TIRSU, C., BALAN, G., FALA, V., GULEA, A. Novel Copper(II) Complexes with N4,S-Diallylisothiosemicarbazones as Potential Antibacterial/Anticancer Drugs. In: *Inorganics*, 2023, nr. 11(5), p. 195. https://doi.org/10.3390/inorganics11050195.
15. ZHANG, C., HUANG, T., LI, L. Targeting cuproptosis for cancer therapy: mechanistic insights and clinical perspectives. In: *Journal of hematology & oncology*, 2024, nr. *17*(1), p. 68. https://doi.org/10.1186/s13045-024-01589-8
16. XUE, Q., KANG, R., KLIONSKY, D. J., TANG, D., LIU, J., & CHEN, X. Copper metabolism in cell death and autophagy. In: *Autophagy*, 2023, nr. *19*(8), pp. 2175–2195. https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2200554
17. GARBUZ, O., CEBAN, E., ISTRATI, D., RAILEAN, N., TODERAS, I., GULEA, A. Thiosemicarbazone-Based Compounds: Cancer Cell Inhibitors with Antioxidant Properties. In: *Molecules 2025, nr. 30, p. 2077*. https://doi.org/10.3390/molecules30092077.
18. 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. In: *Molecules*. 2024, nr. 29(24), p. 6002. https://doi.org/10.3390/molecules29246002.
19. GRAUR, V., USATAIA, I., GARBUZ, O., GULEA, A. Novel Copper(II) Complexes with S-Substituted Isothiosemicarbazone as Highly Selective Anticancer Compounds against BxPC-3 Cell Line. In: *Medical Sciences Forum 2022, nr. 14, p. 33*. https://doi.org/10.3390/ecmc2022-13253.
20. USATAIA, I., GRAUR, V.O., GRAUR, I., GARBUZ, O., GULEA, A. Selective anticancer activity of mixed-ligand copper(II) complexes with salicylaldehyde 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Medicine, molecular and environmental sciences 2025: From chemistry to medicine – 35 years of Moldo-Romanian scientific collaboration*, 10-15 noiembrie 2025, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: CEP USM, 2025, p. 110. ISBN (pdf) 978-9975-62-925-6. https://doi.org/10.19261/medmol25
21. GARBUZ, O., RUSNAC, R., RAILYAN, N., TSAPKOV, V. I., TODERASH, I., GULEA, A. Thiosemicarbazones and Copper Complexes: Advances in Selective Anticancer Therapy. In: *Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine*, Ed. 11, 11 februarie 2025, Chișinău. Iași-Chișinău-Lviv: 2025, Ediția 11, pp. 346-347. ISSN 2558-894X.
22. MIRZAEI, S., ZARRABI, A., HASHEMI, F., ZABOLIAN, A., SALEKI, H., AZAMI, N., HAMZEHLOU, S., FARAHANI, M. V., HUSHMANDI, K., ASHRAFIZADEH, M., KHAN, H., & KUMAR, A. P. Nrf2 Signaling Pathway in Chemoprotection and Doxorubicin Resistance: Potential Application in Drug Discovery. In: *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2021, nr. *10*(3), p. 349. https://doi.org/10.3390/antiox10030349
23. CADONI, E., VALLETTA, E., CADDEO, G., ISAIA, F., CABIDDU, M. G., VASCELLARI, S., & PIVETTA, T. Competitive reactions among glutathione, cisplatin and copper-phenanthroline complexes. In: *Journal of inorganic biochemistry*, 2017, nr. *173*, pp. 126–133. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.05.004
24. ANDRONACHE, L., SARDARI, V., GUDUMAC, V. Influenţa compuşilor biologic activi autohtoni asupra activităţii enzimelor glutationice în serul sangvin în ciroza hepatică experimentală. In: *Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu". Probleme medico-biologice şi farmaceutice,* 2011, nr. 12(1), pp.212-216.

