

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

Mecanisme moleculare în bolile netransmisibile majore – de la cancer la patologia degenerativă, de la dimensiunea genetică la cea imună (acronim MEMOGEN)
anul 2024

Durata programului: 4 ani

Data începerii: 01 ianuarie 2023

Data finalizării: 31 decembrie 2026

1. Scopul programului:

Scopul Programului Nucleu intitulat „***Mecanisme moleculare în bolile netransmisibile majore - de la cancer la patologia degenerativă, de la dimensiunea genetică la cea imună – MEMOGEN***”, care se derulează în perioada 2023-2026, este acela de a facilita cercetătorilor din INCD „Victor Babeș” abordarea unor teme științifice bazate pe idei și ipoteze orientate către provocările societale legate de sănătatea populației, vizând cunoașterea aprofundată la nivel celular și molecular a bolilor netransmisibile majore (cancer, boli cardiovasculare, boli cu etiologie imună, boli neurodegenerative) pentru identificarea de ținte moleculare care să îmbunătățească diagnosticul de precizie, monitorizarea și tratamentul. Aceste cercetări, prin rezultatele experimentale facilitate, pot crea premisele unor angajări mai performante în competițiile naționale și internaționale de finanțare a activității de cercetare. Scopul Programului, prin cele două obiective, corespunde și celor menționate în Planul Strategic de Dezvoltare Instituțională 2022-2027 (PSDI 2022-2017), la obiectivului specific OS.5. ***Creșterea performanței activității Institutului*** în direcții impuse de nevoile sistemului de sănătate: diagnostic, prognostic, terapie, cu preponderență în patologia tumorală, în spiritul medicinei personalizate, patologii neurodegenerative (în concordanță cu European Partnership for Personalised Medicine – EP PerMed, Joint Programme of Neurodegenerative Diseases – JPND din programul Horizon Europe). Mai mult, urmărim și Obiectivului 3: Sănătate și bunăstare, din Strategia națională pentru dezvoltare durabilă a României 2030, deoarece cercetările propuse prin Programul Nucleu 2023-2026 urmăresc să aprofundeze, la nivel de mecanisme fiziologice sau patologice, cunoașterea vieții și îmbunătățirea activităților de prognostic, diagnostic și tratament în cunoștință de cauză, nu doar simptomatic, ceea ce duce la reducerea costurilor economico-sociale. Rezultatele care se preconizează vor putea spori, pe de o parte, competitivitatea cercetătorilor din institut în viitoarele competiții naționale și internaționale de finanțare a cercetării, iar, pe de altă parte, vor crea premisele unor parteneriate cu întreprinderi mici și mijlocii, cu spitale sau centre medicale (publice sau private) pentru transferul de metode și/sau competențe dinspre cercetare către aplicabilitatea clinică și utilizarea economică a rezultatelor cu potențial aplicativ. Programul Nucleu își propune și menținerea unei resurse umane înalt specializate în Institut, alături de crearea contextului de atragere de specialiști din străinătate (există deja trei exemple de succes în Institut prin Dr. Elena Milanese, Dr. Octavian Bucur, respectiv Dr. Elisa Anamaria Liehn, enumerate în ordinea venirii). Această resursă umană competitivă va crea masa critică

necesară formării la standarde ridicate a tinerilor care vor fi atrași către activitatea de cercetare (în acord cu OP.3 din PSDI 2022-2027). Programul Nucleu are drept scop creșterea vizibilității INCD „Victor Babeș” la nivel național și internațional prin promovarea eficientă a rezultatelor activității de CDI, stabilirea de parteneriate, prin mobilități adecvate ale resursei umane în vederea perfecționării profesionale și prin organizarea de evenimente științifice, în conformitate cu obiectivul principal OP.2 din PSDI 2022-2027. Acest scop se va atinge prin diseminarea rezultatelor obținute în articole științifice openaccess publicate în reviste internaționale de prestigiu, indexate ISI Q1/Q2 sau alte baze de date internaționale, respectiv prin comunicări la sesiuni științifice naționale și internaționale, dar și prin brevetarea rezultatelor cu potențial aplicativ.

Scopul Programului Nucleu MEMOGEN este în deplină concordanță cu Strategia națională de cercetare, inovare și specializare inteligentă 2021-2027 (SNCISI): **OG1. Dezvoltarea sistemului de cercetare, OS.1.3.**

Organizații publice de cercetare competitive, OS.1.2. Asigurarea tranziției către știința deschisă și facilitarea drumului către excelență în cercetarea științifică, OS.1.5. Conectarea activităților de cercetare și inovare cu provocările societale, OS.3.1 Susținerea și încurajarea colaborării public-privat pentru implicarea în proiecte de inovare și valorificarea rezultatelor. De asemenea, MEMOGEN este în acord și cu următoarele obiective din SNCISI 2021-2027: **OG2. Susținerea ecosistemelor de inovare asociate specializărilor inteligente (pentru domeniile sănătate și bioeconomie), respectiv OG3. Mobilizare către inovare.** Mai mult, suntem în acord și cu o serie de obiective specifice ale SNCISI, cum ar fi: **OS.3.1 Susținerea și încurajarea colaborării public-privat pentru implicarea în proiecte de inovare și valorificarea rezultatelor, OS.3.2. Dezvoltarea transferului tehnologic și de cunoștințe la nivel național pentru creșterea vizibilității rezultatelor și impactului în mediul economic, respectiv OS.4.1. Creșterea participării la programele Uniunii Europene în domeniul CDI.** Sinergii cu Orizont Europa și alte programe CDI coordonate la nivel european și internațional, respectiv **OS.1.1. Creșterea numărului de cercetători în ecosistemul de CDI din România prin formarea și atragerea tinerilor în cercetare (inclusiv cercetători din diaspora).** În plus, Programul Nucleu MEMOGEN își propune să contribuie la realizarea impactului previzionat în cadrul Agendei Strategice de Cercetare în domeniul Sănătății, pe următoarele direcții:

(1) „O viață sănătoasă într-o societate supusă schimbărilor rapide” – prin cercetări menite să contribuie la prevenirea predictivă și personalizată a unor boli netransmisibile majore, la înțelegerea cauzelor de îmbolnăvire și a factorilor care influențează sănătatea, precum și la identificarea mecanismelor de patogeneză ale tulburărilor mintale. **(2). „Gestionarea bolilor și reducerea poverii acestora”** – prin proiectele componente care au ca tematica cancerul, bolile cardiovasculare și cele neurologice și psihiatrice, inclusiv bolile neurodegenerative cu declin cognitiv. Este vizată astfel prevenirea, detecția precoce, identificarea de ținte terapeutice și tratamentul de precizie cu scopul final de a reduce morbiditatea și complicațiile pe termen lung și de a menține calitatea vieții. Înțelegerea mecanismelor patogene ale bolilor. **(3). „Acces la îngrijire medicală inovatoare, durabilă și de înaltă calitate”** – rezultatele actualului Program Nucleu, prin produsele, metodologiile și soluțiile propuse pot contribui la personalizarea serviciilor medicale și au potențialul de a optimiza abordările terapeutice actuale sau de a propune noi strategii de tratament. **(4). „Noi instrumente, tehnologii și soluții digitale pentru o societate sănătoasă”** – contribuție la realizarea dezideratelor medicinei de precizie și translatării către sistemul medical românesc a datelor moleculare pentru o utilizare eficientă. Direcțiile mai sus menționate necesită gestionarea eficientă a volumelor de date moleculare, imagistice și alte tipuri de date biologice pentru propunerea de soluții/tehnologii/metodologii inovative. Utilizarea comună a acestora – data sharing – cu partenerii din mediul public, dar și privat, prin consolidarea colaborărilor existente cu diferite instituții private interesate de cercetarea biomedicală și inițierea unor noi colaborări reprezintă elemente critice pentru reușita eforturilor de adresare a provocărilor societale din domeniul Sănătății. În plus, rezultatele generate în cadrul Programului Nucleu MEMOGEN vor permite integrarea în proiecte colaborative în cadrul unor consorții europene sau internaționale

2. Modul de derulare al programului:

2.1.Descrierea activităților (utilizând și informațiile din rapoartele de fază, Anexa nr. 10)

PN. 23.16.01.01. Rolul caveolinei-1 în amiloidoza vasculară asociată procesului de îmbătrânire (CANVAS).

Proiectul propune un studiu preclinic de tip „proof-of-concept” pentru a demonstra rolul caveolelor și caveolinei 1 (Cav1) în patogeneza amiloidozei vasculare asociată procesului de îmbătrânire. Scopul proiectului este de a identifica proteina amiloidogenă generată de deficiența de caveolină 1 (Cav1). Identificarea proteinelor amiloidogene constituie o condiție indispensabilă pentru dezvoltarea testelor diagnostice și a terapiei eficiente. Pentru aceasta, una din țintele proiectului este generarea unui model experimental *in vitro*, care implică construcția de organoizi vasculari pentru studiul mecanismelor moleculare implicate în amiloidogeneză. În egală măsură, se urmărește inițierea unei biobănci cu probe biologice de la pacienți cu amiloidoză, pentru studii ulterioare în care să fie identificate alte proteine ce pot genera amiloidoză. Rezultatele estimate sunt: un model experimental *in vitro* pentru identificarea proteinei care generează acumularea de amiloid în condițiile deficitului de Cav1 și identificarea unor biomarkeri pentru diagnosticul precoce al acestui tip de amiloidoză; o metodă de inhibiție a formării amiloidului; un model molecular al amiloidogenezei și servicii de diagnostic pentru fenotiparea amiloidozelor. Astfel, proiectul s-a propus atingerea următoarelor ținte: **(1) științifice (a)** identificarea proteinei care generează acumularea de amiloid în condițiile deficitului de Cav1 în îmbătrânire; **(b)** identificarea unor biomarkeri pentru diagnosticul amiloidozei asociate deficienței de Cav1; **(c)** identificarea unui posibil corespondent în patologia umană și **(2) tehnice: (a)** introducerea și dezvoltarea unor modele experimentale noi, bazate pe utilizarea organoizilor vasculari, pentru analiza procesele moleculare și celulare care stau la baza patologiilor umane degenerative și pentru minimizarea utilizării animalelor de laborator; **(b)** introducerea și dezvoltarea tehnicilor de manipulare genetică CRISPR/Cas, care extind aria de investigare a proceselor celulare și deschid oportunitatea identificării unor soluții terapeutice țintite și adaptate la nivel individual, în amiloidoze; **(c)** dezvoltarea și perfecționarea tehnicilor de analiză structurală la nivel molecular pentru înțelegerea mecanismelor de formare a amiloidului.

