

Contractor:
Institutul Național de Cercetare – Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale
„Victor Babeș”
Cod fiscal: 13828251

RAPORT ANUAL DE ACTIVITATE
privind desfășurarea programului nucleu
DE LA TEHNOLOGII DE DIAGNOSTIC MOLECULAR LA MEDICINA DE PRECIZIE
(TDM-MP) Cod: 16.22
anul 2016

Durata programului: 2 ani

Data începerii: martie 2016

Data finalizării: decembrie 2017

1. Scopul programului:

Programul are ca **scop** implementarea conceptelor și instrumentelor medicinei de precizie pentru optimizarea algoritmilor de diagnostic și abordare terapeutică în vederea îmbunătățirii calității vieții.

Programul pe care îl propunem contribuie la folosirea cât mai completă a resursei umane și bazei materiale a institutului ceea ce va duce la sporirea vizibilității internaționale a colectivelor de cercetare din cadrul INCD „Victor Babeș”, facilitând obținerea și diseminarea de rezultate ale activității de cercetare prin articole în reviste de circulație internațională și prin comunicări la manifestări științifice naționale și internaționale, în corelație atât cu strategia proprie a institutului, cât și în concordanță cu cele prevăzute în SNCDI 2014-2020.

Noul concept „**Medicina de Precizie**” se concentrează pe abordarea individuală și pro-activă a problemelor de sănătate, fiind rapid preluată în cercetarea biomedicală fundamentală și clinică de avangardă. Acest concept a fost inclus în programe de finanțare atât în Uniunea Europeană, cât și în Statele Unite ale Americii, fiind o componentă-cheie a programelor europene, precum **Horizon 2020**, dar și a celor din SUA, cum ar fi **White House’s Precision Medicine Initiative**.

Propunerea actuală pentru **Programul Nucleu** pleacă de la realitatea că **medicina de precizie** reprezintă o nouă abordare inovatoare pentru tratamentul și prevenția bolii, luând în considerare variabilitatea individuală la nivel genetic, condițiile de mediu și stilul de viață al fiecărei persoane. Abordarea clasică, în practica medicală curentă, înseamnă același tratament pentru toți (aceeași boală, aceeași terapie), în timp ce medicina de precizie / personalizată înseamnă terapia potrivită pentru grupul potrivit de pacienți, la momentul potrivit. Viitorul medicinei se bazează pe o astfel de personalizare, care va eficientiza terapiile și va putea spori starea de sănătate a populației, chiar în condițiile actuale de dezechilibre la nivelul mediului ambiant și de schimbări survenite în stilul de viață.

Necesitatea aplicării **screeningului molecular**, pentru determinarea unui diagnostic de precizie, este crucială în majoritatea patologiilor. Este utilă și realizarea unor baze de date care să ofere informații pentru prevenția, tratamentul și îngrijirea medicală în scopul valorificării noilor tehnologii – genomică, proteomică, metabolomică în beneficiul pacienților.

2. Modul de derulare al programului:

2.1.Descrierea activităților (utilizând și informațiile din rapoartele de fază, Anexa nr. 9)

Proiect: PN 16.22.01.01

Alcatuirea grupului de studiu, stabilirea criteriilor de includere in studiu, a protocoalelor de prelevare si stocare a probelor biologice tumorale si non-tumorale. Optimizarea protocoalelor experimentale si analizei de date pentru caracterizare moleculara prin microarray in LAM. Studii genomice de inalta rezolutie bazate pe microarray la pacienti cu LAM vizand identificarea dezechilibrelor cantitative si regiunilor de homozigotie dobandite in celulele maligne.

Proiect: PN 16.22.01.02

In concordanta cu obiectivul principal al proiectului, in primele 3 etape am identificat statusul mutational al genelor *KRAS*, *NRAS* si *BRAF* la pacienti diagnosticati cu adenocarcinom colorectal. Am extras ADN din fragmente tumorale colorectale verificate histopatologic si imunohistochemic si am identificat statusul mutational al genelor mentionate prin tehnologia NGS. Rezultatele obtinute au fost verificate prin metodele de diagnostic utilizate in laborator (pirosecventiere, PCR-hibridizare inversa).

Proiect: PN 16.22.01.03

Caracterizarea mecanismelor de biogeneză și endocitoză ale VE eliberate de celule leucemice K562 în cultură, prin TEM, crio-electrono-microscopie (crio-TEM), electrono-tomografie (ET) și microscopie de super-rezoluție (SRM). Studiul rutelor intra-celulare ale miARN marcat fluorescent atât în celulele de origine, cât și în cele receptor din cultură, folosind microscopie electronică corelațională (CLEM) și SRM. Caracterizarea structurală a împachetării miARN în VE de origine leucemică (celule K562) în cultură, folosind crio-TEM, ET și software specializat de reconstrucție tri-dimensională.

Proiect: PN 16.22.01.04

Activitate de documentare;

Alcatuirea lotului de studiu, examinarea preparatelor microscopice, cu evaluarea diagnosticului histopatologic. Introducerea informatiilor in baza de date a proiectului.

Proiect: PN 16.22.02.01

Faza 1. Elaborarea protocoalelor de lucru: s-au elaborat protocoale de lucru pentru tehnicile utilizate in proiect, in mod specific pentru cantități foarte mici de țesut provenit din resturi de biopsii de nerv periferic sau criosecțiuni. S-au optimizat tehnici de lucru (imunohistochimie, imunofluorescenta, Western blot) pentru biomarkerii pe care ne-am propus sa-i investigam pentru prima dată in acest proiect. Obținerea acordurilor de etică privind utilizarea probelor de țesut uman și utilizarea animalelor de laborator de la Comisia de etica a IVB. Elaborarea unui Consimtamant informat pentru pacientii luati in studiu.

Faza 2. Identificarea unor proteine din JS din nervul periferic de la pacienți cu neuropatii periferice: Claudinele 1, 2, 3, 5, 11. S-a urmarit evidentierea expresiei fenotipice a proteinelor mentionate anterior in nervul periferic al unor pacienti cu diagnosticul de neuropatie periferica, prin imunohistochimie si Western blot. S-au studiat coloratiile histologice de rutina (hematoxilina & eozina si tricrom Gomori). S-au analizat sectiunile semifine provenite de la aceleasi cazuri, sectiuni obtinute din tesutul nervos incluzionat in Epon812 pentru microscopie electronica. S-au analizat probele de disociere a fibrelor nervoase mielinice (teasing) care au pus in evidenta anomalii ale tecii de mielina.

Faza 3. Identificarea unor proteine din JS din nervul periferic de la pacienți cu neuropatii periferice: Ocludina, ZO-1, JAM-C, Tricellulina. S-a urmarit evidentierea expresiei fenotipice a proteinelor mentionate anterior in nervul periferic la pacienti cu diagnosticul de neuropatie periferica, prin imunohistochimie, imunofluorescenta si Western blot. In plus, s-a studiat si expresia Claudinei 19, care s-a evidentiat foarte bine prin imunomarcare, atat prin IF, cat si prin WB. S-au analizat datele de histologie ale pacientilor luati in studiu. S-a inceput intocmirea unei baze de date privind cazurile lucrate.

