

Vasile Goldiș Western University of Arad

**TRANSLATIONAL AND CLINICAL APPROACH
IN HEMATOLOGY**

– HABILITATION THESIS –
-SUMMARY-

Coralia Adina COTORACI, MD, PHD



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

2021

THESIS SUMMARY

The habilitation thesis entitled “Translational and Clinical Approach in hematology” presents my pre-clinical and clinical research in the field of hematology, inter- and transdisciplinary approach, a synthesis of my post-doctoral achievements.

The thesis was written according to the recommendations of the National Council for Attestation of University Titles, Diplomas and Certificates (CNATDCU) and was structured into three main sections: Section I – overview of professional, academic and scientific achievements; Section II – Scientific accomplishments; Section III Future projects in the academic, professional and research field; References.

Section I includes an overview of my entire career with professional, academic and scientific achievements in the Vasile Goldis Western University of Arad.

Section II- Scientific accomplishments consist of 5 chapters with main results of my scientific work.

Chapter 1: Accomplishments in clinical hematology, includes my clinical activity in the special fields of myelodysplastic syndrome, acute leukaemia, primary and secondary haemostasis. Also, the clinical activity supported by the activity in the hospital, in the specialized outpatient, in the shifts I had, made me focus on the complex management of the onco-haematological patient, the onco-haematological patient being part of a special category of patients, for whom the bio-psycho-socio-cultural and spiritual approach are necessary. Also, understanding the mechanisms and intimate changes, at the tissue and cellular level, helped me understand how an onco-haematological patient evolves. An essential part of my activity is also the matters of bioethics, both in the clinical activity and in the didactic and research activity.

Chapter 2: Side-effects of chemotherapy on oncohematological diseases

Chemotherapy and radiation are often accompanied by complications such as intestinal mucositis. This is represented by the disturbance of the intestinal mucosa integrity and is clinically manifested by diarrhea, painful inflammation and ulceration, and in severe cases, hemorrhage, sepsis, ischemia and the formation of strictures.

The aim a study (Cotoraci et al, 2020) was to assess the consequences of epirubicin-based therapy on GCs and mucus production on colonic mucosa, immediately and after short-time of chemotherapy administration, by clinical and histopathological methods. We also evaluated the effects of this chemotherapy on GC composition and distribution, alongside with mucin accumulation. In this study, we have assessed the mucus production, composition, and distribution by Alcian Blue (pH 2.5)– PAS staining, alongside with the immunoexpression of MUC2, MUC4 and inflammatory markers in a series of oncohematological patients, immediately and after short time of Epirubicin-based chemotherapy cumulative therapy cessation. We showed that GCs number decrease slightly at 48 hours, while mucous secretion became mixed (with a few neutral) after three weeks. Overall, the secretion was increased immediately after the Epirubicin administration, due to the activation of inflammatory pathways, assessed by increased TNF- α immunostaining at 48 hours. MUC2 and MUC4 showed a decreased immunoexpression at 48 hours after the Epirubicin administration compared to controls and partially restored three weeks after the cessation. Overall, it is highly plausible that all these key players revolve around the chemotherapy-induced mucositis in oncohematological patients and highlights the morphofunctional particularities of the GCs, which further modulates the clinical outcome of the patient.

The aim of another study (Cotoraci et al, 2021) was to assess the consequences of epirubicin-based therapy applied to onco-hematological patients, on the

mucosal cells that undergo apoptosis and on the tight junctions' proteins, immediately and after short-time of chemotherapy administration, by immunohistochemical assay. This immunohistochemical analysis may be important for clinicians in correlating clinical signs with the molecular causes that led to the temporary disruption of the intestinal barrier and in determining when the intestinal epithelium begins to recover, which may be of interest for further therapeutic protocols.

In this study we have assessed the key molecules involved in apoptosis and tight junction intestinal damage and their role in epirubicin-induced intestinal mucositis. The results showed that the Bcl-2 family is involved in intestinal damage via caspase-3 dependent apoptosis of epithelial cells. Also, the intestinal mucositis activates other injurious pathways, through a dramatic drop in claudin-1 and ZO-1 expressions, contributing for a while to a structural and functional integrity disruption of the intestinal epithelium.