În anul 2024 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2A: Realizarea unui model *in vitro* pentru Cav1 KO [activități: **2.1.A.** Recoltarea de celule de la șoarecii Cav1KO și generarea organoizilor vasculari; **2.2.A.** Caracterizarea fenotipică a organoizilor vasculari Cav1KO; **2.3.A.** Caracterizarea genotipică a organoizilor vasculari Cav1KO; **2.7.A.** Raport de fază] a avut în vedere realizarea unui model experimental de onținere a organoizilor vasculari. Indicatorii atinși au fost: **(a)** studiul asupra organizării celulare în condiții de cultură tridimensională; **(b)** un model experimental de obținere organoizi vasculari; **(c)** redactarea raportului intermediar de fază.

Faza 2B: Realizarea unui model *in vitro* pentru Cav1 KO [activități: **2.4.B.** Testarea unui model de generare a organoizilor renali; **2.5.B.** Testarea editării genice pentru inserția Cav1 (construcția sistemului de editare); **2.6.B.** Diseminare; **2.7.B.** Raport de fază] a presupus: **(a)** realizarea unui model experimental de obținere a organoizilor renali; **(b)** realizarea unui model experimental de editare genică terapeutică. Indicatorii atinși au fost: **(a)** un studiu asupra interacțiunilor moleculare pentru Cav1 *in vitro*; **(b)** un model experimental de editare genică *in vitro*; **(c)** articol publicat

PN. 23.16.01.02. Sarcopenia asociată bolilor neurodegenerative: definirea bazei moleculare de interrelaționare pe axa creier-mușchi striat pentru identificarea unor factori de prognostic și ținte terapeutice

Scopul proiectului este stabilirea unui panel de biomarkeri musculari circulanți modificați în bolile neurodegenerative avansate, însoțite de pierdere musculară, cu rol în evaluarea prognosticului bolii și ca posibile ținte terapeutice. Pe baza rezultatelor obținute, se va putea elabora o strategie terapeutică inovativă în vederea ameliorării simptomelor, creșterii calității vieții și chiar prelungirii duratei de viață a acestor pacienți. Modificările apărute în fazele avansate ale bolilor neurodegenerative, ar putea fi detectate înainte de instalarea semnelor clinice, prin mijloace non-invasive în sângele pacienților. Astfel, modificările pot fi monitorizate pentru determinarea prognosticului bolii. Pentru a putea determina sursa și pentru a explora mecanismele de acțiune pe axa mușchi scheletic - creier, se vor utiliza modele experimentale “proof of concept” *in vitro* și *in vivo*. În cazul acestor afecțiuni, această abordare va permite identificarea unor molecule care ar putea fi interceptate sau suplinite în vederea întârzierii sau prevenirii dereglării mecanismelor celulare care stau la baza afectării celor două țesuturi, pe axa creier-muschi. Studiul va demonstra inter-relaționarea între cele două tipuri de țesuturi, nervos și muscular, prin molecule circulante - paneluri de miokine și miRNA-uri (micoRNA) musculare, cu impact în progresia bolilor neurodegenerative, cu accent pe boala Parkinson (BP). Studiul modificărilor epigenetice va conduce la identificarea unui panel de biomarkeri epigenetici determinanți pentru BP. Astfel prin evaluarea gradului de metilare al ADN-ului, expresia ARN-ului mesager al unor gene implicate în mecanismele epigenetice și expresia miRNA-urilor pe modele preclinice *in vitro* și *in vivo*, se vor urmări efectele interacțiunii dintre celulele neuronale și cele musculare și ale antrenamentului fizic susținut asupra progresiei manifestărilor clinice de BP (având în vedere efectul favorabil cunoscut, demonstrat prin numeroase publicații, al antrenamentului fizic asupra progresiei BP).

Astfel, obiectivele proiectului sunt: **(1)** stabilirea unui panel de biomarkeri pentru cooperarea inter-tisulară prin molecule solubile la modelul “proof of concept” *in vitro*, prin co-cultivarea de neuroni dopaminergici umani înainte și după ce li s-a indus patologia de BP prin tratare cu rotenonă, și celule musculare adulte umane/model sarcopenie indus cu ajutorul ASOs; **(2)** evaluarea efectului antrenamentului fizic moderat asupra instalării și progresiei afectării musculare la modelul animal de BP prin monitorizarea parametrilor musculari și neurologici; **(3)** stabilirea unui panel de biomarkeri circulanți la modelul “proof-of-concept” *in vivo*, pentru cooperarea inter-tisulară prin molecule solubile, ca factori de prognostic pentru progresia BP către stadiile avansate și instalarea afectării musculare; **(4)** stabilirea unui panel de biomarkeri de prognostic circulanți la pacienți cu BP cu diferite grade de afectare musculară.

În anul 2024 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2A: Obținerea unui model experimental in vivo de boala Parkinson [activități: **2.1.A.** Realizarea modelului animal indus de BP; **2.2.A.** Validarea modelului animal transgenic de BP; **2.3.A.** Evaluarea efectului efortului fizic moderat zilnic la modelul animal transgenic de BP] a avut în vedere: **(a)** optimizarea protocolului de obținere a modelului animal indus de BP cu și fără antrenament fizic; **(b)** validarea modelului animal transgenic cu fenotip de BP, cu și fără antrenament fizic. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea unui model animal de BP; **(b)** elaborarea unui model experimental de antrenament fizic pentru animalele cu BP; **(c)** elaborarea studiului / raportului de etapă.

Faza 2B: Obținerea unui model experimental in vivo de boala Parkinson [activități: **2.2.B.** Validarea modelului animal indus de BP; **2.3.B.** Evaluarea efectului efortului fizic moderat zilnic la modelul animal indus de BP; **2.4.B.** Evaluarea gradului de afectare tisulară specifică pentru BP la modelele animale; **2.5.B.** Constituirea loturilor de studiu pentru determinarea profilului de biomarkeri circulanți implicați în inter-relaționarea pe axa creier-mușchi scheletic] a presupus: **(a)** validarea fenotipului de BP la modelul animal indus. Indicatorii care au fost propuși a fi atinși în această fază de execuție au constatat în: **(a)** două articole

publicate; **(b)** comunicare la Conferința anuală a IVB; **(c)** elaborarea unei comunicări la conferința internațională; **(d)** redactarea studiului / raportului de fază și a celui anual de activitate aferent proiectului.

PN. 23.16.01.03. Triada funcțională în psoriazisul experimental murin: sistem imun – piele – intestin

Scopul proiectului constă în identificarea modificărilor patogeneice la nivelul triadei funcționale intestin - piele - sistem imun în psoriazisul experimental murin, ante- și post terapii adjuvante. Astfel triada intestin-piele-sistem imun definește un nou concept cu potențială aplicabilitate în elucidarea mecanismelor moleculare implicate în patogeneza psoriazisului și cu impact în modularea terapeutică (personalizată).

Obiectivele specifice ale proiectului sunt: **(a)** Evaluarea statusului imun celular în Ps experimental murin acut și cronic. **(b)** Investigarea proteomică a sindromului inflamator în Ps experimental (acut și cronic). **(c)** Modularea imunologică și proteomică a sindromului inflamator în Ps experimental utilizând terapii neconvenționale - tratament cu componenta proteică IgY specifică. **(d)** Modularea imunologică și proteomică a sindromului inflamator în Ps experimental utilizând terapii neconvenționale – dieta hipocalorică. **(e)** Evaluarea și caracterizarea dinamicii microbiomului (piele/intestin) murin în dezvoltarea Ps experimental. **(f)** Modularea microbiomului (piele / intestin) în Ps murin utilizând terapii neconvenționale.

Prezentul proiect își propune atingerea următoarelor ținte la finalul perioadei de implementare: **(1)** caracterizarea sindromului inflamator prin abordarea complexă clinică/histopatologică/imunologică/ proteomică a modelului experimental murin de Ps acut și cronic/transgenic, ante- și post terapii adjuvante; **(2)** caracterizarea triadei funcționale sistem imun - piele – intestin în Ps experimental ante- și post - terapii adjuvante, cu impact în diagnostic și terapeuție.

Rezultatele care urmează să fie obținute în cadrul acestui proiect se corelează cu țintele propuse: **(a)** *Model experimental murin* de Ps acut/cronic/transgenic funcțional și reproductibil, caracterizat clinic, histopatologic, imunologic și proteomic ante- și post terapii adjuvante; **(b)** *Profil standard* al populațiilor limfocitare circulante și de la nivelul organelor limfoide secundare (splină, ganglioni popliteali, plăcile Peyer de la nivel intestinal etc) în Ps murin ante- și post-terapii adjuvante; **(c)** *Profil seric* de citokine/chemokine inflamatorii în Ps experimental murin acut/cronic/transgenic, ante- și post-terapii adjuvante; **(d)** *Model teoretic*: Dinamica statusului imun celular și umoral în Ps experimental murin post-terapii; **(e)** *Profilul microbiomului* intestinal/cutanat în Ps experimental murin ante- și post-terapii; **(f)** *Soluții*: Modularea microbiomului intestinal/cutanat în Ps experimental murin post-terapii adjuvante; **(g)** *Model teoretic*: Repere funcționale ale triadei intestin-piele-sistem imun.

Aceste rezultate definitorii în caracterizarea triadei intestin-piele-sistem imun vor permite elucidarea mecanismelor moleculare implicate în patogeneza psoriazisului, cu impact în modularea terapeutică. Rezultatele vor fi diseminate după un plan conceput pe etape, iar valorificarea va consta în: **(a)** publicarea a 8 articole științifice în reviste indexate în baze de date internaționale (Q1); **(b)** realizarea de comunicări științifice prezentate la manifestări de profil naționale și internaționale; **(c)** organizarea de mese rotunde și întâlniri de lucru cu cercetători și dermatologi cu specializare în psoriazis pentru feed-back-ul clinic în vederea realizării dosarului ANMDM pentru inițierea studiului pilot; **(d)** elaborarea unei cereri de brevet privitoare la reglarea microbiomului intestinal și cutanat utilizând terapii imuno-modulatoare.