Proiect: PN 16.22.02.02

Analiza tipurilor de celule componente ale NCS in diferite organe

Analiza moleculara a jonctiunilor hetero-celulare pe care le realizeaza telocitele la nivelul NCS

Ultrastructura jonctiunilor heterocelulare in care sunt implicate telocite in NCS din diferite organe

Proiect: PN 16.22.02.03

Stabilirea de proceduri de lucru și optimizarea cadrului experimental specific

Culturi de salisfere din celule provenind din glandele submandibulare

Culturi de osteoblaste din linii celulare

Proiect PN 16.22.02.04

Faza 1. Elaborarea protocoalelor de lucru: s-au elaborat protocoale de lucru pentru tehnicile utilizate in proiect, in mod specific pentru cantități foarte mici de țesut provenit din resturi de biopsii de nerv periferic sau criosecțiuni. S-au optimizat tehnici de lucru (imunohistochimie, imunofluorescenta, Western blot) pentru biomarkerii pe care ne-am propus sa-i investigam pentru prima dată in acest proiect. Obținerea acordurilor de etică privind utilizarea probelor de țesut uman și utilizarea animalelor de laborator de la Comisia de etica a IVB. Elaborarea unui Consimtamant informat pentru pacientii luati in studiu.

Faza 2. Identificarea unor markeri proteomici de stres de Reticul endoplasmatic din mușchiul scheletic de la pacienți cu miozite: CHOP (DDIT3), Atf3, sXbp1, Grp78/Bip, eIF2a, NF-kB prin Imunohistochimie și Western Blot. S-au studiat coloratiile histologice de rutina (hematoxilina & eozina si tricrom Gomori).

Faza 3. Identificarea acelasii markeri proteomici din mușchiul scheletic de la pacienți cu distrofii musculare, prin aceleasi metode. Inițierea unei baze de date clinice și paraclinice de la pacienții cu miozite si distrofii musculare luați în studiu.

Proiect: PN 16.22.02.05

In prima faza a proiectului „Alcatuirea loturilor de lucru prin selectarea pe baza analizei histopatologice a biopsiilor musculare” obiectivul general a fost stabilirea modelului experimental si evaluarea histopatologica a biopsiilor musculare pentru indeplinirea caruia am avut mai multe obiective specifice dupa cum urmeaza: s-au stabilit principiile de formare a loturilor de studiu; s-au pus la punct aspectele etice privind protejarea subiectilor si recoltarea biopsiilor, in acord cu legislatia in vigoare; au fost selectati pacientii la care examenul clinic efectuat la Spitalului Clinic Colentina, Laboratorul de Neuropatologie, a fost compatibil cu o distrofie musculara Duchenne/Becker. Pacienții au fost clasificați în funcție de datele clinice și anamnestice indentificându-se în detaliu simptomatologia în vederea asocierii cu datele furnizate de studiile de biologie celulara si moleculara care vor fi abordate in fazele urmatoare ale proiectului. Se asemenea s-a stabilit un model experimental de studierea; s-au stabilit procedurile de recoltare a probelor biologice; s-a prelevat material biologic de la subiecti cu patologie caracteristica pentru muschiul distrofic care au fost pregatite pentru analizele histologice conform

procedurilor stabilite; s-au analizat probele prin tehnici de histologie pentru probele care au fost alese ca facand parte din lotul de studiu.

In etapa doua a proiectului "Identificarea modificarilor expresiei fenotipice pentru proteinele de interes" obiectivul general a fost evaluarea imunohistochimica a biopsiilor musculare pentru indeplinirea caruia am avut mai multe obiective specifice dupa cum urmeaza: s-au stabilit procedurile si protocoalele de lucru pentru imunofluorescenta si western blot, s-au optimizat parametrii optimi de lucru pentru cele doua tehnici utilizate in aceasta etapa, s-a stabilit panelul de anticorpi ce urmeaza a fi utilizat si concentratiile optime de lucru, s-a realizat optimizarea metodelor de detectare a proteinelor luate in studiu prin tehnica de microscopie de fluorescenta si western blot si s-au stabilit loturile de lucru pe patologii in vederea asocierii cu datele furnizate de studiile de biologie moleculara care vor fi abordate in fazele urmatoare ale proiectului.

Proiect: PN 16.22.03.01

Identificarea si selectarea cazurilor cu diagnostic de boli inflamatorii intestinale adecvate studiului si alcatuirea lotului de cazuri si a lotului control

Analiza histologica si morfometrica a densitatii si patternului de distributie a celulelor neuroendocrine din mucoasa colonica inflamata si normala.

Proiect: PN 16.22.03.02

Membrana filtrantă glomerulară normală - studiu ultrastructural și molecular prin tehnici avansate de ME și microscopie de înaltă rezoluție

Nefropatia cu IgA - studiu ultrastructural prin tehnici avansate de ME

Nefropatia cu IgA - studiu molecular prin tehnici avansate de microscopie de înaltă rezoluție

Proiect: PN 16.22.03.03

Investigarea starii de activare a inflamazomului NLRP3 prin concentratia de IL-1 β si IL-18 in ser in corelatie cu exprimarea genelor care codifica pentru aceste citokine pro-inflamatorii la nivelul celulelor mononucleare periferice de la pacienti cu artrita reumatoida

Investigarea la nivel molecular prin „pathway-focused PCR array” a stresului oxidativ si a raspunsului antioxidant in artrita reumatoida

Proiect: PN 16.22.03.04

Identificarea modificărilor unor categorii de limfocite mai puțin investigate (B de memorie, plasmocite, T dublu-negative) prin imunofenotipare la citometrul în flux la copii cu infecții recurente.

Evaluare moleculară pentru diferențierea imunodeficiențelor primare.

Sortare și evaluare funcțională a limfoditelor T dublu-negative

Stabilirea importanței categoriilor limfocitare investigate pentru patogenia infecțiilor recidivante la copii.

Proiect: PN 16.22.03.05

Faza I (01.11.2016 – 09.12.2016)

A fost introdus în studiu un lot de 16 voluntari cu vârste cuprinse între 27 - 67 ani; voluntarii sunt subiecți sănătoși, care nu au în istoric patologii reumatice și autoimune. Materialul biologic utilizat a fost sângele periferic recoltat în tuburi fără anticoagulant (capac roșu) din care a fost prelevat serul.

Pentru lotul de voluntari au fost determinate prin tehnica ELISA, în condițiile laboratorului, concentrațiile serice ale următorilor parametri: factor reumatoid – IgG, factor reumatoid – IgA, factor reumatoid – IgM, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat (anti-CCP), proteina matriceală oligomerică de cartilaj (COMP), prin tehnica ELISA. Lotul control (reduc prin excluderea unui voluntar în cazul căruia s-a obținut o valoare patologică FR-IgA > 18U/mL) urmează să fie folosit în determinările ulterioare pentru stabilirea intervalelor de referință ale anticorpilor anti-MCV, proteinei 14-3-3 η și microparticulelor serice.

Proiect PN 16.22.04.01

Faza I: Instalarea și optimizarea unor culturi celulare de celule (glioblastom, U87MG), astrocite normale, cancer mamar (linia BT-20) celule normale mamare (linia MCF12F); experimente de cultivare, expunere la inhibitori ai căilor de semnalizare și în prezența agonistilor EGFR și INSR, date experimentale asupra caracteristicilor de răspuns celular în condițiile date. (Metoda de laborator)

Faza II: Particularități de ale celor 4 linii celulare la stimularea cu factori de creștere și la expunerea la substanțe inhibitoare ale transducției semnalului pe căile Erk/MAP și PI3K/Akt; Evaluarea răspunsului celular (expresie și activare specifică a cascadelor de semnalizare MAP/ERK și PI3K-AKT), utilizând ca modele experimentale sistemele tumoral/control, respectiv glioblastom/astrocite și cancer mamar/celule mamare normale selecționate (Studiu)

Faza III: Particularități de răspuns celular la stimularea cu factori de creștere și expunerea la substanțe inhibitoare ale transducției semnalului pe căile Erk/MAP și PI3K/Akt ale celor 4 linii celulare; Date experimentale privind răspunsul celular, mai precis nivelul de expresie al unor molecule de semnalizare, nivelul de activare (fosforilare) al acestora și nivelul de activare al unor receptori tirozinkinazici. (Studiu)

Proiect: PN 16.22.04.02

Pentru început a fost realizat protocolul experimental al studiului prin punerea la punct a metodologiei de investigație in vitro. Au fost investigate in vitro, pe celule normale și tumorale, 2 tipuri de nanoparticule diferențiate prin dimensiuni (10 și 30 nm), în vederea selecției tipului de nanoparticule pentru investigații toxicologice în model animal.

