

**Raport științific****Perioada: 5 octombrie 2011- 5 octombrie 2016****Proiect: Rolul Receptorilor Tirozinkinazici în Diagnosticul și Terapia Tumorilor Cerebrale (RTKBT)****Director proiect: Prof. Univ. dr. Anica Dricu****Obiective generale**

1. Evaluarea efectului citotoxic al Heliantinei asupra tumorilor cerebrale.
2. Elaborarea unor modele experimentale, *in vitro*, de screening al inhibitorilor tirozinkinazici pentru tratamente combinate, pe baza cărora să se dezvolte tratamente combinate *in vivo*.
3. Continuarea colectării și procesării de probe biologice de la pacienți, în acord cu normele eticii medicale, pentru menținerea unei Bănci de Tumori Cerebrale inițiată în 2006.

**Rezumat**

Tumorile sistemului nervos central (SNC), reprezintă un grup eterogen de neoplasme cu diferite origini, cu prognostic și comportament diferit. În funcție de tipul de celule din care provin, glioblastoamele și astrocitoamele sunt neoplasme care iau naștere din celulele numite astrocite. Glioblastomul și astrocitomul sunt mai rezistente la chimioterapie decât alte tipuri de tumori cerebrale, cum ar fi: meduloblastoamele, oligodendrogliomul, limfom cerebral primar sau tumori germinale ale celulelor. Terapia standard pentru patologia tumorală cerebrală este reprezentată de chirurgie, radioterapie și chimioterapie, aceste metode având însă o specificitate redusă pentru celulele tumorale și efecte adverse semnificative. În plus, ele pot determina apariția *de novo* a unei alte tumori, datorate *leziunilor* la nivelul genetic al celulelor. Două tipuri de chimioterapie sunt în general utilizate în cancerul cerebral: temozolomida (TMZ) și combinația de procarbazină, lomustin și vincristină (PCV). Terapia PCV a fost folosită timp de peste 30 de ani pentru a trata tumorile cerebrale, în timp ce tratamentul cu TMZ este o abordare terapeutică nouă, utilizată atât pentru tratamentul tumorilor astrocitare de grad înalt cât și a celor de grad scăzut, înlocuind în mare măsură tratamentul PCV, datorită modului de administrare orală și a efectelor secundare minore.

Protocolul bevacizumab și irinotecan este considerat un regim standard de tratament pentru gliomul malign recurent. Descoperirile recente în imunoterapie au sugerat că vaccinarea cu celule dendritice ar putea deveni o terapie alternativă pentru tratamentul gliomului malign recurent. Metaanaliza în cercetarea medicală este un puternic instrument de identificare a unor observații pertinente comune unor lucrări științifice aplicate pe un domeniu

restrâns de cercetare. Instrumentul statistic se bazează pe analiza unui număr mare de lucrări științifice și pe ponderea care se acordă fiecărui studiu în parte, definită de o serie de caracteristici ce se impun inițial în cadrul analizei. În cadrul studiului nostru, am avut în vedere un domeniu restrâns de cercetare și anume pacienții cu glioblastom (GB) supuși tratamentului standard cu bevacizumab și irinotecan și unul novativ cu celule dendritice. Din analiza unor parametri specifici, de exemplu rata de supraviețuire, nu au rezultat valori ponderate diferite în tratamentul bazat pe imunoterapie cu celule dendritice, față de tratamentul cu bevacizumab și irinotecan.

Cercetarea medicală recentă, arată că receptorii tirozinkinazici s-au dovedit a fi markeri tumorali specifici și ținte terapeutice adecvate în tratamentul tumorilor cerebrale. În ultimii ani, asistăm la o dezvoltare revoluționară a agenților terapeutici direcționați către factorii de creștere și angiogenetici sau a căilor lor de semnalizare. O altă direcție recentă în terapia țintită o reprezintă celulele stem canceroase. Câțiva inhibitori ai receptorilor tirozin kinazici incluzând imatinib mesilat (Gleevec), gefitinib (Iressa) și erlotinib (Tarceva) au intrat în trialuri clinice pentru pacienții cu gliome de grad înalt. Inhibitorii farnesil transferazei, precum tipifarnib (Zarnestra), care afectează procesarea proRas și inhibă calea semnalizării Ras, au intrat de asemenea în trialuri clinice pentru pacienții cu gliome maligne. Datorită faptului că tumorile cerebrale sunt heterogene din punct de vedere genotipic și fenotipic, constituirea unei bănci de tumori cerebrale care să includă o diversitate cât mai mare de cazuri este o acțiune justificată.