În anul 2024 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2A: Evaluarea statusului imun celular și umoral în Ps experimental murin cronic [activități:

2.1.A. Monitorizarea executării activităților planificate în condiții optime; **2.2.A.** Asigurarea resurselor financiare/materiale pentru realizarea planului de lucru; **2.3.A.** Realizarea și caracterizarea Ps experimental cronic (I); **2.4.A.** Investigarea populațiilor celulare imune din sânge periferic și organe limfoide secundare în Ps

experimental cronic; **2.5.A.** Elaborarea Raportului de fază (I)]. Activitatea derulată în cadrul acestei faze avut în vedere: **(a)** realizarea unui model experimental de Ps cronic caracterizat clinic/histopatologic/imunologic/proteomic (I); **(b)** obținerea unui profil al populațiilor celulare imune din sânge periferic și organe limfoide secundare în Ps experimental cronic. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea modelului experimental caracterizat; **(b)** obținerea unui profil celular; **(c)** reactulizarea paginii web a proiectului în acord cu cercetările efectuate; **(d)** elaborarea raportului fazei 2A.

Faza 2B: Evaluarea statusului imun celular și umoral în Ps experimental murin cronic [activități: **2.2.B.** Asigurarea resurselor financiare/materiale pentru realizarea planului de lucru; **2.3.B.** Realizarea și caracterizarea Ps experimental cronic (II); **2.6.B.** Analiza nivelului seric de citokine/chemokine inflamatorii în Ps experimental cronic; **2.7.B.** Diseminarea rezultatelor proiectului online; **2.8.B.** Diseminarea rezultatelor intermediare ale proiectului; **2.5.B.** Elaborarea Raportului de fază (2A)]. Cercetările efectuate au avut în vedere: **(a)** realizarea unui model experimental de Ps cronic caracterizat clinic/histopatologic/imunologic/proteomic (II); **(b)** obținerea unui profil de citokine/chemokine serice inflamatorii în Ps experimental cronic. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea unui profil de citokine/chemokine; **(b)** elaborarea și transmiterea spre publicare a două articole; **(c)** elaborarea a două prezentări orale/poster; **(d)** reactulizarea paginii web a proiectului; **(e)** elaborarea raportului fazei 2b.

PN. 23.16.02.01. Genele de stres ca ținte terapeutice în radioterapia și terapia fotodinamică a carcinomului de colon

Scopul științific al proiectului îl constituie identificarea unor ținte terapeutice asociate căilor de semnalizare implicate fie în rezistența la terapie (radioterapie-RT, terapie fotodinamică-PDT) a celulelor tumorale de carcinom de colon, inclusiv a celulelor stem tumorale, fie în radiosensibilitatea celulelor normale de colon. Modularea acestor ținte terapeutice poate eficientiza terapiile anti-canceroase bazate pe stres oxidativ menționate mai sus sau poate proteja celulele normale pe parcursul acestor terapii. Proiectul se bazează pe rezultatele obținute anterior în cadrul Laboratorului Radiobiologie prin care au fost identificate modificări dinamice de expresie a genelor de stres induse in vitro de radiația nucleară sau de PDT la nivelul celulelor tumorale sau normale. Studiile moleculare realizate pe un panel de 84 gene de stres, corelate cu studii funcționale privind viabilitatea și proliferarea celulară, au evidențiat tipurile de stresori care acționează în timp la nivel celular (moarte celulară prin apoptoză, necroză și autofagie, stres oxidativ, hipoxic, osmotice, genotoxice, proteotoxice și inflamatorii), ca și mecanismele reparatorii pe care celulele le dezvoltă ca răspuns la stresul indus de RT sau de PDT (Dobre et al., 2021; Manda et al., 2020). A fost identificat un panel de gene cu expresie semnificativ modificată, dar deocamdată nu este clar care dintre aceste modificări are un real impact funcțional asupra celulelor tumorale și normale. În acest context sunt necesare noi studii în model preclinic pentru a determina contribuția diverselor procese reparatorii în modificările de viabilitate și funcționalitate constatate la celulele tumorale și normale expuse la RT sau PDT. Studiile propuse vor permite selecția acelor ținte terapeutice candidate, care prezintă probabilitate crescută ca, prin modulare farmacologică țintită, să crească eficacitatea RT sau PDT, sau să protejeze celulele normale de efectele citotoxice ale acestor terapii anti-tumorale. Soluția propusă: model experimental și panel de gene/rețea de procese celulare cu potențial de modulare farmacologică în RT și PDT pentru eficientizarea acestor terapii anti-tumorale și/sau pentru protecția țesuturilor normale. Soluția va fi demonstrată în următoarele modele: **(1)** modele celulare 2D cu celule umane de carcinom de colon, care au fost utilizate în studiile preliminare realizate de noi, **(2)** culturi 3D de tumorisfere și organoizi umani de colon care conțin mai multe tipuri de celule relevante pentru tumoră (celule tumorale, stem tumorale și fibroblaști în cazul tumorisferelor) și țesutul normal echivalent. Culturile 3D vor fi nou implementate prin prezentul proiect în studiile radiobiologice cu scopul de a crește relevanța acestora pentru

tumorile umane reale și pentru evitarea, pe cât posibil, a studiilor în model animal de tumori transplantabile, a căror relevanță pentru patologia umană este limitată. Soluția propusă va reprezenta un progres în studiile preclinice de radiobiologie pentru: **(1)** investigarea unor strategii terapeutice inovatoare cu potențial de dezvoltare în România, cum ar fi hadronoterapia și radioterapia FLASH cu radiații nucleare fotonice sau particule unice care vor fi generate cu ajutorul laserului de mare putere de la Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics (ELI-NP); **(2)** studiul impactului biologic al co-expunerii celulelor umane normale la radiație ionizantă nucleară și UV datorită schimbărilor climatice, poluării și emisiilor antropogenice (consortțiul BIOSPHERE); **(3)** investigarea potențialelor efecte nocive ale unor componente ale radiației cosmice galactice generate în laborator la GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (Darmstadt, Germania) în cadrul proiectelor de cercetare AO-IBPER Ideas, finanțate de Agenția Spațială Europeană.

Astfel, prezentul proiect își propune ca **obiective științifice**: **(1)** identificarea unor gene critic implicate în procesele reparatoare dezvoltate de celulele tumorale expuse la RT sau la PDT, și demonstrarea rolului lor în rezistența acestor celule la terapie; **(2)** țintirea terapeutică a proceselor reparatoare pentru modularea sensibilității celulelor tumorale la RT și PDT, sau pentru protejarea celulelor normale de agresiunea radiațiilor ionizante; **(3)** îmbunătățirea metodelor de investigație in vitro a interacției dintre celulele tumorale sau normale cu RT sau PDT prin utilizarea modelelor celulare 3D de tumorisfere și organoizi umani; **(4)** Decelarea prin studii in silico a caracteristicilor particulare ale modelelor celulare 3D care sunt relevante pentru tumorile umane; iar ca **obiective de dezvoltare instituțională**: **(5)** implementarea în institut a unor noi abordări conceptuale și metodologice pentru investigarea preclinică a terapilor anti-tumorale bazate pe stres oxidativ; **(6)** achiziții de echipamente pentru cercetarea în domeniul radiobiologiei; **(7)** instruirea teoretică și practică a tinerilor cercetători într-un domeniu biomedical de mare actualitate și importanță pentru sănătate; **(8)** creșterea vizibilității internaționale a Laboratorului Radiobiologie prin publicații și comunicări științifice în domeniul RT, PDT și al radio-toxicologiei; **(9)** pregătirea viitoarelor experimente care se vor realiza la ELI-NP în cadrul programului european ELI Call for Users pentru investigații în domeniul RT; **(10)** obținerea de rezultate experimentale relevante pentru participarea în proiecte internaționale în domeniul radioprotecției, terapiei cancerului și astrobiologiei; **(11)** întărirea colaborărilor existente și dezvoltarea de noi parteneriate internaționale în domeniile vizate de proiect.

În anul 2024 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2A: Validarea funcțională în model animal a genelor de stres relevante pentru RT sau PDT [activități: **2.1.A. Validarea funcțională în model animal a genelor de stres relevante pentru PDT.**] a avut în vedere: **(a)** evidențierea parametrilor PDT (concentrație PS, irandianță și doză) care să permită detectarea proceselor reparatorii în modele celulare 2D și în model animal ca urmare a expunerii la PDT și **(b)** evidențierea genelor de stres cu impact funcțional asupra dezvoltării in vivo a tumorilor umane experimentale expuse in vitro la PDT și transplantate la șoareci imunosupresați. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** identificarea genelor de stres cu impact funcțional asupra dezvoltării in vivo a tumorilor umane experimentale expuse in vitro la PDT și transplantate la șoareci imunosupresați; **(b)** elaborarea unui model experimental; **(c)** elaborarea unui model animal; **(d)** elaborarea unei proceduri de lucru; **(e)** biobancă actualizată.

Faza 2B: Validarea funcțională în model animal a genelor de stres relevante pentru RT sau PDT [activități **2.2.B. Validarea funcțională în model animal a genelor de stres relevante pentru RT**] a avut în vedere evidențierea **(a)** evidențierea parametrilor iradierii gamma care să permită detectarea proceselor reparatorii în modele celulare 2D și în model animal ca urmare a expunerii la RT; **(b)** evidențierea genelor de stres cu impact funcțional asupra dezvoltării in vivo a tumorilor umane experimentale expuse in vitro la RT și transplantate la șoareci imunosupresați. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** identificarea genelor de stres cu impact funcțional

asupra dezvoltării *in vivo* a tumorilor umane experimentale expuse *in vitro* la RT și transplantate la șoareci imunosupresați; **(b)** elaborarea unui model animal; **(c)** elaborarea unei proceduri de lucru; **(d)** elaborarea și transmiterea spre publicare a unui articol; **(e)** elaborarea a două comunicări științifice; **(f)** biobancă actualizată.