A fost obținută Autorizația de Proiect nr. 306 / 24.10.2016, emisă de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară în vederea derulării studiilor in vivo din cadrul proiectului.

Proiect: PN 16.22.04.03

Analiza efectului anti-tumoral indus de tratamentul cu doi nutrienți biologic activi, curcumin și DHA, asupra viabilității, proliferării, citotoxicității și apoptozei pe linia celulară de glioblastom U-87 MG. Identificarea modificărilor epigenetice de la nivelul histonelor nucleozomale H3 și H4 induse de tratamentul cu cei doi nutrienți biologic activi și corelarea cu efectul anti-tumoral. Studiul expresiei unei serii de 31 de microARN-uri implicate în dezvoltarea cancerului cerebral și în mecanismele epigenetice pe celulele tratate, comparativ cu cele netratate.

Proiect: PN 16.22.04.04

Faza 1. Izolarea și caracterizarea fenotipică a celulelor NK de la șoareci sănătoși

Au fost analizate populațiile de celule NK provenite de la două linii de șoareci, șoareci C57BL/6 - șoareci salbatici și linia de șoareci modificați genetic B6.129S7-Rag1tm1Mom/J - șoareci care nu au limfocite B și T. Celule NK au fost izolate de la șoareci sănătoși, care au fost caracterizate fenotipic prin citometrie în flux. Izolarea populației de celule NK s-a realizat printr-o tehnică ce folosește microsferă (para)magnetice cuplate cu

anticorpi caracteristic populatiilor celulare. Procedura a fost aplicată suspensiilor celulare obtinute din splina. Markerii investigati au fost: NK1.1, CD49b, CD69, CD28, gp49R, CD27, CD11b, CD43, CD25, CD122, CD132, CD360.

Faza 2. Modularea cu citokine a celulelor NK izolate de la șoareci sănătoși

A fost testat in vitro efectul citokinelor (IL-15 si IL-21) asupra celulelor NK splenice privind proliferarea, viabilitatea si citotoxicitatea celulara. Populatia de celule NK provenita de la soareci B6.129S7-Rag1tm1Mom/J a fost modulate ex vivo cu interleukine, singure si in combinatie. Multiplicarea și supraviețuirea celulară au fost evaluate prin determinarea proliferării celulare si supraviețuirii celulare, iar activarea celulară a fost evaluată prin determinarea citotoxicității celulare. Celulele splenice NK imbogatite prin selectie negativa de la soareci Rag1^{-/-}, au fost cultivate in prezenta combinatiei de citokine si analizate pentru evidentierea expresiei fenotipice. A fost investigat un panel larg de proteine de suprafata pentru a determina fenotipic si functional posibilele modificari suvenite in urma modularii celulelor NK cu citokinele, si anume: markeri de linie: CD161 (NK1.1), CD49b (DX5); markeri de activare si maturare: CD69, CD28, gp49R, CD27, CD11b, CD43; markeri pentru receptorii de citokine: CD25(IL-2R α), CD122(IL-2R/IL-15R β), CD132(lantul comun γ), CD360(IL-21R α).

Proiect: PN 16.22.04.05

Caracterizarea lotului de studiu

Stabilirea metodologiei si a protocoalelor de investigare a leziunilor genitale

Debutul constituirii lotului de studiu

Proiect: PN 16.22.05.01

Dezvoltarea unui nucleu de cercetare vizand analiza si managementul datelor obtinute prin aplicatii genomice de tipul hibridizare genomica comparativa bazata pe array (aCGH) si secventiere de noua generatie (NGS). Astfel, in acest an (2016) s-au desfasurat activitati de evaluare comparativa a bazelor de date/ programelor/aplicatiilor de analiza genomica publice si comerciale, precum si configurarea de algoritmi bioinformatici de prelucrare a datelor de aCGH, NGS utilizand datele proprii si/sau date publice.

Proiect: PN 16.22.05.02

Proiectul investigheaza prin secventiere de generatie urmatoare un lot de pacienti cu boli de neurodezvoltare (dizabilitate intelectuala, tulburari de spectru autist), confirmati genetic fara anomalii asociate sindromului X fragil sau cromozomiale (cariotip in bandare GTG si cariotip molecular normal), in vederea detectarii modificarilor cauzative, cu descrierea arhitecturii genomice si mecanismelor patogenetice si, respectiv, a realizarii de corelatii genotip-fenotip per pacient si per grup de fenotipuri. Astfel, in prima faza a fost constituit lotul preliminar de studiu si a fost realizat designul experimental pentru evaluarea statutului X fragil (evaluarea propriu-zisa urmand a fi realizata in faza consecutiva).

Proiect: PN 16.22.05.03

Studiu de optimizare, in vederea alegerii conditiilor optime experimentale prin realizarea mai multor variante experimentale: tipuri de chipuri CM 10 si Q10 utilizand solutii tampon diferite. A fost definit protocolul necesar achizitiei de date cu ajutorul programului "Protein Chip DATA Manager" si a fost dezvoltata metoda specifica de analiza proteomica prin tehnologia - SELDI-TOF MS.

2.1. Proiecte contractate:

| Cod obiectiv | Nr. proiecte contractate | Nr. proiecte finalizate | 2016 |
|--|--------------------------|-------------------------|------------------|
| 1. PN 16.22.01. Medicina de precizie în patologia tumorală | 4 | 0 | 900.000 |
| 2. PN 16.22.02 Medicina de precizie în procesele degenerative și regenerative | 5 | 0 | 1.500.000 |
| 3. PN 16.22.03. Rolul medicinei de precizie în procesele inflamatorii | 5 | 0 | 1.300.000 |
| 4. PN 16.22.04. Terapia țintită ca instrument în implementarea medicinei de precizie | 5 | 0 | 1.300.000 |
| 5. PN 16.22.05. <i>Tehnologiile omice în diagnosticul de precizie</i> | 3 | 0 | 450.182 |
| Total: | 22 | 0 | 5.450.182 |

2.3 Situația centralizată a cheltuielilor privind programul-nucleu :

Cheltuieli în lei

| | 2016 |
|---|------------------|
| I. Cheltuieli directe | 4.291.349 |
| 1. Cheltuieli de personal | 2.105.509 |
| 2. Cheltuieli materiale și servicii | 2.186.439 |
| II. Cheltuieli Indirecte: Regia | 1.072.833 |
| III. Achiziții / Dotări independente din care: | 86.000 |
| 1. pentru construcție/modernizare infrastructura | 0 |
| TOTAL (I+II+III) | 5.450.182 |

3. Analiza stadiului de atingere a obiectivelor programului

Temele abordate în cadrul programului s-au încadrat în următoarele obiective:

- 1. Medicina de precizie în patologia tumorală.** În cadrul obiectivului 1 au fost derulate următoarele teme:
 - a) Descifrarea arhitecturii moleculare a leucemiilor acute – markeri de prognostic și orientare terapeutică
 - b) Markerii moleculari noi în diagnosticul pozitiv și diferențial al tumorilor maligne epiteliale intestinale: expresia SATB2 și BRAF în tumorile tractului gastro-intestinal și comparativ cu alte tipuri de adenocarcinoame
 - c) Transportul miRNA prin ectozomi în patologii hematologice maligne
 - d) Micro-ARN – ținta terapeutică în cancerul colorectal cu mutații la nivelul familiilor de oncogene *ras* și *raf*
- 2. Medicina de precizie în procesele degenerative și regenerative.** Pentru cel de-al doilea obiectiv cercetările au abordat următoarele teme:
 - a) Alterarea barierei hemato-nervoase în diferite tipuri de neuropatii periferice: modificarea expresiei proteinelor joncțiunilor strânse ca marker diagnostic
 - b) Implicarea telocitelor în procesul de regenerare
 - c) Biomarkerii proteomici și epigenetici în miozite și distrofii musculare, importanța lor în diagnosticul de precizie și ca posibile ținte terapeutice
 - d) Studiul capacității regenerative a glandelor salivare
 - e) Identificarea de interacțiuni moleculare implicate în regenerarea mușchilui distrofic
- 3. Rolul medicinei de precizie în procesele inflamatorii.** Acest obiectiv a investigat următoarele teme:
 - a) Expresia ARNm a mediatorilor modulatori ai inflamației în bolile inflamatorii cronice intestinale în fazele de activitate și de remisiune clinică și endoscopică
 - b) Rețele moleculare care conectează inflamazomul NLPR3 și semnalizarea redox în artrita reumatoidă

- c) Aspecte fenotipice și moleculare ale unor subseturi limfocitare implicate în infecțiile recurente la copii: B de memorie, plasmocite, T dublu-negative
 - d) Arhitectura moleculară a membranei filtrante în patologia imună glomerulară
 - e) Set de biomarkeri, anticorpi anti-alotip și profilul microparticulelor serice în artrita reumatoidă tratată cu agenți biologici anti-TNF
4. **Terapia țintită ca instrument în implementarea medicinei de precizie.** Abordările din cadrul acestui obiectiv s-au orientat către următoarele teme:
- a) Modularea semnalizării intracelulare - țintă terapeutică în medicina de precizie
 - b) Implicațiile terapeutice ale stresului oxidativ în tumorile aparatului genital feminin
 - c) Identificarea de biomarkeri epigenetici prin modularea mecanismelor epigenetice cu compuși biologic activi pe linii celulare tumorale
 - d) Imunoterapie țintită în cancer bazată pe profilul molecular al tumorii
 - e) Nanosisteme pentru aplicații medicale. Candidați pentru terapie adjuvantă în cancer
5. **Tehnologiile omice în diagnosticul de precizie.** Pentru dezvoltarea eficientizării diagnosticelor, acest obiectiv a abordat următoarele teme:
- a) De la aspecte patogenetice ale neurodezvoltării la entități clinice - caracterizarea moleculară a bolilor neuropsihiatrice rare
 - b) Semnătura proteică stabilită prin tehnologii proteomice în diagnosticul de precizie în cancer
 - c) Aplicații genomice și postgenomice de analiză și management al datelor – instrumente esențiale în medicina de precizie

Ținte stabilite pentru atingerea obiectivelor: Țintele urmărite de program se potențează reciproc și se încadrează în domeniile și tematicile științifice de dezvoltare viitoare a institutului. Ele se corelează cu orientările SNDCI 2014-2020 din domeniile **Sănătate** și **Bioeconomie** prezentând coerență și interrelație în cadrul Programului nucleu ofertat și cu scopul vizat de temă – **medicina de precizie**. Aceste ținte sunt corelate și cu orientarea generală a activității de cercetare a institutului, prezentând complementaritate cu proiectele aflate în derulare, oferite și/sau câștigate prin competiție în alte programe de cercetare naționale (Programele Idei, Parteneriate, Tinere echipe) sau cu finanțare europeană (Horizon 2020, ERANET, POC, SANCO, COST, proiecte bilaterale). Aceste ținte se pot sistematiza prin următoarele:

- Stabilirea de noi seturi de biomarkeri moleculari în patologia tumorală (obiective 1, 2, 3, 5)
- Descifrarea unor mecanisme patogenice prin abordări inovatoare bazate pe identificarea unor dereglări ale rețelelor de semnalizare precum și a unor modificări (epi)genetice sau proteomice (obiective 1, 2, 3, 4, 5)
- Definirea relațiilor genotip-fenotip relevante farmacologic în vederea unor noi abordări terapeutice (obiective 1, 3, 4)
- Comunicarea celulară în definirea/păstrarea/reprogramarea identității celulare/tisulare (obiective 1, 2, 3)

Indicatorii asociați pentru atingerea acestor ținte sunt:

- publicații: articole ISI (minim 4 per obiectiv), articole BDI (minim 6 per obiectiv)
- comunicări: manifestări interne (minim 8 per obiectiv), manifestări internaționale (minim 4 per obiectiv)
- organizare de manifestări științifice/simpozioane – 1 per an: În perioada **24 – 26 noiembrie 2016** a fost organizată **Sesiunea Științifică Anuală a institutului (AI 9-lea Simpozion Național de Patologie)**
- inițiere de colaborări interne și internaționale în vederea unor propuneri de proiecte – minim 1 per obiectiv: S-a realizat inițierea a 15 colaborari nationale avand drept parteneri universitati, institute nationale de cercetare, institute de cercetare ale Academiei Romane precum si parteneri din mediul privat. Aceste

colaborari au fost fructificate in ofertarea de proiecte de tip Bridge, PED si proiecte de cercetare de frontiera. De asemenea au fost initiate colaborari internationale in vederea participarii la propuneri de proiect HORIZON 2020 si bilaterale precum si in vederea participarii la retele de cercetare tip COST.

Din cele prezentate se poate constata a indicatorii asumați au fost realizați în totalitate în cadrul primului an de derulare a acestui Program Nucleu.