Rezultatele noastre anterioare, arată că inactivarea receptorilor tirozinkinazici cu ajutorul unor molecule cu masă moleculară mică, pot produce radiosensitivitate în celulele de GB. Va totuși fi necesară dezvoltarea ulterioară a terapiilor țintite și evaluarea în trialuri clinice a acestor noi agenți pentru a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu tumori cerebrale

De asemenea, am putut observa că Heliantina, prin acțiunea sa de inhibitor al activității tirozinkinazice, a produs un efect antitumoral în celulele umane de tumori cerebrale cu grad înalt de malignitate. Unul dintre obiectivele proiectului actual a fost analiza efectului citotoxic al Heliantinei pe un panel de linii celulare etablate din tumori cerebrale, cu scopul de a studia generalitatea efectului citotoxic al Heliantinei în tumorile cerebrale cu diferite grade de malignitate. Un alt obiectiv este de a găsi soluții optime de combinare a inhibitorilor receptorilor tirozinkinazici cu diferite tipuri de citostatice, în scopul obținerii unui efect citotoxic sinergistic. Experimentele au fost efectuate pe linii celulare de tumori cerebrale existente în cadrul unei Bănci de Tumori Cerebrale (BTC) inițiată în anul 2006, prin

colaborarea cu Spitalul Clinic de Urgență Bagdasar Arseni din București, biobanca ce conține probe colectate de la pacienți cu tumori cerebrale. Proiectul își propune mentenanța și extinderea acestei BTC existente. Biobanca a fost întocmită în conformitate cu normele de etică, iar utilizarea materialului biologic stocat va urmări un beneficiu maxim al tuturor cercetătorilor implicați în acest proiect.

### **Rezultate**

Pe parcursul celor 6 etape ale proiectului s-au realizat următoarele:

- S-au stabilit protocoale de lucru și s-a obținut acordul Comisiei de etică pentru desfășurarea activității;
- S-au achiziționat consumabile necesare desfășurării obiectivelor propuse;
- S-au colectat probe tumorale de la pacienții cu tumori cerebrale, operați la Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni”, secția de Neurochirurgie, în vederea extinderii băncii de tumori cerebrale;
- S-a evaluat efectul citotoxic al Heliantinei ca tratament single și în combinație cu diferite citostatice, pe linii tumorale etablate din tumori cerebrale. De asemenea, Heliantina inserată în nanoparticule de ferită se află în studiu în laboratorul nostru, pentru evaluarea potențialului lor antineoplazic asupra celule de tumori cerebrale. Utilizarea nanoparticulelor în tratarea bolilor maligne a arătat rezultate încurajatoare. În cadrul proiectului, nanoparticule de ferită încărcate cu Heliantină a fost analizat pe celule de tumori cerebrale;
- S-a testat efectul citototoxic al unei tincturi extrase din “Ligustrum vulgare flower” asupra celulelor de glioblastom;
- S-au făcut determinări ale unor molecule serice (insulina, feritina) în scopul utilizării lor ca markeri tumorali în diagnosticul tumorilor cerebrale.
- S-a determinat efectul citotoxic combinat al unor inhibitori tirozinkinazici cu citostatice (ex. Temozolomida) în scopul găsirii unor modele de tratament mai eficiente și cu efecte adverse minime;
- S-a investigat efectul inhibării receptorilor factorilor de creștere cu rol important în creșterea celulelor maligne și în angiogeneza tumorală precum: VEGFR (receptorul factorului de creștere vascularo- endotelial), PDGFR (receptorul factorului de creștere derivat plachetar) și ELTD1 (receptorul factorului de creștere epidermic, latrophilin și 7 trans-membrană conținând domeniul proteic 1 pe cromozomul 1). În cadrul acestei etape, am efectuat un studiu statistic tip metaanaliză, pe pacienții cu gliome maligne recurente, care arată că tratamentul cu imunoterapie cu celule dendritice nu a avut un efect semnificativ diferit față de

tratamentul cu bevacizumab și irinotecan, în ceea ce privește rata de supraviețuire și nu îmbunătățește creșterea ponderată de supraviețuire;

- S-a analizat acțiunea de tip doză - răspuns *in vitro* a unor inhibitori ai receptorilor tirozinkinazici (ex. AG1433, SU1498, imatinib) și a unor citostatice (ex. temozolomida) asupra liniilor de celule tumorale cerebrale de grad înalt, prin modele matematice și prin modele de simulare numerică, pe baza utilitarului specializat MATLAB Simulink (MS:  $f_n(D/IC_{50})$ ), care să permită evaluarea acțiunii individuale a acestor medicamente, aspect important în estimarea anumitor protocoale terapeutice;

- S-a analizat acțiunea sinergică de tip doză - răspuns a temozolomidei în asociere cu imatinib asupra celulelor de glioblastom, utilizând modelul de simulare numerică MSS:  $f_n(D/IC_{50})$  cu stabilirea unui optim calculat, de dozare al medicamentelor;

- S-a optimizat metoda de testare a heliantinei în culturi 3D.