Chapter 3: Clinical utility of flow cytometry in the study of RBC pathology

The determination of the cellular composition of the blood has been a valuable tool both in the diagnosis of many diseases and in the monitoring of therapy. Measurements performed on blood cells are among the earliest diagnostic tests and blood counts remain the most requested of all tests in hematology.

In the first article (Bratosin et al, 2009), we describe an original method to isolate native and untreated human RBCs externalizing phosphatidylserine (PS) by cell affinity chromatography with immobilized annexin-V. Application of flow cytometry and fluorescence and confocal microscopy leads us to demonstrate that apoptosis of RBCs is a physiological phenomenon.

In this paper, we have clearly demonstrated for first time the presence of active caspases among the fraction of circulating erythrocytes displaying phosphatidylserine residues on their surface. To end, the techniques we described

and the findings we obtained could open the way to fruitful clinical investigations in the field of RBC pathology, such as polyglobulia, hemolytic, and sickle cell anemia, as well as in parasitic diseases like malaria. In particular, they could allow for an early detection of the need for treatment or for blood transfusion.

In another paper, based on the current knowledge on Gaucher RBCs, we hypothesized that these cells may exhibit abnormal properties that would account for their enhanced phagocytosis (Bratosin et al, 2011)

We report on previously overlooked morphological changes in RBCs from patients with GD associated with reduced viability and lower CD47 expression levels. These changes may collectively favor erythrophagocytosis and hence play a causal role in the enhanced splenic clearance of RBCs and abnormal erythrophagocytosis reported in GD. Further studies are needed to correlate these findings with clinical data. Our results suggest that the abnormal crosstalk between macrophages and RBCs rely partly on the properties of Gaucher RBCs, and that the normalization of RBC parameters under ERT may partly account for the beneficial effect of ERT observed in GD patients.

Then, we provide that flow cytometric analysis using light-scattering measurements and fluorescence can be a quick and efficient analytical technique in the diagnostic work-up to obtain a sensitive detection of the morphological changes and for further improvement in diagnostic power (Zdremtan et al, 2020).

In another study, we utilize human erythrocytes for the encapsulation of Fe@C nanoparticles (Zdremtan et al, 2020). In our investigation, we have focused our attention on the possibility to encapsulate new magnetic core-shell iron-based nanoparticles with different structural and morphological features that are preferentially internalized into human erythrocytes through the open membrane pores without affecting the cells. From the analysis of the obtained results, it is observed that the entrapment of the Fe@C nanoparticles through the action of a hypotonic medium is possible, the optimal saline concentration being around the dilution 5, *i.e.* a concentration of 0.7 g NaCl. At this concentration, SEM analysis

showed and confirmed the maintenance of the morphological characteristics of the nanoparticle-bearing erythrocytes and by EDX analysis it has been proven at this dilution embedding carbon-coated iron nanoparticles with the highest yield. The efficiency of the encapsulation procedure has also been proven by TEM images that clearly demonstrate the intracellular presence of iron nanoparticles, confirming the efficiency of the encapsulation procedure and a uniform distribution of iron-containing nanoparticles throughout the cell cytoplasm without any accumulation in the RBC membrane.

Chapter 4: Natural bioactive compounds as adjuvants in hematology

In a review, we conducted an analysis of the literature on biologically active compounds and plant extracts used in the treatment of various types of anemia (Cotoraci et al, 2021). The purpose of this review is to provide up-to-date information on the use of these compounds and plant extracts, in order to explore their therapeutic potential. The advantage of using them is that they are available from natural resources and can be used as main, alternative, or adjuvant therapies in many diseases, such as various types of anemia.

The use of biologically active compounds has become a realistic option for the treatment of malignant tumors due to their cost-effectiveness and safety. In this review (Cotoraci et al, 2021), we aimed to highlight the main natural biocompounds that target leukemic cells, assessed by in vitro and in vivo experiments or clinical studies, in order to explore their therapeutic potential in the treatment of leukemia: acute myeloid leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), acute lymphocytic leukemia (ALL), and chronic lymphocytic leukemia (CLL). It provides a basis for researchers and hematologists in improving basic and clinical research on the development of new alternative therapies in the fight against leukemia, a harmful hematological cancer and the leading cause of death among patients.