4. Prezentarea rezultatelor:

4.1. Stadiul de implementare al proiectelor componente

| Nr. Crt. | Denumirea proiectului | Tipul rezultatului estimat (studiu proiect, prototip, tehnolog, etc., alte rezultate) | Stadiul realizării proiectului |
|----------|--|---|--------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | <p>PN 16.22.01.01. Descifrarea arhitecturii moleculare a leucemiilor acute – markeri de prognostic și orientare terapeutică</p> | <p>Profile moleculare (genomice si de cartografiere a homozigotiei) si profile mutationale in LAM; Baza de date clinice si moleculare; Algoritm complex de investigatie moleculara in LAM, incluzand metodologii avansate, nou implementate; Panel de biomarkeri genomici/genici pentru investigatii diagnostice si de monitorizare a evolutiei bolii; Biobanca cu material biologic pentru studiul actual si studii viitoare; Articole stiintifice si comunicari la conferinte si congrese nationale si internationale; Colaborari cu grupuri de cercetare si diagnostic din comunitatea medicala, atat in tara cat si in strainatate.</p> | în derulare |
| 2 | <p>PN 16.22.01.02. Micro-ARN – ținta terapeutică în cancerul colorectal cu mutații la nivelul familiilor de oncogene <i>ras</i> și <i>raf</i></p> | <p>Identificarea unor noi mecanisme de aparitie si dezvoltare a patologiei tumorale colorectale -Identificarea profilului miARN caracteristic tesuturilor tumorale colorectale cu mutatii ale genelor din familiile <i>RAS</i> si <i>RAF</i>. -Identificarea actiunii miARN specifice tesuturilor tumorale colorectale cu mutatii <i>RAS</i> si <i>RAF</i> pe linii celulare tumorale colorectale cu si fara mutatii. -Identificarea unor posibile tinte terapeutice in adenocarcinoamele colorectale cu mutatii -Implementarea in cadrul laboratorului a unor protocoale noi pentru investigarea statusului mutational al celor doua familii de oncogene. -Publicarea a 2 articole in reviste de specialitate -Prezentarea a 3 comunicari stiintifice la manifestari stiintifice nationale/internationale.</p> | în derulare |
| 3 | <p>PN 16.22.01.03. Transportul miRNA prin ectozomi în patologii hematologice maligne</p> | <p>Se estimează obținerea unei caracterizări structurale a veziculelor extracelulare eliberate de celule leucemice, prin TEM, și crio-TEM, inclusiv analiză tip “single particle” și obținerea unor reconstrucții 3D. Concomitent se va realiza descrierea ultrastructurală a mecanismelor de endo- și exocitoză ale veziculelor extracelulare în culturi de celule leucemice, folosind TEM, crio-TEM și SRM. Rezultatele vor fi comunicate la cel puțin o conferință națională sau internațională și publicate în jurnale de specialitate cu factor de impact >1.</p> | în derulare |
| 4 | <p>PN 16.22.01.04. Markerii moleculari noi în diagnosticul pozitiv și diferențial al tumorilor maligne epiteliale intestinale: expresia SATB2 și BRAF în tumorile tractului gastro-intestinal și comparativ cu alte tipuri de adenocarcinoame</p> | <p>-Corelații imunohistochimice si moleculare ale expresiei Satb2 si BRAF in cancerul colorectal si alte adenocarcinoame. -Elaborarea de paneluri de markeri diagnostici pentru neoplaziile colorectale si alte adenocarcinoame -Identificarea de noi subtipuri de cancere colorectale pe baza acestor markeri. Obținerea de noi informatii ce pot sta la baza reclasificării tumorilor colorectale. -Elaborarea de protocoale noi de diagnostic cu posibile aplicatii pentru dezvoltarea de terapii a tumorilor colorectale si altor adenocarcinoame -3 comunicari la manifestari stiintifice nationale si internationale de profil (congrese de gastroenterologie, anatomie patologica, oncologie etc) -un articol original in reviste de specialitate indexate ISI</p> | în derulare |
| 5 | <p>PN 16.22.02.01. Alterarea barierei hemato-nervoase în diferite tipuri de neuropatii periferice: modificarea expresiei proteinelor jonctiunilor strânse ca marker diagnostic</p> | <p>Studiu proiect, metode optimizate specifice, protocol experimental Un articol O comunicare stiintifica</p> | în derulare |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|---|--|-------------|
| 6 | PN 16.22.02.02. Implicarea telocitelor în procesul de regenerare | Tipul rezultatului estimat: studiu, comunicare, publicatie Model experimental privind procesele de regenerare tisulara pentru identificarea unor elemente celulare sau moleculare cheie ce pot contribui la eficientizarea terapiilor celulare sau generarea unor tesuturi artificiale cu potential de utilizare clinica. Identificarea moleculelor implicate in realizarea unitatii celulare a NCS poate permite reproducerea in vitro a NCS si obtinerea unor tesuturi artificiale. | în derulare |
| 7 | PN 16.22.02.03. Studiul capacității regenerative a glandelor salivare | Protocol de cultura in placi - realizat Tehnologie de co-cultura - in derulare Protocol de cultura in microgravitatie – preconizat | în derulare |
| 8 | PN 16.22.02.04. Biomarkeri proteomici si epigenetici in miozite si distrofii musculare, importanta lor in diagnosticul de precizie si ca posibile tinte terapeutice | Studiu laborator (4) Articole indexate ISI Comunicari stiintifice | în derulare |
| 9 | PN 16.22.02.05. Identificarea de interacțiuni moleculare implicate în regenearea mușchiului distrofic | Un protocol/model experimental privind mecanismele celulare si moleculare in muschiul distrofic precum si intelegerea interactiunii dintre proteine care este esentiala pentru dezvoltarea a noi medicamente care vizeaza interactiuni proteina-proteina. Un articol 2 comunicari | în derulare |
| 10 | PN 16.22.03.01. Expresia ARNm a mediatorilor modulatori ai inflamației în bolile inflamatorii cronice intestinale în fazele de activitate și de remisiune clinică și endoscopică | Doua protocoale experimentale: -Identificarea unor mediatorii care sa aiba utilitate in diagnosticul diferential al bolilor inflamatorii intestinale, inclusiv in identificarea formelor quiescente. -Identificarea mediatorilor care prezinta expresie ARNm diferita in boala Crohn, respectiv colita ulcerativa, si in boala quiescenta; -Identificarea de noi criterii de diagnostic diferential al bolilor inflamatorii intestinale. - 2 comunicari stiintifice la manifestari stiintifice nationale si internationale, -un articol intr-o revista de specialitate indexata ISI. | în derulare |
| 11 | PN 16.22.03.02. Arhitectura moleculară a membranei filtrante în patologia imună glomerulară | Tipul rezultatului estimat: studiu, comunicare, publicatie Un model experimental privind descrierea ultrastructurii si arhitecturii moleculare a MFG în țesut renal normal și în cadrul unor patologii renale imune prin tehnici avansate de microscopie electronica și microscopie de înaltă rezoluție va conduce la o mai buna intelegere a procesului de filtrare glomerulara si a rolului unor proteine structurale ale podocitelor (YAP, Schip1) în patologia renală imună pot conduce la identificarea rolului unor markeri de prognostic precoce, la îmbunătățirea diagnosticului și implicit la imbunătățirea calității actului medical, scăderea costurilor suportate de sistemul sanitar prin reducerea morbidității asociate patologiei imune glomerulare. Un articol 2 Comunicari | în derulare |
| 12 | PN 16.22.03.03. Rețele moleculare care conectează inflamazomul NLPR3 și semnalizarea redox în artrita reumatoidă | Studiu/model experimental Date experimentale serologice privind starea de activare a inflamazomului NLPR3 si date moleculare privind stresul oxidativ in artrita artrita reumatoida | în derulare |
| 13 | PN 16.22.03.04. Aspecte fenotipice și moleculare ale unor subseturi limfocitare implicate în infecțiile recurente la copii: B de memorie, plasmocite, T dublu-negative | - Model funcțional de studiu imunologic al sindromului infecțios la copil. - Tehnologie de imunofenotipare limfocitară cu 8 culori în diagnosticul infecțiilor recidivante | în derulare |
| 14 | PN 16.22.03.05. Set de biomarkeri, anticorpi anti-alotip și profilul microparticulelor serice in artrita reumatoidă tratată cu agenți biologici anti-TNF | -Algoritm de diagnostic imunologic în AR pe baza determinării FR, proteinei C-reactive (CRP), anti-CCP, anti-MCV; - Algoritm de diagnostic proteomic pe baza determinării 14-3-3η și COMP; -Semnificația modificărilor seturilor de biomarkeri în comparație cu nivelul de anticorpi anti-alotip și tipul de tratament - translarea rezultatelor cercetării în practica medicală, prin introducerea unor biomarkeri în managementul clinic al pacientului cu AR - comunicări științifice la diverse congrese de specialitate - lucrări științifice publicate | în derulare |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|---|---|-------------|
| 15 | PN 16.22.04.01. Modularea semnalizării intracelulare - țintă terapeutică în medicina de precizie | Studiu/Tehnologie de laborator (5) Articole indexate ISI (2) Comunicari stiintifice (6) | în derulare |
| 16 | PN 16.22.04.02. Nanosisteme pentru aplicații medicale - Candidați pentru terapia adjuvantă în cancer | -Studiu privind comportamentul in vitro al diferitelor nanosisteme în raport cu celule normale si tumorale privind citotoxicitatea și eficacitatea acestora -Studiu in vivo privind eficacitatea antitumorală a nanosistemelor propuse -2 publicatii, 2 comunicari la sesiuni stiintifice - protocol nou pentru model murin de tumora solida -biobanca cu probe biologice de la animalele din experiment | în derulare |
| 17 | PN 16.22.04.03. Identificarea de biomarkeri epigenetici prin modularea mecanismelor epigenetice cu compuși biologic activi pe linia celulare tumorale | Studii (2) Articole indexate ISI (2) Comunicari stiintifice (6) | în derulare |
| 18 | PN 16.22.04.04. Imunoterapie țintită în cancer bazată pe profilul molecular al tumorii | Studiu fenotipic al celulelor NK izolate de la soareci sanatosi si purtatori de tumora; Model experimental de modularea cu citokine a celulelor NK izolate de la șoareci sanatosi si purtatori de tumora; Protocol de transfer adoptiv al celulelor NK la soareci sanatosi și purtatori de tumora, capabil sa incetineasca progresia tumorala; 1 articol cu rezultate originale si 1 articol de tip review; 3 comunicari conferinte nationale/internationale. | în derulare |
| 19 | PN 16.22.04.05 Implicatiile terapeutice ale stresului oxidativ în tumorile aparatului genital feminin. | -Protocoale noi de investigare a neoplaziilor ginecologice -Rețea moleculara care conecteaza semnalizarea redox si celulele tumorale, cu posibile aplicatii pentru dezvoltarea de terapii -Set de biomarkeri pentru caracterizarea procesului inflamator periferic in neoplaziile genitale, aplicabili pentru monitorizarea bolii si a terapiei -Intarirea colaborarii cu consorțiul international EU-ROS (Actiunea COST BM1203, 2012-2016) in domeniul biologiei redox. -3 comunicari stiintifice la manifestari stiintifice nationale si internationale, -2 articole intr-o revista de specialitate indexata ISI | în derulare |
| 20 | PN 16.22.05.01. Aplicații genomice și postgenomice de analiză și management al datelor – instrumente esențiale în medicina de precizie | Design de algoritmi pentru aCGH si NGS specific pe patologie; Design de model de analiza, evaluare si interpretare a variatiilor genomice; design de baza de date pentru gestionarea flexibila si eficienta a informatiei relevante. Rezultatele estimate a fi obtinute vor fi diseminate sub forma articolelor stiintifice si comunicari la conferinte si congrese nationale si internationale; rezultatele vor contribui la cresterea capacitatii de cercetare si implicit la cresterea participarii la colaborari de cercetare, formale si informale cu grupuri de lucru din tara si strainatate. | în derulare |
| 21 | PN 16.22.05.02. De la aspecte patogene ale neurodezvoltării la entități clinice - caracterizarea moleculară a bolilor neuropsihiatrice rare | - studiu privind arhitectura genomica in boli de neurodezvoltare - protocol implementat pentru evaluarea statutului X fragil - protocol optimizat de lucru pentru NGS protocol optimizat de lucru pentru secventierea clasica Sanger | în derulare |
| 22 | PN 16.22.05.03. Semnătura proteică stabilită prin tehnologii proteomice în diagnosticul de precizie în cancer | Studiu/Metode (3) Set de biomarkeri (1) Articol stiintific Comunicari stiintifice (5) | în derulare |