PN. 23.16.02.02. Abordare terapeutică combinatorie bazată pe transferul adoptive de celule NK și inhibitor al TGFBR/II în melanomul metastatic

Scopul proiectului este stabilirea profilului molecular al celulelor NK pentru monitorizarea răspunsului antitumoral și identificarea unei metode inovative de imunoterapie în melanom metastatic, având în vedere tendințele actuale ale medicinei de precizie în stadiile avansate de cancer. Sistemele experimentale vor implica tehnologii actuale de investigare a modificărilor fenotipice și funcționale ale celulelor NK, precum și tehnologii care permit evaluarea biodistribuției celulelor NK transferate și monitorizarea tratamentului. *Modificări fenotipice:* Expresia unui panel larg de markeri de suprafață vor fi evaluați pentru elaborare unui profil molecular al celulelor NK pentru monitorizarea răspunsului antitumoral. Se va evalua prin citometrie în flux expresia pe suprafața celulelor NK a unor receptori activatori, receptori pentru citokine, markeri de maturare, markeri de metabolism ai celulelor NK, molecule de adeziune. *Funcționalitate celulară:* Se va evalua prin citometrie în flux și prin tehnici de multiplexare proteică (protein microarray, ELISA) producția de IFN γ și mediatori citolitici (perforină, granzime), expresia unor citokine cu rol în procesul tumoral și al căror nivel de expresie poate fi corelat cu eficiența terapiei propuse. *Biodistribuția și persistența celulelor NK* transferate la animalele purtătoare de tumori vor fi investigate prin citometrie în flux, microscopie de fluorescență și imunohistochimie. Evoluția și monitorizarea tratamentului animalelor purtătoare de tumori se vor realiza pentru evaluarea eficienței protocolului terapeutic propus. Monitorizarea tratamentului se va realiza prin tomografie prin rezonanță magnetică nucleară (RMN / PET RMN). Rezultatele preconizate a fi obținute vor fi cu impact pe termen lung după cum urmează: **(a)** obținerea de celule NK cu activitate citotoxică crescută; **(b)** identificarea unor posibili markeri moleculari pe celule NK pentru monitorizarea răspunsului antitumoral; **(c)** identificarea și evaluarea unei scheme terapeutice optime de transfer adoptiv de celule NK în melanomul metastatic; **(d)** identificarea și evaluarea unor doze optime de TGFBR/II pentru administrarea preclinică ca tratament în melanomul metastatic; **(e)** validarea unei posibile soluții terapeutice pentru melanomul metastatic bazată pe transfer adoptiv de celule NK și inhibitor al TGFBR/II.

Derularea proiectului va permite atingerea următoarelor **obiective științifice:** **(1) generarea de celule NK activate cu citokine.** Proiectul își propune să depășească limitările legate de terapia adoptivă a celulelor NK pentru tratamentul cancerului prin utilizarea unui inhibitor al TGFBR/II. Activarea cu citokinelor a celule NK va permite îmbunătățirea activității lor antitumorale. În plus, protocolul de generare a celulelor NK pre-activate cu citokine a fost deja utilizat cu succes într-un studiu anterior al echipei noastre și, în scopul prezentului proiect, vor fi necesari pași minimi de optimizare; **(2) validare in vitro a activității crescute antitumorale a celulelor NK activate cu citokine și a tratamentului cu inhibitor al TGFBR/II.** Posibilitatea utilizării ca metodă terapeutică a celulelor NK activate cu citokine și a unui inhibitor al TGFBR/II vor fi validate *in vitro* folosind celule tumorale ca ținte. De obicei, celulele NK sunt epuizate funcțional în micromediul tumoral, blocarea receptorului pentru TGF- β (TGFBR/II) va permite celulelor NK să își exercite activitatea citotoxică, iar stimularea cu citokine face ca celulele NK să dobândească proprietăți asemănătoare memoriei (activarea, persistența durabilă, infiltrarea tumorală). Aceste metode permit armarea celulelor NK cu noi proprietăți pentru a viza în mod specific celulele tumorale; **(3) validare in vivo a activității crescute antitumorale a celulelor NK activate cu citokine și a tratamentului cu inhibitor al TGFBR/II** ca un potențial candidat pentru terapia cancerului utilizând modele murine de melanom După validarea *in vitro*, celulele NK activate cu citokine și inhibitorul pentru TGFBR/II vor fi utilizați pentru validarea preliminară a activității lor antitumorale folosind

modele animale pentru melanom metastatic. Se va folosi un model de melanom de șoarece. Acest lucru va permite creionarea unei posibile soluții de îmbunătățire a imunoterapiei bazată pe celule NK pentru cancer, care poate fi transpusă cu ușurință în studii preclinice mai detaliate ale cancerului, respectiv **obiective de dezvoltare instituțională:** (1) implementarea unor metodologii și abordări terapeutice noi bazate pe transferul adoptiv de celule NK în melanomul metastatic; (2) creșterea vizibilității internaționale prin publicații și comunicări științifice în domeniul imunoterapiei în cancer; (3) dezvoltarea carierei științifice a membrilor echipei prin generarea de rezultate originale în domeniul de vârf abordat în proiect; (4) instruirea tinerilor cercetători prin participare activă la un proiect de înalt nivel științific și tehnologic; (5) stabilirea de noi parteneriate și consolidarea colaborărilor existente în domeniul tematicii proiectului.

În anul 2024 a fost derulată o singură fază de execuție care a presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2 (fază unică). Evaluarea funcționalității celulelor NK activate cu cytokine și a tratamentului cu inhibitor al TGFBR/II în sisteme experimentale cu linii tumorale standardizate [activități: 2.1. Evaluare fenotipică a celulelor NK în cultură prin citometrie în flux; 2.2. Evaluare funcțională a celulelor NK în cultură] a urmărit: (a) identificarea unor posibili markeri moleculari pe celule NK pentru monitorizarea răspunsului antitumoral; (b) elaborarea unei metode de evaluare a activității citotoxice a celulelor NK în sisteme experimentale cu linii tumorale standardizate. Indicatorii realizați se referă la: (a) elaborarea metodei; (b) elaborarea unui articol; (c) elaborarea a două comunicări științifice; (d) întocmirea studiului / raportului de fază respectiv a raportului anual de activitate al proiectului

PN. 23.16.02.03. Abordări moleculare în modele 3D (sferoizi tumorali) editate genic prin metoda CRISPR/Cas9 în dezvoltarea de soluții pentru medicina personalizată în cancer

Proiectul are ca scop dezvoltarea de modele experimentale tumorale 3D in vitro (sferoizi tumorali multicelulari), pornind de la celule editate genic pentru gene cu impact în reprogramarea metabolică (IDH1, CD36), ca abordare inovatoare în screeningul rezistenței la chimioterapie. Aceste modele experimentale de sferoizi editați genic prin CRISPR/Cas9 vor fi utilizate pentru demonstrarea fezabilității sistemului propus. Ulterior, pe baza modelelor funcționale nou create se va realiza validarea în condiții de laborator a sferoizilor editați genic, respectiv investigarea răspunsului la tratament, fiind identificate posibile cauze de rezistență la chimioterapie sau de evoluție nefavorabilă a bolii, în vederea adaptării strategiei terapeutice la caracteristicile individuale. În final, toate componentele sistemului nou creat vor fi asamblate și transferate prin Centrul de Transfer Tehnologic (CTT) al INCĐ Victor Babeș, către posibili parteneri: agenți economici, alte institute de cercetare sau instituții publice - spitale. Proiectul are o abordare inovatoare privind soluționarea unor provocări societale, respectiv generarea unor instrumente noi de identificare a tumorilor cu rezistență la tratamentul chimioterapic și avansarea în domeniul medicinei personalizate. În acest sens, soluția propusă este demonstrată prin atingerea următoarelor obiective și ținte: (1) generarea de modele experimentale tumorale 3D in vitro / sferoizi multicelulari din linii celulare standardizate (celule tumorale și celule suport), în vederea eficientizării și personalizării terapiei antitumorale; (2) editarea genică a celulelor tumorale de cancer mamar (CD36) și glioblastom (IDH1) prin tehnologia CRISPR/Cas9, în vederea obținerii de sferoizi editați genic, ținându-se cauza îmbolnăvirii / factori care influențează sănătatea; verificarea și confirmarea editării; (3) evaluare funcțională a celulelor editate genic și a sferoizilor obținuți cu aceste celule versus control (wild type), prin metodologii proteomice și bioimagistice; (4) validarea modelelor de sferoizi multicelulari tumorali, editați genic versus control (wild type), în terapia celor două tipuri de cancer; identificarea unor mecanisme noi de rezistență la terapie prin analiza diferențelor apărute în urma tratamentului chimioterapic, între sferoizii tumorali editați genic și cei needitați; (5) oferirea de noi servicii către instituții publice, agenții economici interesați (vezi

scrisori de susținere). Implementarea proiectului va conduce la atingerea următoarelor obiective științifice specifice: **(1)** generarea de modele experimentale tumorale 3D *in vitro* / sferoizi multicelulari din linii celulare standardizate (celule tumorale și celule suport), în vederea eficientizării și personalizării terapiei antitumorale; **(2)** editarea genică a celulelor tumorale de cancer mamar (CD36) și glioblastom (IDH1) prin tehnologia CRISPR/Cas9, în vederea obținerii de sferoizi editați genic, ținându-se cauza îmbolnăvirii / factori care influențează sănătatea; verificarea și confirmarea editării; **(3)** evaluare funcțională a celulelor editate genic și a sferoizilor obținuți cu aceste celule versus control (wild type), prin metodologii proteomice și bioimagistice; **(4)** validarea modelelor de sferoizi multicelulari tumorali, editați genic versus control (wild type), în terapia celor două tipuri de cancer; identificarea unor mecanisme noi de rezistență la terapie prin analiza diferențelor apărute în urma tratamentului chimioterapic, între sferoizii tumorali editați genic și cei needitați; **(5)** oferirea de noi servicii către instituții publice, agenții economici interesați (vezi scrisori de susținere) **(6)** creșterea masei critice de cercetători, prin crearea a două posturi vacante; **(7)** Oprirea fenomenului de brain-drain prin: menținerea tinerilor în cadrul laboratorului (vârsta medie a personalului cheie este sub 40 de ani), angajarea unui tânăr cercetător doctorand pe unul din cele 2 posturi vacante, posibilitatea unor traininguri în domeniul proiectului, care să le ofere perspective de avansare științifică și instituțională; **(8)** Creșterea vizibilității institutului prin realizare de publicații științifice ISI Activitățile de cercetare-dezvoltare din cadrul prezentei propuneri se vor concretiza prin obținerea următoarelor livrabile: **(a)** sferoizi tumorali multicelulari (co-cultura unor linii tumorale de cancer mamar-MCF7, respectiv glioblastom-U87, cu fibroblaste și/sau celule endoteliale); **(b)** linii editate genic CRISPR/Cas9 pentru CD36 în cancerul mamar, respectiv IDH1 în glioblastom; **(c)** sferoizi tumorali editați genic de cancer mamar și glioblastom; **(d)** date de citotoxicitate obținute în urma tratamentului sferoizilor multicelulari editați și needitați genic cu chimioterapice folosite în schemele de tratament, dar și cu inhibitori experimentali. Prin îndeplinirea obiectivelor și țințelor mai sus propuse, proiectul contribuie la dezvoltarea și consolidarea competențelor științifice și tehnice, importante pentru dezvoltarea economică și socială, în vederea obținerii unor reacții rapide la nevoile societale, în domeniul biomedical.