Multiple myeloma (MM) is one of the most widespread hematological cancers. It is characterized by a clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow and by the overproduction of monoclonal proteins. In recent years, the survival rate of patients with multiple myeloma has increased significantly due to the use of transplanted stem cells and of the new therapeutic agents that have significantly increased the survival rate, but it still cannot be completely cured and therefore the development of new therapeutic products is needed. Moreover, many patients have various side effects and face the development of drug resistance to current therapies.

In this review (Cotoraci et al, 2021), we presented 21 flavonoids and 16 plant extracts that have shown an antitumor potential in the experimental studies on MM cell lines, preclinical and clinical studies on MM patients, results that could propose them in subsequent therapeutic protocols of MM.

Mucositis is a common side effect of cancer chemotherapy, which occurring in approx. 40% of patients after standard doses of chemotherapy and in 100% of patients after high-doses of chemotherapy and is one of the most significant dose-limiting.

In an original study (Sasu et al, 2021) we provide the first evidence for silymarin to reduce the severity of gastrointestinal mucositis, while enhancing the impact of epirubicin chemotherapy on targeted cancer cells. This flavonoid could be a promising adjunctive approach for combating gastrointestinal mucositis while concurrently potentiating the impact of conventional drugs for cancer chemotherapy.

Section III include my future projects in the professional, academic and scientific field.

Regarding the future of my professional activity, the main purpose is improving the quality of care of onco-hematological patients. Secondly, I have identified several other achievable goals in terms of professional and scientific activity which are listed in this section.

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Teza de abilitare intitulată "Abordarea translațională și clinică în hematologie" prezintă cercetarea mea preclinică și clinică în domeniul hematologiei, abordării inter- și transdisciplinare, o sinteză a realizărilor mele post-doctorale.

Teza a fost redactată conform recomandărilor Consiliului Național pentru Atestarea Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și a fost structurată în trei secțiuni principale: Secțiunea I – prezentare generală a realizărilor profesionale, academice și științifice; Secțiunea a II-a - Realizări științifice; Secțiunea a III-a - Proiecte viitoare în domeniul academic, profesional și de cercetare; Referințe.

Secțiunea I include o prezentare generală a întregii mele cariere cu realizări profesionale, academice și științifice în cadrul Universității de Vest "Vasile Goldiș" din Arad.

Secțiunea a II-a - Realizările științifice constau în 5 capitole cu principalele rezultate ale activității mele științifice.

Capitolul 1: Realizări în hematologie clinică cuprinde activitatea mea clinică în domeniile speciale ale sindromului mielodisplazic, leucemiei acute, hemostazei primare și secundare. De asemenea, activitatea clinică susținută de activitatea din spital, în ambulatoriul de specialitate, în ture pe care le-am făcut, m-a determinat să mă concentrez pe managementul complex al pacientului onco-hematologic, pacientul onco-hematologic făcând parte dintr-o categorie specială de pacienți, pentru care este necesară abordarea bio-psiho-socio-culturală și spirituală. De asemenea, înțelegerea mecanismelor și a modificărilor intime, la nivel tisular și celular, m-a ajutat să înțeleg cum evoluează un pacient onco-hematologic. O parte esențială a activității mele o reprezintă și aspectele legate de bioetică, atât în activitatea clinică, cât și în activitatea didactică și de cercetare.

Capitolul 2: Efectele secundare ale chimioterapiei asupra bolilor oncohematologice

Chimioterapia și radiatiile sunt adesea însoțite de complicații, cum ar fi mucozita intestinală. Aceasta este reprezentată de perturbarea integrității mucoasei intestinale și se manifestă clinic prin diaree, inflamație dureroasă și ulcerații, iar în cazuri severe, hemoragie, septicemie, ischemie și formarea de stricturi.