4.2. Documentații, studii, lucrări, planuri, scheme și altele asemenea:

| Tip | Nr. ... realizat in 2016 |
|---|---|
| Documentații | 11 |
| Studii | 57 |
| Lucrări | 35 |
| Planuri | |
| Scheme | |
| Altele asemenea (<i>se vor specifica</i>) | Metode, metodologii, modele experimentale, protocoale |

Din care:

4.2.1. Lucrări științifice publicate în jurnale cu factor de impact relativ ne-nul (2016):

| Nr. | Titlul articolului | Numele Jurnalului, Volumul, pagina nr. | Nume Autor | Anul publicării | Scorul relativ de influență al articolului | Numărul de citări ISI |
|-----|----------------------|--|---|-----------------|--|-----------------------|
| 1. | Telocyte's contacts. | Semin Cell Dev Biol. 2016 Jul;55:3-8. | Faussone-Pellegrini MS, Gherghiceanu M. | 2016 | 2,385 | 2 |

4.2.2. Lucrări/comunicări științifice publicate la manifestări științifice (conferințe, seminarii, workshopuri, etc):

| Nr. crt. | Titlul articolului, Manifestarea științifică, Volumul, Pagina nr. | Nume Autor | An apariție | Nr. citări ISI |
|----------|---|---|-------------|----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. | Modulatori ai transducției semnalului – ținte ale medicinei de precizie – Al 9-lea Simpozion National de Patologie, 24-26 noiembrie 2016, Volum de rezumate, p. 91, Ed. univ. Carol Davila, | R. Albuiescu, R. Codrici, S.Mihai, D-I. Popescu, A.M. Enciu, C. Tanase | 2016 | |
| 2. | Evaluarea nivelului citokinelor în managementul cancerului de prostate, Sesiunea anuala a Institutului "Victor Babes" Al 9-lea Simpozion National de Patologie. 24-26.11.2016. Volumul de rezumate, pag 105. | Ionela Daniela Popescu, Elena Codrici, Simona Mihai, Ana-Maria Enciu, Radu Albuiescu, Nicoleta Constantin, Nicuța Lopazan, Adrian Preda, Gener Ismail, Cristiana Tanase | 2016 | |
| 3. | Markeri proteomici în boala renală cronică, Sesiunea anuala a Institutului "Victor Babes" Al 9-lea Simpozion National de Patologie. 24-26.11.2016. Volumul de rezumate, pag 107. | Simona Mihai, Elena Codrici, Ionela Daniela Popescu, Ana-Maria Enciu, Radu Albuiescu, Elena Rusu, Diana Zilisteanu, N. Constantin, N. Lopazan, Gabriela Anton, Cristiana Tanase | 2016 | |
| 4. | Evaluarea in vitro a toxicității și proliferării pentru extracte de nămol sapropelic, Sesiunea anuala a Institutului "Victor Babes" Al 9-lea Simpozion National de Patologie. 24-26.11.2016. Volumul de rezumate, pag 104. | Elena Codrici, Cristiana Tanase, Ionela Daniela Popescu, Simona Mihai, Ana-Maria Enciu, Nicu Stoica, Nicoleta Constantin, Nicuta Lopazan, Radu Albuiescu | 2016 | |
| 5. | Expresia fenotipica a Claudinei-1 si Claudinei-19 in bariera hemato-nervoasa la pacienti cu diferite tipuri de neuropatii periferice. Date preliminare. Sesiunea anuala a Institutului "Victor Babes" Al 9-lea Simpozion National de Patologie. 24-26.11.2016. Volumul de rezumate, pag 92. | Emilia Manole, Alexandra Bastian, Bogdan Ovidiu Popescu | 2016 | |
| 6. | Prezenta unor biomarkeri ai stresului de nReticul endoplasmatic in muschiul scheletic al unor pacienti cu miopatii. Sesiunea anuala a Institutului "Victor Babes" Al 9-lea Simpozion National de Patologie. 24-26.11.2016. Volumul de rezumate, pag 95. | Emilia Manole, Alexandra Bastian, Bogdan Ovidiu Popescu | 2016 | |
| 7. | MicroARN-urile asociate bolilor musculare inflamatorii: bioarkeri de diagnostic si tinte terapeutice. A 46-a Conferinta anuala de Imunologie cu participare international, 5-7 octombrie 2016, Bucuresti. Volum de rezumate, pag. 51, pag. 103. | Emilia Manole | 2016 | |
| 8. | Stresul de reticul endoplasmatic, prieten sau dușman în patogenia bolilor neuromusculare? Al XIV-lea Congres al Societății de Neurologie din Romania, 18-21-mai 2016, pag. 27. | E. Manole, A. Bastian, L. Ceafalan, G. Gaina, B. O. Popescu | 2016 | |
| 9. | Is KRAS gene mutation status a prognostic factor in colorectal cancer? XXXI International Congress of the IAP and 28th Congress of the ESP, Koln 2016 | Maria Dobre, Maria Victoria Comanescu, Florina Vasilescu | 2016 | |
| 10. | Patologia tumorală colorectală abordată prin tehnologia NGS Sesiunea Științifică Anuală Al 9-lea Simpozion Național de Patologie, București 2016 | Maria Dobre, Gheorghita Isvoranu, Ioana Ruxandra Pîrvu, Andreea Țuțulan-Cuniță, Aurora Arghir | 2016 | |
| 11. | "Mechanisms in salivary glands regeneration", Simpozion Acad. Nicolae Cajal 2016, Program, 19 martie 2016 | M.I. Nicolescu, G. Isvoranu, B. Marinescu | 2016 | |
| 12. | Mutational spectrum of DMD gene and nNOS expression/Al 11-lea Simpozion Academician NicolaeCajal 2016 | Gisela Gaina, Emilia Manole, Elena Ionica | 2016 | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----|--|---|------|---|
| 13. | <i>Evaluarea expresiei proteinelor sarcolemale in distrofiile musculare de tip forma centurilor/ Al 9-lea Simpozion Național de Patologie 2016</i> | Gisela Gaina, Emilia Manole, Elena Ionica | 2016 | |
| 14. | “Relatia intre celulele neuroendocrine din mucoasa tractului gastrointestinal si boala inflamatorie intestinala (BII)”, Sesiunea Stiintifica Anuala a Institutului National ‘Victor Babes”, al 9-lea Simpozion National de Patologie , volum rezumate, pag.75 | Gabriel Becheanu, Oana Maria Andreoiu | 2016 | |
| 15. | “Metode de depistare precoce a leziunilor de col uterin”, Sesiunea Stiintifica Anuala a Institutului National ‘Victor Babes”, al 9-lea Simpozion National de Patologie , volum rezumate, pag.74 | Maria Victoria Comanescu, Anca Gabriela Poteca | 2016 | |