În anul 2024 a fost derulată o singură fază de execuție care a presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2 (fază unică). Editarea genică prin CRISPR/Cas9, pentru gena CD36, a celulelor tumorale de cancer mamar (MCF7) și pentru gena IDH1, a celulelor de glioblastom (U87); verificarea și confirmarea editării [activități: **2.1.** Editarea genică prin CRISPR/Cas9 a celulelor tumorale de cancer mamar, pentru gena CD36; **2.2.** Editarea genică prin CRISPR/Cas9 a celulelor de glioblastom, pentru gena IDH1; **2.3.** Verificarea editării genice a celulelor tumorale prin metodele Western blot (WB)/ imunofluorescență (IF) /PCR; **2.4.** Confirmarea editării genice prin metoda de secvențiere] a urmărit: **(a)** demonstrarea fezabilității sistemelor; **(b)** obținerea unei linii celulare tumorale editate genic prin metoda CRISPR/Cas9. Indicatorii realizați se referă la: **(a)** elaborarea unui model experimental de celule tumorale editate genic; **(b)** elaborarea unei metode de editare a genei țintă CD36 / IDH1; **(c)** efectuarea a trei studii analitice/metode WB/IF/PCR pentru celulele editate genic; **(d)** elaborarea unui studiu de analiză de secvențiere pentru validarea editării genice; **(e)** asigurarea unui sprijin pentru un cercetător (training editare genică CRISPR/Cas9); **(f)** elaborarea a două articole ISI; **(g)** elaborarea a două comunicări naționale / internaționale; **(h)** întocmirea studiului / raportului de fază respectiv a raportului anual de activitate al proiectului.

PN 23.16.02.04. Rețeaua ceRNA mediată de lncRNA - țintă terapeutică în cancerul pancreatic.

Scopul proiectului este dezvoltarea unui model bazat pe rețeaua ceRNA mediată de lncRNA cu rol diagnostic, prognostic și de țintă terapeutică în cancerul pancreatic. Acest studiu va fi primul care abordează CP dintr-o perspectivă a rețelei ceRNA care implică trei elemente principale - lncRNA, mRNA și miRNA.

Folosind în principal instrumente de biologie moleculară, bioinformatică și biologie celulară studiul își propune să găsească un panel de biomarkeri aparținând rețelei ceRNA pentru identificarea unor ținte terapeutice și a unor biomarkeri prognostici și de diagnostic la pacienții cu CP. Astfel, țintele propuse se bazează pe rezultatele privitoare la profilul miRNA în PDAC obținute în laboratorul nostru (rezultate publicate sau în curs de publicare și pe baza interacțiunilor lncRNA/miRNA/mRNA identificate prin metode bioinformatic (miRWalk, LncCeRBase). Proiectul își propune identificarea de: **(1)** biomarkeri care să contribuie la stratificarea tumorală din punct de vedere al prognosticului dar și la stabilirea diagnosticului cât mai precis și în timp cât mai scurt și **(2)** biomarkeri predictivi pentru terapie și noi ținte terapeutice la pacienții cu CP. Acești biomarkeri ar putea contribui semnificativ la îmbunătățirea managementului acestor pacienți și implicit la creșterea supraviețuirii și a calității vieții lor. Ca ținte secundare pot fi enumerate: **(1)** algoritmi de diagnostic îmbunătățiți prin selecția unor subtipuri tumorale stabilite în funcție de statusul mutațional, profilul miRNA, profilul lncRNA corelat cu prognosticul, supraviețuirea și răspunsul pacienților la terapie; **(2)** protocoale terapeutice îmbunătățite ale tumorilor pancreatice prin identificarea unor noi ținte terapeutice; **(3)** metode de diagnostic molecular îmbunătățite aplicabile în Centrul de Diagnostic al Institutului; **(4)** metode noi de cercetare în biologia moleculară; **(5)** metode noi de cercetare în biologia celulară; **(6)** instruirea tinerilor cercetători implicați în proiect (doi doctoranzi și un masterand) și dezvoltarea profesională a celorlalți membri ai echipei de cercetare prin perfecționarea expertizei în tehnici de vârf din domeniul biologiei moleculare și celulare. În acord cu cele prezentate anterior **obiectivele specifice** pot fi sintetizate astfel: **(1)** identificarea unor biomarkeri de prognostic și/sau diagnostic din cadrul axei lncRNA/miRNA/mRNA în CP; **(2)** identificarea unor ținte terapeutice din cadrul axei lncRNA/miRNA/mRNA în CP iar **obiectivele secundare** astfel: **(1)** lărgirea bazei de date și creșterea numărului de probe biologice recoltate de la pacienți cu tumori pancreatice stocate într-o biobancă dedicată care a fost constituită la INCD „Victor Babeș” în cadrul Proiectului Nucleu anterior PN 19.29.01.05/2019; **(2)** creșterea vizibilității echipei și a institutului prin diseminarea rezultatelor obținute cu ajutorul publicațiilor și comunicărilor la manifestări științifice; **(3)** instruirea prin cercetare a doi doctoranzi și a unui masterand; **(4)** transferul testelor noi optimizate și validate în proiect către Centrul de Diagnostic; **(5)** stabilirea de cooperări și consolidarea celor existente în domeniul proiectului pentru dezvoltarea studiului inițiat în acest proiect și aplicarea unor proiecte comune.

În anul 2024 a fost derulată o fază de execuție care a presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 2A (fază unică). Caracterizarea histopatologică, imunohistochimică, status MSI și mutațional al tumorilor studiate. Screening pentru evaluarea expresiei a 84 miRNAs și selectarea rețelei ceRNA de interes în PanNEN [activități: **2.1** Caracterizarea histopatologica si imunohistochimica a tumorilor pancreatice neuroendocrine PanNEN; **2.2.** Screening pentru evaluarea expresiei a 84 miRNAs in tumorile pancreatice neuroendocrine PanNEN] a urmărit: **(a)** obținerea unui profil histopatologic si imunohistochimic al probelor de PanNEN studiate; **(b)** realizarea unui profil miRNA al tumorilor studiate. Indicatorii realizați se referă la: **(a)** realizarea profilului histopatologic, imunohistochimic si miRNA al probelor de PanNEN studiate; **(b)** reactualizarea bazei de date; **(c)** biobancă reactualizată; **(d)** elaborarea și transmiterea spre publicare a două articole; **(e)** întocmirea studiului / raportului de fază respectiv a raportului anual de activitate al proiectului

2.2. Proiecte contractate:

Nr. crt	Cod obiectiv	Nr. proiecte contractate	Nr. proiecte finalizate	Anul
1.	PN 23.16.01	3	--	2024
2.	PN 23.16.02.	4	--	2024
Total		7	0	2024

2.3 Situația centralizată a cheltuielilor privind programul-nucleu :

	Cheltuieli (lei)
I. Cheltuieli directe	5.239.926,72
1. Cheltuieli de personal	4.570.407,00
2. Cheltuieli materiale și servicii	669.519,72
II. Lucrări și servicii executate de terți,	264.242,97
III. Cheltuieli Indirecte: Regia (43% din Total proiect/program)	4.402.753,00
IV. Achiziții / Dotări independente (Cheltuieli de capital)	332.049,00
TOTAL (I+II+III)	10.238.971,69

3. Analiza stadiului de atingere a obiectivelor programului (descriere)

Pentru primul an de derulare a Programului Nucleu, prin finanțarea celor 7 proiecte (trei referitoare la primul obiectiv și patru referitoare la cel de-al doilea obiectiv) stadiul de realizare corespunde cu ce a fost preconizat a se atinge. Acest lucru se poate argumenta prin indicatorii de rezultat îndepliniți (studii, metode, procedee, tehnologii, lucrări publicate, etc.) care au ajuns la un nivel numeric care ne permite să afirmăm că Programul Nucleu s-a derulat sub bune auspicii. La punctul 4 al prezentului raport anual sunt indicați indicatorii realizați atât defalcați pe diferitele proiecte finanțate în program, cât și grupați pe categorii.