Rezultatele obținute în cadrul proiectului au fost prelucrate, prezentate la conferințe și trimise spre publicare/publicate.

### Articole BDI

1. The link between diabetes, diabetes treatment and cancer. Laurențiu Ene, Oana Alexandru, Raluca Budiu, Ada Maria Georgescu, Anica Dricu. RJDNMD, 18(4):347-354, 2011, ISSN 2068-8245
2. Brain tumors incidence related to the tumor type, age group and geographigarle gions: a biobank.based study. O.M. Neamțu, M.C. Neamțu, E. Avramescu, L. Tătăranu, D. E. Bieru, Ș.O. Purcaru, O. Daianu, D.E. Tache, A.M. Popescu, A. Dricu. Current Health SciencesJ ournal. Supplemen8t, 2013, pag. 22-26
3. Biobank based statistical study of brain cancer. O.M. Neamțu, M.C. Neamțu, E. Avramescu, L. Tătăranu, S.O. Purcaru, O. Daianu, D.E. Tache, A. Dricu. Current Health SciencesJ ournal. Supplemen1t, 2013, pag. 29-32
4. Angiogenesis and Vascular Endothelial Growth Factor in malignant gliomas. Alisa Madalina Popescu, Ștefana Oana Purcaru, B. Stoleru, Ligia Tataranu, Daniela Elise Tache, Monica Daniela Dosa, Anica Dricu. Current Health Sciences Journal, 2013, Vol. 39, No. 1, ISSN 1454-6876, pag. 5-10
5. Tropomyosin-Receptor-Kinases Signaling in the Nervous System. Bogdan Stoleru, Alisa Madalina Popescu, Daniela Elise Tache, Oana Maria Neamtu, Ghazaleh Emami, Ligia Gabriela Tataranu, Alice Sandra Buteica, Anica Dricu, Ștefana Oana

- Purcaru. *Mædica J Clin Med* 2013, Vol 8(11), No 1, ISSN:1841-9038, eISSN: 2069-6116, pag. 43-48
6. Plasma levels of Glucose and Insulin in patients with brain tumors. Oana Alexandru, Laurentiu Ene, Oana Stefana Purcaru, Daniela Elise Tache, Alisa Popescu, Oana Maria Neamtu, Ligia Gabriela Tataranu, Ada Maria Georgescu, Valerica Tudorica, Cornelia Zaharia and Anica Dricu. *Current Health Sciences Journal*, Vol. 40, No. 4, 2014
  7. Effect of VEGFR, PDGFR and PI3K/mTOR Targeting in Glioblastoma. Stefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Florentina Serban, Roxana Mihaela Folcuti, Ada Maria Georgescu, P. O. Stovicek, Maria-Mihaela Danciulescu, Ligia Gabriela Tataranu, Anica Dricu. *Current Health Sciences Journal*, Vol. 41, No. 4, 2015
  8. The Effect of Human Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Media on Glioblastoma Cells Viability In Vitro. Roxana Mihaela Folcuti, Isabela Silosi, Stefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Ada Maria Georgescu, Ghazaleh Hooshyar Emami, Anica Dricu. *Current Health Sciences Journal* Vol. 41, No. 4, 2015
  9. Natural And Synthetic Dye Compounds: Applications In Glioblastomas Therapy. Oana Alexandru, Ada Maria Georgescu, Laurentiu Ene, Valerica Tudorica, Anica Dricu. *Romanian Journal of Neurology– Volume XIV, NO. 2, 2015*
  10. New perspectives in glioblastoma antiangiogenic therapy. Popescu AM, Purcaru SO, Alexandru O, Dricu A. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(2):109-18. doi: 10.5114/wo.2015.56122. Epub 2015 Dec 8. Review. PMID: 27358588
  11. Silencing of epidermal growth factor, latrophilin and seven transmembrane domain-containing protein 1 (ELTD1) via siRNA induced cell death in glioblastoma. Serban F, Daianu O, Tataranu LG, Artene SA, Emami G, Georgescu AM, Alexandru O, Purcaru SO, Tache DE, Danciulescu MM, Sfredel V, Dricu A. *J Immunoassay Immunochem*. Jul 5, 2016

### **Articole ISI**

1. Biobanking in a Constantly Developing Medical World. Stefan-Alexandru Artene, Marius Eugen Ciurea, Stefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Ligia Gabriela Tataranu, Mihaela Lupu and Anica Dricu. *The ScientificWorld Journal*, Volume 2013, Article ID 343275