| 16. | Evaluarea multicoloră a subpopulațiilor limfocitare B din sângele periferic A 46a Conferință Anuală de Imunologie 5-7 Oct. 2016, București, vol. rezumate p.37 | Mihaela Surcel, Radu-Ionuț Huică, Adriana Narcisa Munteanu, Ioana Ruxandra Pîrvu, Dan Ciotaru, Cornel Ursaciuc | 2016 | |
| 17. | Evaluarea complexă a subpopulațiilor de limfocite B din sângele periferic Sesiunea Științifică anuală a INCD Victor Babeș 24-26 Nov. 2016 | Mihaela Surcel, R. Huică, Adriana Munteanu, Ioana Pârvu, D. Ciotaru, Monica Neagu, C. Ursaciuc | 2016 | |
| 18. | Studiu preliminar in vivo privind toxicitatea tisulara a nanoparticulelor superparamagnetice din oxid feric la șoareci purtatori de tumora umana, Al 9-lea Simpozion National de Patologie – Institutul Victor Babes, Volumul de rezumate, pag. 106. | Laurețiu Iliuță Anghelache, Bogdan Gabriel Marinescu, Gheorghita Isvoranu, Maria Comănescu, Valentin Nicorescu, Maria Crivineanu, Ionela Neagoe, Gina Manda | 2016 | |
| 19. | “Caracteristici fenotipice ale celulelor NK la șoareci purtători de melanom” A 46-a Conferință Anuală de Imunologie. Volum de rezumate, ISBN 978-606-8003-50-4; pag. 61 | Gheorghita Isvoranu, Mihaela Surcel, B. Marinescu, L. Anghelache, C. G. Manole | 2016 | |
| 20. | “Analiza populatiilor limfocitare la șoareci purtători de tumori” A 46-a Conferință Anuală de Imunologie. Volum de rezumate, ISBN 978-606-8003-50-4; pag. 46 | Gheorghita Isvoranu, B. Marinescu, L. Anghelache, Mihaela Surcel, C. Ursaciuc, C.G. Manole, Gina Manda | 2016 | |
| 21. | “Caracterizarea celulelor NK din splină la șoareci purtători de tumori” Al V-lea Simpozion National ARSAL cu participare internațională în asociere cu Board of Management FELASA – Experimentarea animală. Noi cerințe și perspective pentru cercetarea științifică din România. Volum de rezumate, ISSN 2066-2599, ISSN-L 2066-2599; pag. 52-53 | Gheorghita Isvoranu, Mihaela Surcel, Bogdan G. Marinescu, Laurentiu I. Anghelache, Catalin G. Manole | 2016 | |
| 22. | “Activarea funcțională a celulelor NK cu citokine pentru imunoterapie în cancer” Al 9-lea Simpozion Național de Patologie - Institutul Național de Patologie „Victor Babeș” 129 de ani (1887 – 2016. Tradiție, continuitate, inovație)Volum de rezumate; pag. 109 | Gheorghita Isvoranu, Mihaela Surcel, Gina Manda | 2016 | |
| 23. | Recurrent and rare chromosomal abnormalities in acute leukemias – a 5 years study (poster E-P12.001). European Society of Human Genetics Conference, Barcelona, 2016, European Journal of Human Genetics 24E-S1:457. | Papuc S, Tutulan-Cunita A, Cristea M, Borcan I , Bumbea H, Cisleanu D, Tevet M, Popov V, Dragan C, Berbec N, Angelescu S, Vladareanu AM, Arghir A | 2016 | |
| 24. | Genomic investigation of acute myeloid leukemia – preliminary report (poster). A IX-a Conferinta de Genetica Medicala cu participare internationala, Alba Iulia, 2016, Rom J Rare Diseases, S1/2016:27 (ISSN 2068-5882); | Arghir A., Papuc SM, Colesniuc R., Cristea M, Borcan I., Tutulan-Cunita A. | 2016 | |
| 25. | Copy number variants in a cohort of Romanian patients with neurodevelopmental disorders (poster E-P08.27). European Society of Human Genetics Conference, Barcelona, 2016, European Journal of Human Genetics 24E-S1:440. | A. Arghir , S.M. Papuc, C. Ilescu, D. Craiu, D. Barca, B. Budisteanu, Focsa I, M. Cristea, I. Borcan, M. Budisteanu, A.C. Tutulan-Cunita | 2016 | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----|---|--|------|---|
| 26. | Secventierea NGS si tehnologia aCGH in dignosticul si cercetarea dizabilitatii intelectuale (poster), Sesiunea Stiintifică Anuala. Al 9-lea Simpozion Național de Patologie cu participare internationala, 24-26.11.2016 (abstract in volum de rezumate, pag. 103). | Tutulan-Cunita A., Papuc SM, Colesniuc R, Borcan I., Arghir A, Budisteanu M | 2016 | |
| 27. | Dificultăți în evaluarea leziunilor histopatologice pentru clasificarea nefritei lupice, Al 9-lea Simpozion Național de Patologie, 24 – 26 noiembrie 2016, București, Volum de rezumate Pag 32 | Cosmin Florescu, Daciana Marta, Mihaela Gherghiceanu, | 2016 | |
| 28 | Semnale de alma redox in artrita reumatoida, Simpozion Acad. Nicolae Cajal 2016, 19 martie 2016 | G. Manda, Maria Dobre, Gheorghita Isvoranu, Mihnea-Ioan Nicolescu | 2016 | |
| 29 | Amprenta moleculara a rețelei Th17 in celulele mononucleare periferice de la pacienti cu artrita reumatoida. Congresul National de Reumatologie 2016, organizat în perioada 13-15 Octombrie 2016 la Biblioteca Națională, București ISSN 1843-0791, eISSN 2069-6086 | Manda Gina, Dobre Maria, Mocanu Mihaela, Neagoie Ionela Victoria, Groseanu Laura Maria, Berghea Florian, Mogosan Corina Delia, Predeteanu Denisa, Codreanu Catalin | 2016 | |
| 30 | Evaluarea profilului molecular al stresului oxidativ si al raspunsului antioxidant in celule mononucleare periferice la pacienti cu artrita reumatoida, Congresul National de Reumatologie 2016, organizat în perioada 13-15 Octombrie 2016 la Biblioteca Națională, București ISSN 1843-0791, eISSN 2069-6086 | Manda Gina, Dobre Maria, Denisa Predeteanu, Codreanu Catalin | 2016 | |
| 31 | Prezentare orala la reuniunea stiintifica a Actiunii COST CA15107, 19-20.10.2016, Creta, Grecia, „Carbon nanoparticles as nanoprobe for cancer therapy”, | M. Rodio, R. Intartaglia, S. Lettieri, G. Manda, S. Giordani | 2016 | |