4. Prezentarea rezultatelor:

4.1. Stadiul de implementare al proiectelor componente

Proiect component	Tipul rezultatului estimat	Stadiul realizării proiectului
1	2	3
PN. 23.16.01.01. Rolul caveolinei-1 în amiloidoza vasculară asociată procesului de îmbătrânire (CANVAS)	Studii: 2 Lucrări: 5 Comunicări: 6 Metode: 1 Baze de date: 1 Teze de doctorat: 1 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 2 (2 internațional)	In derulare
PN. 23.16.01.02. Sarcopenia asociată bolilor neurodegenerative: definirea bazei moleculare de interrelaționare pe axa creier-mușchi striat pentru identificarea unor factori de prognostic și ținte terapeutice	Studii: 2 Lucrări: 3 Comunicări: 4 Procedee: 2 Metode: 2 Baze de date: 1 Teze de doctorat: 1 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 1 (național)	In derulare
PN. 23.16.01.03. Triada funcțională în psoriazisul experimental murin: sistem imun – piele - intestin	Studii: 2 Lucrări: 4 Comunicări: 7 Modele: 1 Scheme: 2 Teze de doctorat: 2	In derulare
PN. 23.16.02.01. Genele de stres ca ținte terapeutice în radioterapia și terapia fotodinamică a carcinomului de colon	Studii: 2 Lucrări: 1 Comunicări: 5 Metode: 2 Baze de date: 2 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 1 (național)	In derulare

1	2	3
PN. 23.16.02.02 Abordare terapeutică combinatorie bazată pe transferul adoptive de celule NK și inhibitor al TGFBR/II în melanomul metastatic	Studii: 1 Lucrări: 1 Comunicări: 5 Metode: 3 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 1 (național)	In derulare
PN. 23.16.02.03. Abordări moleculare în modele 3D (sferoizi tumorali) editate genic prin metoda CRISPR/Cas9 în dezvoltarea de soluții pentru medicina personalizată în cancer	Studii: 2 Lucrări: 3 Comunicări: 7 Metode: 4 Specializări / cursuri: 2 Teză de licență: 1 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 5 (2 (internațional + 3 național)	In derulare
PN. 23.16.02.04. Rețeaua ceRNA mediată de lncRNA - țintă terapeutică în cancerul pancreatic	Studii: 1 Lucrări: 1 Comunicări: 1 Metode: 2 Baze de date: 1 Teze de doctorat: 2	In derulare

4.2. Lucrări științifice, cărți, studii relevante, strategii, teze de doctorat, aplicații informatice, planuri, scheme, baze de date, colecții relevante și alte asemenea

Tip	Nr. Total
Lucrări științifice	18
Cărți/capitole carte	--
Comunicări științifice	36
Studii relevante la nivel național/domeniului	11
Strategii elaborate/ actualizate	--
Teze de doctorat	6
Produse informatice	--
Modele	1 (1 ¹)
Tehnologii	--
Planuri	--
Scheme	2 (2 ²)
Baze de date	2 (1 ³ + 1 ⁴)
Colecții relevante	--
Altele asemenea (se vor specifica	2 (2 ⁵)

¹ **PN 23.16.01.03:** Model experimental murin optimizat de dermatita psoriatică cronică indusă cu imiquimod, reproductibil, caracterizat clinic, imunologic și proteomic

² **PN 23.16.01.03:** (1) Schema de interrelaționare imunitate naturală și adaptativă prin factori celulari și umorali, în patogenizarea psoriazisului experimental cronic; (2) Schema a modelului experimental de inducere psoriazis cronic murin cu imiquimod, administrare orală de IgY, monitorizare vindecare și colectare probe biologice pentru analize populații/subpopulații celulare și factori umorali solubili, pentru etapele viitoare ale proiectului (2025-2026)

³ **PN 23.16.02.01.:** (1) Baza de date a genelor de stres cu expresie modificată în celule umane de (adeno)carcinom din liniile HT29 și HCT116 expuse la radiație γ ; (2) Baza de date a genelor de stres cu expresie modificată în celule umane normale (linii celulare de fibroblaste, cheratinocite și monocite) expuse la protoni energetici

⁴ **PN 23.16.02.04:** Bază de date a pacienților cu cancer pancreatic înrolați în studiu

⁵ **PN 23.16.02.01:** (1) Procedeu de terapie fotodinamică la soareci de laborator; (2) Procedeu de testare a inițierii și progresiei în soareci imunosupresați a celulelor tumorale umane de colon expuse *in vitro* la radiație γ sau la terapie fotodinamică

Din care:**4.2.1. Lucrări științifice publicate în jurnale cu factor de impact ISI ne-nul**

Nr	Nume Autori	Titlul articolului	Denumire jurnal, an, volum, pagina nr.	DOI (Digital Object Identifier)	Factor de impact	Nr. citări
1	Dobre E.G., Nichita L., Popp C., Zurac S., Neagu M	Assessment of RAS-RAF-MAPK Pathway Mutation Status in Healthy Skin, Benign Nevi, and Cutaneous Melanomas: Pilot Study Using Droplet Digital PCR	International Journal of Molecular Sciences 25(4):2308, 2024	DOI:10.3390/ijms25042308	5-Year Impact Factor: 5.6 (2023)	1
2	Burloiu, A.M.; Mihai, D.P.; Manda, G.; Lupuliasa, D.; Neagoe, I.V.; Socoteanu, R.P.; Surcel, M.; Anghelache, L.-I.; Olariu, L.; Gîrd, C.E., Rica Boscencu	In Silico and In Vitro Studies on an Asymmetrical Porphyrin Derivative with Therapeutic Potential in Skin Disorders	Pharmaceuticals 2024, 17, 688	https://doi.org/10.3390/ph17060688	4.3	2
3	G. Isvoranu, M Chiritoiu-Butnaru	Therapeutic potential of interleukin-21 in cancer	Front Immunol, 2024, 4:15:1369743	doi:10.3389/fimmu.2024.1369743	5.7	1
4	Popescu BO, Batzu L, Ruiz PJG, Tulbă D, Moro E, Santens P	Neuroplasticity in Parkinson's disease	J Neural Transm (Vienna). 2024 Nov;131(11):1329-1339	10.1007/s00702-024-02813-y.	3.2	0
5	Lucian Albuлесcu, Alexandru Suciu, Mihaela Neagu, Cristiana Tanase, Sevinci Pop	Differential biological effects of Trifolium pratense extracts - <i>in vitro</i> studies on breast cancer models	Antioxidants, in press		6.7	0
6	Octavian Costin Ioghen, Gisela Găina, Ioana Lambrescu, Emilia Manole, Sevinci Pop, Teodora Maria Niculescu, Oana Mosoia, Laura Cristina Ceafalan, Bogdan Ovidiu Popescu	Bacterial products initiation of alpha-synuclein pathology - an <i>in vitro</i> study	Scientific Reports, in press		3.8	0
7	SM Papuc, A Glangher, A Erbescu, O Tarta Arsene, A Arghir, M Budisteanu	A rare cause of epileptic encephalopathy: case report of a novel patient with PEHO-like phenotype and CCDC88A gene pathogenic variants	Italian Journal of Pediatrics 2024; 50(1):193.	doi: 10.1186/s13052-024-01766-y.	IF: 3,2	0
8	SM Papuc, A Erbescu, A Arghir, M Budisteanu et al	Review of structural neuroimaging and genetic findings in autism spectrum disorder – a clinical perspective	Reviews in the Neurosciences 2024	DOI 10.1515/revneuro-2024-0106,	IF: 3,4	0
9	L Albuлесcu, A Suciu, M Neagu, C Tanase, S Pop	Differential biological effects of Trifolium pratense extracts - <i>in vitro</i> studies on breast cancer models	Antioxidants 2024	Acceptat spre publicare 18.11.2024	IF: 6	0
10	RC Poenaru, E Milanese, AM Niculae, AM Dobre, C Vladut, M Ciocîrlan, DV Balaban, V Herlea, M Dobre, ME Hinescu	Dysregulation of genes involved in the long-chain fatty acid transport in pancreatic ductal adenocarcinoma	World J Gastrointest Oncol 2025 January 15; 17(1): 0-0 (in press)	DOI: 10.4251/wjg.o.v17.i1.0000	2,5	0

Nr	Nume Autori	Titlul articolului	Denumire jurnal, an, volum, pagina nr.	DOI (Digital Object Identifier)	Factor de impact	Nr. citări
11	Manole CG, Voiculescu VM, Soare C, Ceafalan LC, Gherghiceanu M, Hinescu ME.	Skin Telocytes Could Fundament the Cellular Mechanisms of Wound Healing in Platelet-Rich Plasma Administration.	Cells. 2024 Aug 8;13(16):1321.	10.3390/cells13161321.	5,2 Q2	
12	Nedelcu R, Dobre A, Turcu G, Andrei R, Balasescu E, Pantelimon F, David-Niculescu M, Dobritoiu A, Radu R, Zaharia GR, Hulea I, Brinzea A, Manea L, Gherghiceanu M, Ion D.	Grover's Disease Association with Cutaneous Keratinocyte Cancers: More than a Coincidence?	Int J Mol Sci. 2024 Sep 8;25(17):9713.	10.3390/ijms25179713	4,9 Q1	
13	Obrîscă B, Mocanu V, Jurubiță R, Vrabie A, Berechet A, Lujinschi Ș, Sorohan B, Andronesi A, Achim C, Lupușoru G, Micu G, Caceaune N, Gherghiceanu M, Ismail G	Histological reappraisal of IgA nephropathy: the role of glomerular pattern of injury and mesangial complement deposition.	BMC Nephrol. 2024 Apr 24;25(1):145	10.1186/s12882-024-03577-z	2,2 Q2	
14	Balta C, Herman H, Ciceu A, Lepre CC, Mladin B, Rosu M, Oatis D, Russo M, Peteu VE, Gherghiceanu M, Fenyvesi F, Cotoraci C, Trotta MC, D'Amico M, Hermenean A.	Chrysin-loaded calixarene-cyclodextrin ternary drug delivery system inhibits TGF-β and galectin-1 mediated pathways in diabetic liver fibrosis.	Biochem Pharmacol. 2024 Nov;229:116474	10.1016/j.bcp.2024.116474	5,3 Q1	
15	Ghiordanescu IM, Ciocănea-Teodorescu I, Molinari N, Jelen A, Al-Ali O, Schrijvers R, Demoly P, Chiriac AM.	Comparative Performance of 4 Penicillin-Allergy Prediction Strategies in a Large Cohort.	J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Nov;12(11):2985-2993.	10.1016/j.jaip.2024.07.012	8,2 Q1	