2. *In Vitro* and *In Vivo* Effects Of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Salicylic Acid Magnetic Nanoparticles On The Human Glioblastoma Cells. S. A. Buteică, I. Mîndrilă, D.E. Mihaiescu, S.O. Purcaru, A. Dricu, C. Nicolicescu, J. Neamțu. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. Vol. 9, No. 3. July –September 2014, p. 959-965
3. Cancer stem cells: biological functions and therapeutically targeting. Marius Eugen Ciurea, Ada Maria Georgescu, Stefana Oana Purcaru, Stefan-Alexandru Artene, Ghazaleh Emami, Mihai Virgil Boldeanu, Daniela Elise Tache, Anica Dricu. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15,
4. Targeting the VEGF and PDGF signaling pathway in glioblastoma treatment. Alisa Madalina Popescu, Oana Alexandru, Corina Brindusa, Stefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Ligia Gabriela Tataranu, Citto Taisescu, Anica Dricu. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(7):7825-7837
5. Temozolomide and targeted therapy against epidermal growth factor receptor in glioma. Oana Daianu, Ada Maria Georgescu, Marius Eugen Ciurea, Oana Alexandru, Stefan-Alexandru Artene, Ligia Gabriela Tataranu, Oana Stefana Purcaru, Daniela Elise Tache, Maria-Mihaela Danciulescu, Oana Taisescu, Roxana Folcuti, Anica Dricu. Int J Clin Exp Med 2016;9(8):15249-15261.
6. Rationale and in vitro efficacy of Ligustrum vulgare hydroalcoholic extract for the treatment of brain tumors. George Dan Mogoșanu, Sandra Alice Buteică, Ștefana Oana Purcaru, Octavian Croitoru, Ada Maria Georgescu, Florentina Serban, Ligia Gabriela Tătaranu, Oana Alexandru, Anica Dricu. Int J Clin Exp Pathol 2016;9(8):8286-8296. ISSN:1936-2625/IJCEP0013589
7. The effect of curcumin on low-passage glioblastoma cells in vitro. Alexandru O, Georgescu AM, Ene L, Purcaru SO, Serban F, Popescu A, Brindusa C, Tataranu LG, Ciubotaru V, Dricu A. J Cancer Res Ther. 2016 Apr-Jun;12(2):1025-32. doi: 10.4103/0973-1482.167609.
8. Dendritic cell immunotherapy vs bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma patients: a survival gain analysis. Stefan-Alexandru Artene, Adina Turcu-Stiolica, Richard Hartley, Marius Eugen Ciurea, Oana Daianu, Corina Brindusa, Oana Alexandru, Ligia Gabriela Tataranu, Oana Purcaru and Anica Dricu. Oncotargets and therapy. In press, Oncotargets and Therapy, 2016.

Trei dintre articolele raportate în etapa V, ca fiind publicate în revista Wulfenia, au fost retrase, deoarece revista este un fals al revistei originale. Retragerea articolelor a fost

comunicata către revistă, prin email. Din momentul în care s-a făcut prima sesizare către revistă în legătură cu falsul, revista a încetat comunicarea cu noi.

Articolele retrase sunt:

1. Ligustrum Vulgare Hydroalcoholic Extract Induced Apoptotic Cell Death In Human Primary Brain Tumour Cells.
2. Silencing of epidermal growth factor, latrophilin and seven transmembrane domain-containing protein 1(ELTD1) via siRNA induced cell death in Glioblastoma. Articolul a fost refacut si trimis la revista J Immunoassay Immunochem. Articolul s-a publicat in J Immunoassay Immunochem, Jul 5, 2016
3. *In Vitro* Antineoplastic Activity Of Dye Compounds On Human Glioblastoma Cells. Articolul a fost refăcut și trimis la revista Journal of Cancer Research, unde se află în evaluare

#### **Articole în lucru**

Ligustrum Vulgare Hydroalcoholic Extract Induced Apoptotic Cell Death In Human Primary Brain Tumour Cells.

#### **Articole în curs de evaluare**

*In Vitro* Antineoplastic Activity Of Dye Compounds On Human Glioblastoma Cells. Articolul a fost refacut si trimis la revista Journal of Cancer Research, unde se află în evaluare

#### **Cărți**

1. Methylation – from DNA, RNA and histones to diseases and treatment. Edited by Anica Dricu. ISBN 978-953-51-0881-8. Editura InTech. 2012

#### **Capitole de cărți**

- 1. DNA Methylation, Stem Cells and Cancer.** Anica Dricu, Stefana Oana Purcaru, Alice Sandra Buteica, Daniela, Elise Tache, Oana Daianu, Bogdan Stoleru, Amelia Mihaela Dobrescu, Tiberiu Daianu and Ligia Gabriela Tataranu. Methylation – from DNA, RNA and histones to diseases and treatment. Edited by **Anica Dricu**. ISBN 978-953-51-0881-8, 2012.
- 2. Epigenetic alteration of receptor tyrosine kinases in cancer.** Anica Dricu, Stefana Oana Purcaru, Raluca Budiu, Roxana Ola, Daniela Elise Tache and Anda Vlad. DNA Methylation – From Genomics to Technology. Edited by Tatiana Tatarinova and Owain Kerton, ISBN 978-953-51-0320-2, InTech, March 3, 2012