Scopul unui studiu (Cotoraci et al, 2020) a fost de a evalua consecințele terapiei pe bază de epirubicină asupra GCs și a producției de mucus asupra mucoasei colonului, imediat și după un timp scurt de administrare a chimioterapiei, prin metode clinice și histopatologice. De asemenea, am evaluat efectele acestei chimioterapii asupra compoziției și distribuției GCs, alături de acumularea de mucină. În acest studiu, am evaluat producția, compoziția și distribuția mucusului de către Alcian Blue (pH 2,5)– colorarea PAS, alături de imunoexprimarea MUC2, MUC4 și a markerilor inflamatori la o serie de pacienți oncohematologici, imediat și după un timp scurt de încetare a tratamentului cumulativ al chimioterapiei pe bază de epirubicină. Am arătat că numărul GCs scade ușor la 48 de ore, în timp ce secreția mucoasei a devenit mixă (cu câteva neutre) după trei săptămâni. În general, secreția a fost crescută imediat după administrarea epirubicinei, datorită activării căilor inflamatorii, evaluată prin creșterea imuno-stainingului TNF- α la 48 de ore. MUC2 și MUC4 au arătat o imunoexpresie scăzută la 48 de ore după administrarea epirubicinei în comparație cu controalele și s-a restaurat parțial la trei săptămâni după încetarea administrării. În general, este extrem de plauzibil ca toți acești actori cheie să se învârtă în jurul mucozitei induse de chimioterapie la pacienții oncohematologici și evidențiază particularitățile morfofuncționale ale GCs, care modulează în continuare rezultatul clinic al pacientului.

Scopul unui alt studiu (Cotoraci et al, 2021) a fost de a evalua consecințele terapiei pe bază de epirubicină aplicată pacienților onco-hematologici, asupra

celulelor mucoasei care suferă apoptoza și asupra proteinelor joncțiunilor strânse, imediat și după un timp scurt de administrare a chimioterapiei, prin teste imunohistochimice. Această analiză imunohistochimică poate fi importantă pentru clinicieni în corelarea semnelor clinice cu cauzele moleculare care au dus la perturbarea temporară a barierei intestinale și în determinarea momentului în care epiteliul intestinal începe să se recupereze, ceea ce poate fi de interes pentru protocoalele terapeutice ulterioare.

În acest studiu am evaluat moleculele cheie implicate în apoptoză și afectarea intestinală a joncțiunii strânse, precum și rolul lor în mucozita intestinală indusă de epirubicină. Rezultatele au arătat că familia Bcl-2 este implicată în afectarea intestinală prin apoptoza dependentă de caspază-3 a celulelor epiteliale. De asemenea, mucozita intestinală activează alte căi vătămătoare, printr-o scădere dramatică a claudina-1 și expresiile ZO-1, contribuind pentru o vreme la o perturbare structurală și funcțională a integrității epiteliului intestinal.

Capitolul 3: Utilitatea clinică a citometriei de flux în studiul patologiei RBC

Determinarea compoziției celulare a sângelui a fost un instrument valoros atât în diagnosticul multor boli, cât și în monitorizarea terapiei. Măsurătorile efectuate pe celulele sanguine sunt printre primele teste de diagnostic, iar hemoleucograma rămâne cea mai solicitată dintre toate testele în hematologie.

În primul articol (Bratosin et al, 2009), descriem o metodă originală de izolare a RBC-urilor umane native și netratate externalizarea fosfatidilserinei (PS) prin cromatografie de afinitate celulară cu anexin-V imobilizată. Aplicarea citometriei de fluxul și fluorescența și microscopia confocală ne ajută să demonstrăm că apoptoza RBC-urilor este un fenomen fiziologic.

În această lucrare, am demonstrat în mod clar pentru prima dată prezența caspazelor active printre fracțiunea de eritrocite circulante care prezintă reziduuri de fosfatidilserină pe suprafața lor. În final, tehnicile pe care le-am descris și constatările pe care le-am obținut ar putea deschide calea către investigații clinice

fructuoase în domeniul patologiei RBC, cum ar fi poliglobulia hemolitică și anemia cu celule seceră, precum și în bolile parazitare precum malaria. În special, acestea ar putea permite detectarea timpurie a nevoii de tratament sau de transfuzie de sânge.

Într-o altă lucrare, bazată pe cunoștințele actuale cu privire la RBC-urile Gaucher, am emis ipoteza că aceste celule pot prezenta proprietăți anormale, care ar conta pentru fagocitoza lor îmbunătățită (Bratosin et al, 2011)

Raportăm cu privire la modificările morfologice trecute cu vederea anterior în RBC-uri de la pacienții cu HG asociate cu viabilitatea redusă și niveluri mai scăzute de expresie CD47. Aceste modificări pot favoriza colectiv eritrofagitoza și, prin urmare, joacă un rol cauzal în clearance-ul splenic îmbunătățit de RBC și eritrofagitoză anormale raportate în HG. Sunt necesare studii suplimentare pentru a corela aceste constatări cu datele clinice. Rezultatele noastre sugerează că încrucișarea anormală dintre macrofage și RBC-uri se bazează parțial pe proprietățile RbC Gaucher și că normalizarea parametrilor RBC sub terapia de înlocuire a estrogenului poate reprezenta parțial efectul benefic al terapiei de înlocuire a estrogenului observat la pacienții cu HG.