4.2.2. Lucrări publicate în publicații indexate în alte baze de date internaționale:

Nr.	Nume Autori	Titlul articolului	Denumire jurnal, an, volum, pagina nr.
1	Mihaela Surcel, Adriana Munteanu, Carolina Constantin, Monica Neagu, 2024	Intercommunicating avenues – cytokine networks in psoriasis	Journal of Cell Identity, 3(1), 1-20, DOI: 10.47570/joci.2024.006.
2	Monica Neagu, Carolina Constantin	CAR-T Cells -Main Steps for Obtaining a Proper "Live Drug" Adoptive Therapy	South East European Journal of Immunology, 2024, 7(1):13-20, DOI:10.3889/seejim.2024.6063
3	Dobre E.G., Caruntu A., Munteanu A.N., Surcel M., Constantin C., Caruntu C., Scheau C., Neagu M.,	Investigating EGFR, BRAF, and RAS mutations in oral and cutaneous squamous cell neoplasms: a preliminary report on Romanian patients	Romanian Journal of Military Medicine. DOI: 10.55453/rjmm.2024.127.5.2

4.2.3. Cărți/capitole carte:

Nr.	Denumire carte	Capitol (Titlu, pagini)	An apariție	Editură	ISBN/ISSN
1	--	--	--	--	--

4.2.4. Lucrări științifice comunicate la manifestări științifice (conferințe, seminarii, workshops etc):

Nr. crt.	Nume Autori	Titlul comunicării	Manifestarea științifică (denumire, dateși loc desfasurare)	An desfășurare
1	2	3	4	5
1	Mihaela Surcel, Adriana Munteanu, Gheorghita Isvoranu, Georgiana Dobre, Elena Codrici, Ionela Daniela Popescu, Alef Ibram, Carolina Constantin, Monica Neagu	Alteration of immune parameters in experimental psoriasis	International Pathology Conference of the „Victor Babeș” Institute, 7-8 November, Bucharest	2024
2	Adriana Narcisa Munteanu, Mihaela Surcel, Carolina Constantin, Monica Neagu	Immunological investigation of functional immunodeficiencies with respiratory manifestations	International Pathology Conference of the „Victor Babeș” Institute, 7-8 November, Bucharest	2024
3	Carolina Constantin, Mihaela Surcel, Adriana Narcisa Munteanu, Gheorghita Isvoranu, Neagu Teodora Monica	Pro-inflammatory cytokine/chemokines pattern in obesity induced experimental psoriasis	7th European Congress of Immunology, 1-4 Sept 2024, Dublin	2024
4	Georgiana Dobre, Munteanu AN, Mihaela Surcel, Carolina Constantin, Monica Neagu	Identificarea IL-8 și TIMP2 ca biomarkeri ai progresiei tumorale și infiltrării imune în carcinoamele scuamoase cutanate (CSC)	A XVII-a Ediție a Congresului Național de Citometrie, 16-17 Mai 2024, București	2024
5	Mihaela Surcel, Adriana Munteanu, Gheorghita Isvoranu, Elena Georgiana Dobre, Carolina Constantin, Monica Neagu	Dinamica parametrilor imuni în psoriazisul murin experimental	Primăvara Dermatologică Ieșeană –Dermatologia la Interfața cu alte Specialități, PDI 2024, 16-19 aprilie 2024, Iași	2024
6	Adriana Munteanu, Mihaela Surcel, Gheorghita Isvoranu, Carolina Constantin, Monica Neagu	Fenotipul celulelor NK în psoriazisul experimental	Primăvara Dermatologică Ieșeană –Dermatologia la Interfața cu alte Specialități, PDI 2024, 16-19 aprilie 2024, Iași	2024
7	Mihaela Surcel, Adriana Munteanu, Gheorghita Isvoranu, Diana Antonia Costea, Elena Georgiana Dobre, Carolina Constantin, Monica Neagu	Modelul experimental de dermatită psoriaziformă este caracterizat de dereglări majore ale subpopulațiilor limfocitare	Al 8-lea Simpozion Național cu participare internațională ARSAL, 29 martie 2024, București	2024
8	Gina Manda, Ionela Victoria Neagoe, Dobre Maria, Elena Milanese, Laurentiu-Iliuta Anghelache, Elena Mihaela Dragnea, Rica Boscencu	Photodynamic Therapy and the Stress Response of Tumor Cells	Al 8-lea Simpozion Internațional de Oncologie Translațională Personalizată de Combatere a Cancerului (STOP Cancer)	2024 (8-11.05)
9	Elena Mihaela Dragnea, Maria Dobre, Ionela Victoria Neagoe, Ana-Maria Enciu, Cristian Postolache, Gina Manda	Radiosensitization of tumor cells by modulating the transcription factor NRF2	International Pathology Conference of "Victor Babeș" Institute, București	2024 (7-8.11)
10	Gina Manda	Introduction in Radiobiology	International Pathology Conference of "Victor Babeș" Institute, București	2024 (7-8.11)
11	Gina Manda, Maria Dobre, Elena Mihaela Dragnea, Ionela-Victoria Neagoe, Ulrich Giessen, Amer Al-Qaaod, Faton Krasniqi, and Alexandros Georgakilas	Stress genes in normal cells co-exposed to energetic protons and UVB	International Pathology Conference of "Victor Babeș" Institute, București	2024 (7-8.11)

1	2	3	4	5
12	Iliuță Laurențiu Anghelache, Ionela Victoria Neagoe, Rica Boscencu, Gina Manda	Harnessing the abscopal effect of PDT by generating a whole cell vaccine	International Pathology Conference of "Victor Babeș" Institute, București	2024 (7-8.11)
13	Gheorghița Isvoranu	Animal research saves lives	Al VIII-lea Simpozion Național ARSAL 2024, 29 martie 2024, București	2024
14	G Isvoranu, M Surcel, A Munteanu, C Constantin, M Neagu, M Chirițoiu-Butnaru	Effects of high fat diet on immune cells in tumor-bearing mice	Al VIII-lea Simpozion Național ARSAL 2024, 29 martie 2024, București	2024
15	M Chiritoiu-Butnaru, G Chiritoiu, M Surcel, G Isvoranu	Immunological evaluation of fat diet-induced alterations in Grasp55-/- mice	Al VIII-lea Simpozion Național ARSAL 2024, 29 martie 2024, București	2024
16	G Isvoranu, AE Mândrilă, M Surcel, AN Munteanu, M Chirițoiu-Butnaru	Inhibiting TGF- β signaling restores the function of cytokine-activated Natural Killer cells	The Annual International Conference of the RSBMB 2024, 25-27 septembrie 2024, București	2024
17	G Isvoranu, M Surcel, AN Munteanu, AM Enciu, E Codrici, G Chirițoiu, C Munteanu, AE Mândrilă, M Chirițoiu-Butnaru	Targeting TGF- β signaling to reinforce the therapeutic potential of cytokine-activated Natural Killer cells as immunotherapy in cancer	International Pathology Conference of the Victor Babeș Institute Bucharest, 7-8 noiembrie 2024, București	2024
18	G Isvoranu, AM Enciu, E Codrici, M Surcel, G Chirițoiu, M Chirițoiu-Butnaru	Transforming growth factor beta impacts Natural Killer cell functionality	Conferința științifică anuală a Institutului „Cantacuzino”, 21-22 noiembrie 2024, București	2024
19	Octavian Ioghen	The effect of bacterial products on α -synuclein expression - an in vitro study modelling Parkinson's disease initiation	International Pathology Conference Of The „Victor Babeș” Institute Bucharest	2024
20	Laura Ceafalan	Sarcopenia in neurodegenerative diseases: defining the molecular basis of inter tissue cross-talk on the brain-muscle axis	International Pathology Conference Of The „Victor Babeș” Institute Bucharest	2024
21	Bogdan Ovidiu Popescu	Sarcopenia in Parkinson's disease	International Pathology Conference Of The „Victor Babeș” Institute Bucharest	2024
22	Emilia Manole	Role of physical activity in Parkinson's disease	International Pathology Conference Of The „Victor Babeș” Institute Bucharest	2024
23	AM Enciu, E Codrici, ID Popescu, M Dudău, ET Fertig, M Savoia, PM Rădoi, C Tanase	Various patient-derived Glioblastoma 3D tumor models and their downstream application opportunities	IMMUNO-model Second Annual Conference: From Pre-clinical Models to the Search for Biomarkers in Immuno-Oncology; 14 th - 15 th May, 2024; Bratislava, Slovakia	2024
24	AM Enciu, E Codrici, ID Popescu, M Dudău, PM Rădoi, C Tanase, ME Hinescu	3D tumor organoid models from patient-derived glioblastoma tissue / Dezvoltare modele tumorale 3D (organoizi) din țesut de glioblastom derivat de la pacienți	Simpozion Academician Nicolae Cajal, 28-29 martie 2024,	2024
25	M Dudău, E Codrici, ID Popescu, A Erbescu, A Arghir, SM Papuc, C Tanase, AM Enciu	CD36 editing of low malignancy breast cancer cells decreases cell proliferation and cell motility	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 7-8 November 2024, Bucharest	2024