## Conferințe

1. Inactivation of Vascular endothelial growth factor receptor induced radiosensitivity in High Grade Gliomas *in vitro*. Rebeca Serban, Laura Dragutescu, Oana Purcaru, Daniela Tache, Juan Castro and Anica Dricu. Craiova International Medical Students Conference (CIMSC 2011)
2. Targeting vascular endothelial growth factor receptor to induce radiosensitivity in high grade glioma. Claudiu Teodorescu, Anica Dricu; The International Congress for Medical Students and Young Doctors “Asklepios 2012” Sibiu, Romania
3. The importance of cytolysis and cholestasis enzymes in chronic ethanolic hepatitis. Anca Marian, Claudiu Teodorescu, Daniela Tache, Oana Purcaru, Anica Dricu. The International Congress for Medical Students and Young Doctors “Asklepios 2012” Sibiu, Romania
4. New Approach To Brain Tumours Diagnosis Using Circulating Endothelial Progenitor Cells., Bogdan Prunaru, Anica Dricu Medical Students`Society Timișoara, The XVI-th International Congress for Medical Students and Young Doctors, Timișoara, 17-20 May, 2012
5. The effect of Ligustrum vulgare flower hydroalcoholic extract on Glioblastoma cells in vitro. Sandra Alice Buteica, George Dan Mogoșanu, Stefana Oana. Purcaru, Daniela Elise Tache, Ghazaleh Emami and Anica Dricu. The Tumour Models, 2-4 dec. 2013, London, England
6. Hydroalcoholic of Ligustrum vulgare flower induces cytotoxic effect on Glioblastoma cells in vitro. SO. Purcaru, SA. Buteica, GD. Mogoșanu, DE. Tache, and A. Dricu Hydroalcoholic of Ligustrum vulgare flower induces cytotoxic effect on Glioblastoma cells in vitro. Recent Advances in Molecular and Cellular Pathology, 6 Dec. 2013, London, England
7. Glucose and insulin expression in various types and grades of brain tumors. Oana Alexandru, Laurentiu Ene, Ligia Gabriela Tătăranu, Vasile Ciubotaru, Alisa Popescu, Ada Maria Georgescu and Anica Dricu. Abstract book, pg 88. The 39th International Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, 18-21 sept 2013. Bucharest.
8. Our last 10 years experience in treatment of tuberculom sellae meningiomas. Ligia Tataranu, V. Ciubotaru, B. Dumitrescu, Anica Dricu. Abstract book, pg 17. The 39th International Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, 18-21 sept 2013. Bucharest, ISSN 2285 – 5939, ISSN-L 2285 – 5939



9. Current Surgical Treatment And Prognosis Of S U Prtentorial Low Grade Gliomas In Adults. V. Ciubotaru, D. Paunescu, Ligia Tataranu, M. Chelsoi, Anica Dricu., Abstract book, pg 47. The 39th International Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, 18-21 sept 2013. Bucharest, ISSN 2285 – 5939, ISSN-L 2285 – 5939
10. Analysis of 136 patients with intracranial glioblastoma: clinical characteristics, management and prognostic factors. Ligia Tataranu, Adriana Dediu, V. Ciubotaru, Alisa Popescu, Anica Dricu. Abstract book, pg 52. The 39th International Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, 18-21 sept 2013. Bucharest, ISSN 2285 – 5939, ISSN-L 2285 – 5939
11. *In Vitro* and *In Vivo* Effects Of Functionalized Magnetic Nanoparticles On Human Glioblastoma Cells. Mîndrila I., Buteică Sandra Alice, Dricu Anica, Purcaru Oana Stefana, Mihaiescu D. E. The XIV National Congress of the Romanian Society of Anatomy with international participation. May 16-18, 2013, Timișoara, Romania.
12. The effect of ferite nanoparticles on brain tumours *in vitro*. Ligia Tataranu, Alice Buteica, Dan Mihaescu, Ion Mîndrilă, Oana Stefana Purcaru, Daniela Tache, Cristian Neamtu, Anica Dricu. The 3-the National Conference of Neuro-Oncology. 16-20 April. 2013 Cluj Napoca
13. The cytotoxic effect of an EGFR tyrosine kinase Inhibitor on low-passage human brain tumour cultures in vivo, Stefana Oana Purcaru, Ada Maria Georgescu, Oana Neamtu, Daniela Elise Tache, Ligia Gabriela Tataranu, Vasile Ciubotaru and Anica Dricu. Rom. J. Biochem., 51, Suppl., 1–112 (2014) The Annual International Conference Of the SRBMB & Workshop "Viral hepatitis from cell culture to clinic" June 5-6, 2014, Băile Felix, Oradea, Romania, pg 107.
14. Alternative Therapy In Targeting Brain Tumours,. Ligia Tătaranu, Ștefana Oana Purcaru, G. D. Mogoșanu, Sandra Alice Buteică, Ada Maria Georgescu, Anica Dricu, The Emerging Role Of The 40th Congress of the Romanian Society of Neurosurgery with International Participation, Bucharest, September 25th - 27th., 2014, pag 130
15. EGFR inactivation in combination with temozolamide induced synergistic cytotoxicity in low passage glioblastoma cell line: in vitro study. Ada Maria Georgescu, Ligia Gabriela Tataranu, Florentina Serban, Oana Alexandru, Vrajitoru Alisa, Roxana Folcuti, V. Ciubotaru and Anica Dricu, The 40th Congress of the Romanian Society of Neurosurgery with International Participation, Bucharest, September 25th - 27th., 2014, pag 129