Apoi, stipulăm că analiza citometrică de flux care folosește măsurători de dispersie a luminii și fluorescență poate fi o tehnică analitică rapidă și eficientă în activitatea de diagnosticare pentru a obține o detectare sensibilă a modificărilor morfologice și pentru îmbunătățirea, în continuare, a puterii de diagnosticare (Zdremlan et al, 2020).

Într-un alt studiu, utilizăm eritrocite umane pentru încapsularea nanoparticulelor de Fe@C (Zdremlan et al, 2020). În cadrul investigației noastre, ne-am concentrat atenția asupra posibilității de a încapsula noi nanoparticule magnetice pe bază de coajă de fier cu diferite caracteristici structurale și morfologice care sunt internalizate preferențial în eritrocite umane prin porii membranei deschise, fără a afecta celulele. Din analiza rezultatelor obținute, se observă că este posibilă încapsularea nanoparticulelor fr Fe@C prin acțiunea unui

mediu hipotonic, concentrația salină optimă fiind în jurul diluției 5, *adică* o concentrație de 0,7 g NaCl. La această concentrație, analiza SEM a arătat și a confirmat menținerea caracteristicilor morfologice ale eritrocitelor purtătoare de nanoparticule, iar prin analiza EDX s-a dovedit că la această diluție se încorporează nanoparticule de fier acoperite cu carbon cu cel mai mare randament.

Eficiența procedurii de încapsulare a fost dovedită și de imaginile TEM care demonstrează în mod clar prezența intracelulară a nanoparticulelor de fier, confirmând eficiența procedurii de încapsulare și o distribuție uniformă a nanoparticulelor care conțin fier în întreaga citoplasmă celulară fără nicio acumulare în membrana RBC.

Capitolul 4: Compuși bioactivi naturali ca adjuvanți în hematologie

Într-un studiu, am efectuat o analiză a literaturii de specialitate privind compușii biologic activi și extractele de plante utilizate în tratamentul diferitelor tipuri de anemie (Cotoraci et al, 2021). Scopul acestui studiu este de a oferi informații actualizate cu privire la utilizarea acestor compuși și extracte de plante, pentru a explora potențialul lor terapeutic. Avantajul utilizării lor este că sunt disponibile din resurse naturale și pot fi utilizate ca terapii principale, alternative sau adjuvante în multe boli, cum ar fi diferite tipuri de anemie.

Utilizarea compușilor biologic activi a devenit o opțiune realistă pentru tratamentul tumorilor maligne datorită rentabilității și siguranței lor. În acest studiu (Cotoraci et al, 2021), ne-am propus să evidențiem principalele biocomponente naturale care vizează celulele leucemice, evaluate prin experimente in vitro și in vivo sau studii clinice, pentru a explora potențialul lor terapeutic în tratamentul leucemiei: leucemie mieloidă acută (AML), leucemie mieloidă cronică (LMC), leucemie limfocitară acută (ALL) și leucemie limfocitară cronică (CLL). Acesta oferă o bază pentru cercetători și hematologi în îmbunătățirea cercetării de bază și clinice privind dezvoltarea de noi terapii

alternative în lupta împotriva leucemiei, un cancer hematologic dăunător și principala cauză de deces în rândul pacienților.

Mielomul multiplu (MM) este unul dintre cele mai răspândite tipuri de cancer hematologic. Se caracterizează printr-o proliferare clonală a celulelor plasmatiche maligne în măduva osoasă și prin supraproducția proteinelor monoclonale. În ultimii ani, rata de supraviețuire a pacienților cu mielom multiplu a crescut semnificativ datorită utilizării celulelor stem transplantate și a noilor agenți terapeutici care au crescut semnificativ rata de supraviețuire, dar încă nu poate fi complet vindecată și, prin urmare, este necesară dezvoltarea de noi produse terapeutice. În plus, mulți pacienți au diferite efecte secundare și se confruntă cu dezvoltarea rezistenței la medicamente la terapiile actuale.