4.2.3. Lucrări publicate în alte publicații relevante:

| Nr. | Titlul articolului | Numele Jurnalului, Volumul, Pagina nr. | Nume Autor | Anul publicării |
|-----|---|--|-----------------------|-----------------|
| 1 | Regenerative perspective in modern dentistry | Dentistry Journal. 2016, 4(2), 10; doi:10.3390/dj4020010 | Mihnea Ioan Nicolescu | 2016 |
| 2 | Pattern of epithelial cells disease – The Pathologist view | Kidney biopsy as an instrument to increase knowledge in the field of glomerular diseases – An introductory course in nephropathology, 26-27.11.2016, Bucuresti | M. Gherghiceanu | 2016 |
| 3 | Pattern of extracapillary hypercellularity – The Pathologist view | Kidney biopsy as an instrument to increase knowledge in the field of glomerular diseases – An introductory course in nephropathology, 26-27.11.2016, Bucuresti | M. Gherghiceanu | 2016 |

4.2.4. Studii, Rapoarte, Documente de fundamentare sau monitorizare care:

a) au stat la baza unor politici sau decizii publice: Nu este cazul

| Tip document | Nr.total | Publicat în: |
|-------------------------|----------|--------------|
| Hotărâre de Guvern | | |
| Lege | | |
| Ordin ministru | | |
| Decizie președinte | | |
| Standard | | |
| Altele (se vor preciza) | | |

b) au contribuit la promovarea științei și tehnologiei - evenimente de mediatizare a științei și tehnologiei: Nu este cazul

| Tip eveniment | Nr. apariții | Nume eveniment: |
|--------------------------|--------------|-----------------|
| web-site | | |
| Emisiuni TV | | |
| Emisiuni radio | 1 | |
| Presă scrisă/electronică | | |
| Cărți | | |
| Reviste | | |
| Bloguri | | |
| Altele (se vor preciza) | | |

4.3. Tehnologii, procedee, produse informatice, rețele, formule, metode și altele asemenea:

| Tip | 2016 |
|------------------------------------|---|
| Tehnologii | Tehnologii genomice Tehnologii epigenetice Tehnologii proteomice Tehnologii de bioimagistica Tehnologii de imunologie Tehnologii de patologie moleculara |
| Procedee | 5 procedee noi |
| Produse informatice | |
| Rețele | |
| Formule | |
| Metode | 57 de metode optimizate/ protocoale experimentale Algoritmi de prelucrare si analiza a datelor de aCGH si NGS pentru detectarea variatiilor genomice (contitutionale, somatice). Algoritmi de diagnostic Algoritmi de prelucrare a datelor proteomice Algoritmi de prelucrare bioimagistica |
| Altele asemenea (se vor specifica) | |

Din care:

4.3.1 Propuneri de brevete de invenție, certificate de înregistrare a desenelor și modelelor industriale și altele asemenea:

| | Nr.propuneri brevete | Anul înregistrării | Autorul/Autorii | Numele propunerii de brevet |
|-------|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|
| OSIM | -- | -- | | -- |
| EPO | -- | -- | | -- |
| USPTO | -- | -- | | -- |

4.4. Structura de personal:

| Personal CD (Nr.) | 2016 |
|----------------------|------|
| Total personal | 143 |
| Total personal CD | 99 |
| cu studii superioare | 88 |
| cu doctorat | 45 |
| doctoranzi | 8 |

4.5. Infrastructuri de cercetare rezultate din derularea programului-nucleu. Obiecte fizice și produse realizate în cadrul derulării programului; colecții și baze de date conținând înregistrări analogice sau digitale, izvoare istorice, eșantioane, specimene, fotografiile, observații, roci, fosile și altele asemenea, împreună cu informațiile necesare arhivării, regăsirii și precizării contextului în care au fost obținute:

| Nr. | Nume infrastructură/obiect/bază de date. | Data achiziției | Valoarea achiziției (lei) | Sursa finanțării | Valoarea finanțării infrastructurii din bugetul Progr. Nucleu | Nr. Ore-om de utilizare a infrastructurii pentru Programul-nucleu |
|-----|--|-----------------|---------------------------|------------------|---|---|
| 1. | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

5. Rezultatele Programului-nucleu au fundamentat alte lucrări de cercetare:

Au fost oferite 15 proiecte în cadrul PN III la care au participat membrii ai colectivelor din programul nucleu.

| | Nr. | Tip |
|--------------------------------|------------|--|
| Proiecte internaționale | 6 | Euronanomed (1), Orizont 2020 (1), COST (3), AFRI(1) |
| Proiecte naționale | 16 | PNCDI III |

6. Rezultate transferate în vederea aplicării : Nu este cazul

| Tip rezultat | Instituția beneficiară (nume instituție) | Efecte socio-economice la utilizator |
|-------------------------------|---|---|
| <i>Ex. tehnologie, studiu</i> | <i>nume IMM/instituție</i> | -- |

7. Alte rezultate: (a se specifica, dacă este cazul). Nu este cazul

8. Aprecieri asupra derulării programului și propuneri:

Din cele prezentate în acest raport reiese că temele din cadrul programului au fost inițiate cu succes, reprezentând un mijloc de obținere a unor rezultate științifice ce vor argumenta credibilitatea și fezabilitatea proiectelor ce se vor depune în viitoarele competiții, naționale și internaționale, de finanțare a cercetării. Stadiul realizării indicatorilor este în corelație cu rezultatele estimate la depunerea proiectului din Programul Nucleu și considerăm că fondurile alocate au fost judicios utilizate, după cum se dovedește prin rezultatele prezentate în raport. Prin aceasta, obiectivele propuse au fost atinse pentru actualul stadiu de derulare. Aceste aspecte ne permit să anticipăm că activitățile preconizate a fi desfășurate în al doilea an de implementare vor contribui la buna finalizare a cercetărilor din temele propuse. Mai mult, dacă finanțarea pentru anul al doilea va permite să acoperim și celelalte teme propuse, rezultatele ne vor permite o valorificare integrată a activităților de cercetare preconizate și realizarea integrală a tuturor obiectivelor.

DIRECTOR GENERAL
Prof. Dr. Mihail Eugen **HINESCU**

DIRECTOR DE PROGRAM
Prof. Dr. Mihail Eugen **HINESCU**

DIRECTOR ECONOMIC
Ec. Mariana **GEORGESCU**