16. Efectul citotoxic al extractului hidroalcoolic din flori de *ligustrum vulgare* asupra tumorilor cerebrale de grad înalt *in vitro* Purcaru Ștefana Oana, Buteică Sandra Alice, Mogoșanu G. D., Tache Daniela Elise, Croitoru O., Dricu Anica, , Zilele UMF din Craiova, A XLIII-a ediție 2014, 6-7 iunie 2014, ISSN 1843-2441, pag 23
17. Extractul hidroalcoolic din flori de *ligustrum vulgare* potențial tratament în astrocitomul de grad II. Buteica Sandra Alice, Purcaru Ștefana Oana, Mogoșanu G. D., Tache Daniela Elise, Croitoru O., Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLIII-a ediție 2014, 6-7 iunie 2014, ISSN 1843-2441, pag 24
18. Caracterizare linii celulare primare. Tache Daniela Elise, Buteica Sandra Alice, Purcaru Ștefana Oana, Mogoșanu G. D., Croitoru O., Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLIII-a ediție 2014, 6-7 iunie 2014, ISSN 1843-2441, pag 25
19. Gliomul malign recurent: prezentare de caz. Popescu Alisa Mădălina, Purcaru Ștefana Oana, Tătăranu Ligia, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLIII-a ediție 2014, 6-7 iunie 2014, ISSN 1843-2441, pag 30
20. The effect of Curcumine on low-pass glioblastoma cell lines *in vitro*. O. Alexandru, S. Purcaru, A.M. Georgescu, L. Ene, C. Brindusa, S. Danoiu, V. Ciubotaru, A. Dricu., EORTC, EANO, ESMO, Trends in Central Nervous System Malignancies, 27-28 March 2015, Istanbul, Turkey, p.89
21. Low-passage cell lines as a model for evaluation of angiogenesis inhibitors for glioblastoma. A. Popescu, F. Serban, A.M. Georgescu, O. Alexandru, L.G. Tataranu, D.E. Tache, C.I. Taisescu, V. Sfredel, A. Dricu, , EORTC, EANO, ESMO, Trends in Central Nervous System Malignancies, 27-28 March 2015, Istanbul, Turkey
22. Anti-neoplastic properties of curcumin on glioblastoma cell lines. Oana Alexandru, A.M. Georgescu, L. Ene, St. O. Purcaru, A. Popescu, C. Brindusa, L.G. Tataranu, V. Ciubotaru, A. Dricu.,; Al 13-lea Congres al Societatii de Neurologie din Romania, Bucuresti, 6-9 mai 2015, Romanian Journal of Neurology, vol XIV, supplement 1, 2015, pg. 58-59, ISSN/ISBN: 1843-8148
23. Cuantificarea efectului unor inhibitori ai angiogenezei asupra celulelor de glioblastom *in vitro*. F. Șerban, A. Popescu, A.M. Georgescu, O. Alexandru, L. Tătăranu, A. Dricu, Al 13-lea Congres al Societății de Neurologie din Romania, București, 6-9 mai 2015, Romanian Journal of Neurology, vol XIV, supplement1, 2015, pg.77-78, ISSN/ISBN: 1843-8148
24. Efectul antiproliferativ al curcuminei și heliantinei asupra celulelor de glioblastom uman. Alexandru Oana, Georgescu Ada Maria, Ene L., Popescu Alisa Mădălina,