În acest studiu (Cotoraci et al, 2021), am prezentat 21 de flavonoide și 16 extracte de plante care au arătat un potențial antitumoral în studiile experimentale pe linii celulare MM, studii preclinice și clinice pe pacienții cu MM, rezultate care le-ar putea propune în protocoalele terapeutice ulterioare ale MM.

Mucozita este un efect secundar comun al chimioterapiei cancerului, care apare la aproximativ 40% dintre pacienți după doze standard de chimioterapie și la 100% dintre pacienți după doze mari de chimioterapie și este una dintre cele mai semnificative motive de limitare a dozei.

Într-un studiu original (Sasu et al, 2021) oferim primele dovezi pentru potențialul silimarinei de a reduce gravitatea mucozitei gastro-intestinale, sporind în același timp impactul chimioterapiei epirubicinei asupra celulelor canceroase vizate. Acest flavonoid ar putea reprezenta o abordare adjuvantă promițătoare pentru combaterea mucozitei gastro-intestinale în același timp crescând impactul medicamentelor convenționale în chimioterapia cancerului.

Secțiunea a III-a include proiectele mele viitoare în domeniul profesional, academic și științific.

În ceea ce privește viitorul activității mele profesionale, scopul principal este îmbunătățirea calității îngrijirii pacienților onco-hematologici. În al doilea

rând, am identificat mai multe alte obiective realizabile în ceea ce privește activitatea profesională și științifică, care sunt enumerate în această secțiune.

SELECTIVE REFERENCES

Coralia Cotoraci, Alciona Sasu, Alexandru Fica Mircea Onel, Dana Iovanescu, Eftimie Miutescu, Sami Gharbia, Alina Liliana Ciceu, Hildegard Herman, Anca Hermenean, The morphological changes of the colonic goblet cells and mucin profile in oncohematological patients under Epirubicin-based chemotherapy, *Rom J Morphol Embryol* 2020, 61(4):1121–1128

Coralia Cotoraci, Alciona Sasu, Eftimie Miutescu, Dana Iovanescu, Sami Gharbia, Alina Ciceu, Immunohistochemical Expression Patterns of Tight Junction, *Applied Sciences*, 11, 4710, 2021

Bratosin D, Tcacenco L, Sidoroff M, Cotoraci C, SLOmianny C, Estaquier J, Montreuil J, Active caspases-8 and 3 and circulating human erythrocytes purified on immobilized annexin-V: a cytometric demonstration, *Cytometry Part A*, 75A(3), 236-244,2009

Bratosin D, Tissier JP, Lapillone H, Hermine O, de Villemeur TB, Cotoraci C, Montreuil J, Mignot C, A Cytometric Study of the Red Blood Cells in Gaucher Disease Reveals their Abnormal Shape that May Be Involved in Increased Erythrophagocytosis, *Cytometry Part B-Clinical Cytometry*, 80B (1), 28-37, 2011

Zdremtan D, Cotoraci C, Calu L, Rugina A, Tusa IM, Iordachel C, Montreuil J, Bratosin D, Cytometric analysis of erythrocytes in different types of anemia – a tool for clinic and medical biotechnology industry, *Romanian Biotechnological Letters*, 25(3):1587-1593

Zdremtan D, Cotoraci C, Calu L, Mihali CV, Tusa IM, Dumitrache F, Cotoraci C, Bratosin D, Characterization of human erythrocytes as carriers for iron nanoparticles, *Romanian Biotechnological Letters*, 25 (2): 1378-1386

Coralia Cotoraci, Alina Ciceu, Alciona Sasu, Anca Hermenean, Natural Antioxidants in Anemia Treatment, *International Journal of Molecular Sciences* 22, 1883, 2021

Coralia Cotoraci, Alina Ciceu, Alciona Sasu, Eftimie Miutescu, Anca Hermenean, The Anti-Leukemic Activity of Natural Compounds, *Molecules* 26, 2709, 2021

Coralia Cotoraci, Alina Ciceu, Alciana Sasu, Eftimie Miutescu, Anca Hermenean, Bioactive Compounds from Herbal Medicine Targeting Multiple Myeloma, *Applied Sciences* 11, 4451, 2021

Sasu A., Herman H., Mariasiu T., Rosu M., Balta C., Anghel N., Miutescu E., Cotoraci C., Hermenean A, *Drug and Chemical Toxicology*, 38(4): 442-451, 2015