25. ANDRONACHE, Lilia, PANTEA, Valeriana, GULEA, Aurelian, SVET, Inna, GHINDA, Serghei, PRIVALOVA, Elena, SMESNOI, Valentina and GUDUMAC, Valentin. Expression of glutation enzymes in splenic tissue is influenced by thiosemicarbazide derivatives. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*, 2022, nr. 71(3), p. 206–209. https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.10.
26. ANDRONACHE, Lilia. *Influenţa unor compuşi biologici activi autohtoni asupra ciclului glutationic în normă şi patologia hepatică experimentală*: autoreferatul tz. de doct. în șt. chimice. Chișinău, 2016, p. 26
27. ПАНТЯ В., ГУЛЯ А., ЦАПКОВ В., АНДРОНАКЕ Л., ГРАУР В., ШВЕЦ И. АНДРОНАКЕ Л. Новые гетероциклические шиффовые основания и их медные комплексы вызывают изменения в глютатионовой системе эритроцитов. In: *Международный научно-исследовательский журнал*, 2021, nr. 12(114), pp. 130-136. ISSN 2227-6017 https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.058
28. PANTEA, Valeriana, PAVLOVSCHI, Ecaterina, MACARI, Vasile, TAGADIUC, Olga. Effects of copper (II) thiosemicarbazones on pro-oxidant and antioxidant system markers in in vivo erythrocytes. In: *Journal Farmacia*, 2025, vol. 73, nr 3, pp. 759-768. ISSN 0014-8237, eISSN 2065-0019. https://www.doi.org/10.31925/farmacia.2025.3.22
29. PANTEA, V., PAVLOVSCHI, E., SARDARI, V., TAGADIUC, O., GUDUMAC, V. Assessment of the thiol-disulfide system in erythrocytes in vivo under the influence of copper coordination compounds with thiosemicarbazone. In: *7th International Conference on Emerging Technologies in Materials Engineering EMERGEMAT,* 30-31 october 2024, Bucharest, Romania, 2024, Vol. 7, p. 192.
30. MENG, Qingfei, ZHANG, Yanghe, HAO, Shiming, SUN, Huihui, LIU, Bin, ZHOU, Honglan, WANG, Yishu and XU, Zhi Xiang. Recent findings in the regulation of G6PD and its role in diseases. In: *Frontiers in Pharmacology*, 2022, nr. 13, pp. 1-13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.932154.

**Date despre autori:**



**Evgheni GRUSAC**, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
**e-mail:** grusak16@gmail.com
**ORCID:** 0009-0005-0719-3882



**Veronica SARDARI**, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor în științe medicale, asistent universitar, cercetător științific superior.
**e-mail:** veronica.sardari@usmf.md
**ORCID:** 0000-0002-1047-9145



**Dionisie CEBOTARI**, Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Student
**e-mail:** cebotaridionisie@gmail.com
**ORCID:** 0009-0005-1955-1261



**Nadejda RAILEAN**, Laboratorul de Sistematică și Filogenie Moleculară, Institutul de Zoologie. Universitatea de Stat din Moldova
Cercetător științific
**e-mail:** nadejdarailean@yahoo.com
**ORCID:** 0000-0001-7818-9200



**Olga Garbuz**, doctor în ştiinţe biologice,
Laboratorul de Sistematică și Filogenetică Moleculară,
Institutul de Zoologie, Universitatea de Stat din Moldova
**e-mail:** olga.garbuz@sti.usm.md
**ORCID:** 0000-0001-8783-892X



**Olga TAGADIUC**,
Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemitanu, Republica Moldova
Doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar
**e-mail:** olga.tagadiuc@usmf.md
**ORCID:** 0000-0002-5503-8052



**Aurelian GULEA**, doctor habilitat în ştiinţe chimice, profesor universitar, academician, Șef de laborator. Laboratorul Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chişinău, Republica Moldova
**E-mail:** guleaaurelian@gmail.com
**ORCID:** 0000-0003-2010-7959