- Tătăranu Ligia Gabriela, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2015, ISSN 1843-2441, p. 24
25. Inactivarea EGFR induce sensibilitatea la tratamentul cu temozolamidă în glioame. Georgescu Ada Maria, Alexandru Oana, Artene Ș., Brîndușa Corina, Purcaru Ștefana Oana, Tache Daniela Elise, Tătăranu Ligia Gabriela, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2015, ISSN 1843-2441, p. 25
26. Studiul inactivării PDGFR, VEGFR și a căilor comune de semnalizare intracelulară în glioblastomul uman. Popescu Alisa Mădălina, Șerban Florentina, Alexandru Oana, Brîndușa Corina, Purcaru Ștefana Oana, Ene L., Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2014, ISSN 1843-2441, p. 2
27. Determinarea timpului de dublare prin simulare numerică pe celule tumorale. Brîndușa Corina, Popescu Alisa Mădălina, Gofiță Eliza, Tătăranu Ligia Gabriela, Purcaru Ștefana Oana, Georgescu Ada Maria, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2014, ISSN 1843-2441, p. 27
28. Expresia și rolul proteinei ELTD1 în supraviețuirea și proliferarea glioblastomului. Șerban Florentina, Popescu Alisa Mădălina, Georgescu Ada Maria, Alexandru Oana, Artene Ș.1, Tătăranu Ligia Gabriela, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2014, ISSN 1843-2441, p. 28
29. Profil molecular pentru markeri neurogenici și stem în tumorile cerebrale umane. Hooshyar Emami Ghazaleh, Nat Roxana, Folcuți Roxana, Alexandru Oana, Șerban Florentina, Georgescu Ada Maria, Radu E., Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2014, ISSN 1843-2441, p. 29
30. Evaluarea *in vitro* a terapiilor combinate în tratamentul glioblastomului. Purcaru Ștefana Oana, Popescu Alisa Mădălina, Tache Daniela Elise, Buteică Sandra Alice, Dobrescu Mihaela Amelia, Tătăranu Ligia Gabriela, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2014, ISSN 1843-2441, p. 30
31. Efectul celulelor stem mezenchimale umane asupra culturilor de glioblastom *in vitro*. Folcuți Roxana, Hooshyar Emmami Ghazaleh, Popescu Alisa, Isabela Siloși, Cristian Adrian Siloși, Alexandru Oana, Brîndușa Corina, Tache Daniela Elise, Georgescu Ada Maria, Dricu Anica, Zilele UMF din Craiova, A XLV-a ediție 2015, 5-6 iunie 2014, ISSN 1843-2441, p.31
32. ELTD1 inactivation induces cell death in glioblastoma. Ștefan-Alexandru Artene, Ștefana Oana Purcaru, Florentina Șerban, Daniela Elise Tache, Oana Elene Pleșa,

- Anica Dricu. 17th Craiova International Medical Students' Conference, 5-8 November 2015, Craiova. ISSN 2285-6420, pg 179
33. *In vitro* effects of *Ligustrum vulgare* hydroalcoholic extract on brain tumor cell lines. 17th International Medical Students' Conference, Craiova, 5-8 noiembrie 2015, autori: Manea Elena Victoria, Totoianu Alexandra Georgiana, Bocioagă Alexandra Georgiana, Purcaru Ștefana Oana, Buteică Sandra Alice, Dricu Anica, ISSN 2285-6420, pag. 185, 5-8 noiembrie 2015
  34. The antiproliferative effect of curcumin on early passage glioblastoma cells. 17th Craiova International Medical Students' Conference, Craiova, 5-8 noiembrie 2015, autori: Popa Andrei Sorin, Vlădulescu Nicolae Alexandru, Alexandru Oana, Georgescu Ada Maria, Dricu Anica, ISSN 2285-6420, pag. 194, 5-8 noiembrie 2015
  35. *In vitro* effect of angiogenesis inhibitors in glioblastoma. Ștefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Florentina Serban, Oana Alexandru, Ligia Gabriela Tataranu, Maria Mihaela Danciulescu, Veronica Sfredel and Anica Dricu. Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP), September 23-24, 2016, London, UK.
  36. Temozolomide and targeted therapy against Epidermal Growth Factor Receptor in glioma. Ștefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Ada Maria Georgescu, Marius Eugen Ciurea, Oana Alexandru, Oana Daianu, Ligia Gabriela Tataranu, Maria-Mihaela Danciulescu, Anica Dricu. Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP), September 23-24, 2016, London, UK.
  37. , The use of human mesenchymal stem cells on glioblastoma cultures treatment *in vitro*. Daniela Elise Tache, Roxana Folcuti, Ștefana Oana Purcaru, Oana Alexandru, Ligia Gabriela Tataranu and Anica Dricu. Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP), September 23-24, 2016, London, UK.
  38. Silencing of epidermal growth factor, latrophilin and seven transmembrane domain-containing protein 1 (ELTD1) *via* siRNA induced cell death in Glioblastoma. Oana Ștefana Purcaru, Ștefan Artene, Florentina Serban, Daniela Tache, Oana Alexandru, Ligia Gabriela Tataranu, Vasile Ciubotaru and Anica Dricu. Abstract book. Pg 117, 24th Euroconference on Cell Death in Health and Disease. 28-30 September, 2016, Barcelona.
  39. Utilizarea receptorilor angiogenici ca ținte moleculare în medicina personalizată în glioblastom. Veronica Sfredel, Florentina Serban, Oana Alexandru, Ligia Tataranu, Oana Ștefana Purcaru , Daniela Elise Tache and Anica Dricu. Conferinta „Diaspora în

Cercetarea Științifică și Învățământul Superior din România - Diaspora și prietenii săi”, 2016, Timișoara.

40. Temozolomid și terapia țintită împotriva Receptorului Factorului de Creștere Epidermic în glioame. O. Alexandru, A. M. Georgescu, M. E. Ciurea, L. G. Tătăranu, O. Șt. Purcaru, M.M. Dănciulescu, A. Dricu. The 14th Congress of the Romanian Society of Neurology, Bucharest, May 18th-21st, 2016. Romanian Journal of Neurology, Vol. XV, Supplement 1, pg. 84, 2016, ISSN 1843-8148
41. Rolul receptorilor factorilor de creștere în medicina personalizată a bolilor neoplazice. A. Dricu, O. Alexandru. The 14th Congress of the Romanian Society of Neurology, Bucharest, May 18th-21st, 2016. Romanian Journal of Neurology, Vol. XV, Supplement 1- pg. 55, 2016, ISSN 1843-8148

#### Conferințe ISI

1. Targeted angiogenic receptors in low passage glioblastoma cell lines *in vitro*. Ștefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Oana Alexandru, Ligia Gabriela Tataranu, and Anica Dricu. Proceeding of 12<sup>th</sup> World Cancer Conference, September 26-28, 2016, London, UK, Journal of Cancer Science & Therapy, September 2016, Volume 8, Issue 9 (Suppl), pg. 74, ISSN:1948-5956, IF 3,09.
2. EGFR inhibition sensitizes human brain tumour cells to TMZ treatment. Ștefana Oana Purcaru, Daniela Elise Tache, Ada Maria Georgescu, Marius Eugen Ciurea, Oana Alexandru, Oana Daianu, Ligia Gabriela Tataranu, Maria-Mihaela Danciulescu, Anica Dricu. Proceeding of 12<sup>th</sup> World Cancer Conference, September 26-28, 2016, London, UK, Journal of Cancer Science & Therapy, September 2016, Volume 8, Issue 9 (Suppl), pg. 77, ISSN:1948-5956, IF 3,09.
3. The effect of human mesenchymal stem cells on glioblastoma cultures *in vitro*. Daniela Elise Tache, Roxana Folcuti, Ștefana Oana Purcaru, Oana Alexandru, Ligia Gabriela Tataranu and Anica Dricu. Proceeding of 12<sup>th</sup> World Cancer Conference, September 26-28, 2016, London, UK, Journal of Cancer Science & Therapy, September 2016, Volume 8, Issue 9 (Suppl), pg. 76, ISSN:1948-5956, IF 3,09.

#### **Prezentări**

1. V. Ciubotaru, D. Paunescu, Ligia Tataranu, M. Chelsoi, Anica Dricu. Current Surgical Treatment And Prognosis Of Supratentorial Low Grade Gliomas In Adults. The 39th

International Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, 18-21 sept 2013.  
Bucharest

2. Ligia Tataranu, Adriana Dediu, V. Ciubotaru, Alisa Popescu, Anica Dricu. Analysis Of 136 Patients With Intracranial Glioblastoma: Clinical Characteristics, Management And Prognostic Factors. The 39th International Congress of the Romanian Society of Neurosurgery, 18-21 sept 2013. Bucharest
3. Anica Dricu. Medicina Personalizată a Bolilor Maligne: Rolul Receptorilor\_tirozin kinazici. Conferinta „Diaspora în Cercetarea Științifică și Învățământul Superior din România - Diaspora și prietenii săi”, Timișoara, Prezentare, 25 -28 aprilie 2016
4. Dricu Anica, Purcaru Stefana Oana, Tache Daniela Elise, Receptor Tyrosine Kinases Inhibition: An Emerging Paradigm in Personalized Cancer Therapy, Physiology: from observation to molecular mechanism, The XIIth National Congress of the Romanian Society of Physiology, with International participation, Craiova, 26-28 mai 2016, Prezentare, pp. 16, Fiziologia- Physiology, Supplement 1, ISSN: 1223-2076.

05. 10. 2016

Director proiect

Prof. Univ. dr. Anica Dricu