1	2	3	4	5
26	E Codrici, ID Popescu, M Dudău, ET Fertig, M Savoia, PM Rădoi, C Tanase AM Enciu	Protocol for patient-derived glioblastoma organoids generation: current applications and future directions	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 7-8 November 2024, Bucharest	2024
27	C Tanase, S Lițescu, E Codrici, ID Popescu, M Dudău, ET Fertig, L Anghelache, S Pop, AM Enciu	In vitro characterisation of phytosomes as carriers for bioactive compounds obtained from Hippophae rhamnoides berries	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 7-8 November 2024, Bucharest	2024
28	Enciu AM, E Codrici, ID Popescu, M Dudău, ET Fertig, M Savoia, PM Rădoi, C Tanase	Organoizi în cancer	Al 8-lea Simpozion de Oncologie Translațională Personalizată de Combatere a Cancerului, 8-11 mai 2024	2024
29	Tanase C, Enciu AM, E Codrici, ID Popescu, M Dudău, et al	Compusi naturali bioactivi în cancer: combinații vs agenți individuali	Al 8-lea Simpozion de Oncologie Translațională Personalizată de Combatere a Cancerului, 8-11 mai 2024	2024
30	AM Dobre, RC Poenaru, M Dobre, E Milanesi	Dysregulation of genes involved in the long-chain fatty acid transport in pancreatic ductal adenocarcinoma	International Medical Students' Congress of Bucharest, 4-8.12.2024, București	2024
31	Rusu EE, Jurcut R, Ciobotaru LM, Pandele GR, Zilisteanu D, Blaga A, Balanica S, Gherghiceanu M, Ismail G.	Kidney involvement aspects in women with Fabry disease from the Romanian cohort.	Nephrology Dialysis Transplantation, 2024; 39(S1): I446-I446, Meeting Abstract 2199. 61st ERA Congress, 23-26 May 2024, Stockholm	2024
32	Mihaela Gherghiceanu.	Kidney biopsy processing – technical aspects	Congresul Național de Nefrologie, 10-12 octombrie 2024, Cluj Napoca	2024
33	Mihaela Gherghiceanu.	Kidney biopsy processing for immunofluorescence and electron microscopy.	International Pathology Conference of the „Victor Babeș” Institute, 7 – 8 noiembrie 2024, București	2024
34	Iuliana Ciocănea-Teodorescu, Bogdan Obrișcă, Gener Ismail, Mihaela Gherghiceanu.	Trends of biopsy-confirmed renal diseases in Romania: a single center study spanning 27 years.	Conference of the „Victor Babeș” Institute, 7 – 8 noiembrie 2024, București	2024
35	DS.Marta, L.Dumitrescu, A.Dănău, D.Tulbă, E.Manole, M.Gherghiceanu, LC.Ceafalan, BO.Popescu	Serum and fecal calprotectin and zonulin– biomarkers in parkinson's disease	A XV-a Conferință Națională a Asociației de Medicină de Laborator din România, cu participare internațională, 15-17 mai 2024, Eforie Nord, Romania	2024
36	Vicas SI, Marta DS	In vitro antioxidant and antigenotoxic potential of viscum album l. Subsp. Album	Annual International Conference of Romanian Society of Biochemistry and Molecular Biology (RSBMB), 25-27 septembrie 2024, București, Romania	2024

4.2.5. 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	--	--
Strategie	--	--
Altele (se vor preciza)	--	--

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

Tip eveniment	Nr. apariții	Nume eveniment:
web-site	1	https://www.ivb.ro/program-nucleu-2023-2026
Emisiuni TV	--	
Emisiuni radio	--	--
Presă scrisă/electronică	--	--
Reviste	1	Journal of Cell Identity (https://www.cellidentity.org/)
Bloguri		
Podcast	--	
Altele (se vor preciza)	2	https://www.linkedin.com/company/victor-babes-national-institute-of-pathology/?originalSubdomain=ro https://www.facebook.com/incdvvb.ro/

c) contribuie la elaborare teze de doctorat

Nr	Nume prenume doctorand	Titlu teza	Anul prevăzut pentru susținerea publică
1	Adriana-Narcisa Munteanu (PN. 23.16.01.03)	Investigarea imunologică a imunodeficiențelor funcționale cu manifestări respiratorii	2024
2	Elena-Georgiana Dobre (PN. 23.16.01.03)	Modificări genetice și epigenetice implicate în tumorigeneza cancerelor cutanate	2024
3	Octavian Costin Ioghen (PN. 23.16.01.02)	Rolul microbiotei în mecanismele de agregare și propagare a alfa-sinucleinei în modele experimentale de boala parkinson	2025
4	Radu Cristian Poenaru (PN. 23.16.02.04)	Aspecte histopatologice, imunohistochimice și moleculare în cancerul pancreatic	2025
5	Oana Ciobanu (PN. 23.16.02.04)	Strategie avansată bazată pe investigații moleculare pentru optimizarea managementului pacienților cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice	2025
6	Filip Mureșan (PN. 23.16.01.01)	Proteine amiloidogene în patologia asociată îmbătrânirii	2027

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

Tip	Nr. Total în anul 2023
Tehnologii	--
Procedee	3 ($2^6 + 1^7$)
Produse informatice	--
Rețele	--
Formule	--
Metode	12 ($2^8 + 3^9 + 2^{10} + 4^{11} + 1^{12}$)
Baze de date	5 ($2^{13} + 1^{14} + 1^{15} + 1^{16}$)

⁶ PN 23.16.02.01: (1) Procedeu de terapie fotodinamică la șoareci de laborator; (2) Procedeu de testare a inițierii și progresiei în șoareci imunosupresați a celulelor tumorale umane de colon expuse *in vitro* la radiație γ sau la terapie fotodinamică

⁷ PN 23.16.01.02.: Model de antrenare fizică a șoarecilor pe roata de alergare

⁸ PN 23.16.02.01.: (1) Procedeu de terapie fotodinamică la șoareci de laborator; (2) Procedeu de testare a inițierii și progresiei în șoareci imunosupresați a celulelor tumorale umane de colon expuse *in vitro* la radiație γ sau la terapie fotodinamică

⁹ PN 23.16.02.02: (1) Metodă de evaluare imagistică a funcționalității celulelor NK în sisteme experimentale cu linii tumorale standardizate; (2) Metodă de evaluare a funcționalității celulelor NK în sisteme experimentale cu linii tumorale standardizate prin determinarea fluorescenței cu ajutorul unui cititor de microplăci; (3) Metodă de evaluare a funcționalității celulelor NK în sisteme experimentale cu linii tumorale standardizate prin citometrie în flux

¹⁰ PN 23.16.01.02: (1) Metodă de marcarea a fibrelor musculare de tip 1 și tip 2 (colorația COX); (2) Metodă de morfometrie a fibrelor musculare pe criosecțiuni de mușchi scheletici murini (programul NIS-Elements, Nikon).

¹¹ PN 23.16.02.03: (1) Metode de obținere a celulelor tumorale editate genetic; (2) Metodă de editare a genei CD36 și IDH1; (3) Metodă de testare a editării genetice prin WB/IF; (4) Metodă de analiză prin secvențiere a editării genetice, în vederea validării rezultatelor

¹² PN 23.16.01.01: Dezvoltarea unei metode de generare a organoizilor vasculari

Tip	Nr. Total în anul 2023
Colecții relevante	--
Altele asemenea (se vor specifica)	3 (3 ¹⁷)

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	--	--	--	--.
WIPO	--	--	--	--.
USPTO	--	--	--	--.

4.4. Structura de personal implicat în programul-nucleu:

		Număr în anul 2024
Categorii personal CDI	CS1	10
	CS2	10
	CS3	13
	CS	6
	ACS	9
	Personal auxiliar cu studii superioare	12
	Personal auxiliar cu studii medii	21
Total personal CDI atestat		48
Total personal CDI cu titlul de doctor		37
Total personal CDI		81

4.4.1 Lista personalului de cercetare care a participat la derularea Programului-nucleu:

Nr.	Nume și prenume	Grad	Funcția	Echivalent normă întreagă (ENI)	Anul angajării	Nr. Ore lucrate/An*
1	Anghel Alina Ecaterina	--	Asistent principal medical	0,17	1989	342
2	Anghel Daniel	--	Asistent principal medical	0,06	2011	121
3	Anghelache Laurențiu Iliuță	CS	Medic veterinar	0,84	2020	1.694
4	Arghir Aurora	CS 2 / CS 1	Medic	0,34	2005	689
5	Arsene Dorel Eugen	CS 2	Medic	0,1	2004	203
6	Becheanu Gabriel	--	Medic primar	0,13	2019	255
7	Belu Mihaela Maria	--	Economist/Responsabil	0,31	2000	624

¹³ PN 23.16.02.01.: (1) Baza de date a genelor de stres cu expresie modificata in celule umane de (adeno)carcinom din liniile HT29 si HCT116 expuse la radiatie γ ; (2) Baza de date a genelor de stres cu expresie modificata in celule umane normale (linii celulare de fibroblaste, cheratinocite si monocite) expuse la protoni energetici

¹⁴ PN.23.16.01.02: Bază de date morfologice privind aspectul fenotipic al țesutului muscular la șoarecii cu boală Parkinson și la șoarecii control supuși la un efort fizic moderat

¹⁵ PN 23.16.02.04: Bază de date a pacienților cu cancer pancreatic înrolați în studiu

¹⁶ PN 23.16.01.01: Bază de date privind imaginile de microscopie electronică – biopsii renale cu amiloidoză

¹⁷ PN 23.16.01.03: (1) Model experimental murin optimizat de dermatita psoriatică cronică indusă cu imiquimod, reproductibil, caracterizat clinic, imunologic și proteomic; (2) Schema de interrelaționare imunitate naturală și adaptativă prin factori celulari și umorali, în patogenizarea psoriazisului experimental cronic; (3) Schema a modelului experimental de inducere psoriazis cronic murin cu imiquimod, administrare orală de IgY, monitorizare vindecare și colectare probe biologice pentru analize populații/subpopulații celulare și factori umorali solubili, pentru etapele viitoare ale proiectului (2025-2026)

Nr.	Nume și prenume	Grad	Funcția	Echivalent normă întreagă (ENI)	Anul angajării	Nr. Ore lucrate/An*
			fin			
8	Borcan Ioana	--	Asistent medical	0,88	2008	1.777
9	Bostan Marinela	CS 3	Biochimist	0,13	2019	252
10	Burghilea Mariana	--	Laborant	0,88	2023	1.776
11	Catalin Gabriela	CS 3	Biochimist	0,46	2003	928
12	Ceafalan Laura Cristina	CS 1	Medic	0,77	2010	1.554
13	Ciocănea Teodorescu Iuliana	CS 3	Biostatistician	0,88	2022	1.779
14	Cișmașiu Valeriu Bogdan	CS 2	Biochimist	0,88	2010	1.777
15	Ciupitu Cristian	--	Consilier juridic	0,5	2021	1.010
16	Codrici Elena	CS 2	Biolog	0,88	2002	1.774
17	Comnea Maria Magdalena	--	Asistent medical	0,08	2015	169
18	Constantin Carolina	CS 1	Biochimist	0,68	1996	1.378
19	Constantin Nicoleta Cornelia	--	Asistent principal medical	0,89	1995	1.789
20	Costea Diana Antonia	AC	Biochimist	0,33	2023	673
21	Dobre Maria	CS 3 / CS 2	Biolog	0,88	2000	1.777
22	Dragnea Elena Mihaela	AC	Biolog	0,69	2022	1.384
23	Dudău Maria	AC / CS 3	Medic	0,45	2018	903
24	Dumitru Magdalena Elena	--	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,90	2005	1.816
25	Dumitru Mihaela	--	Asistent medical	0,18	2024	364
26	Enache Simona Iuliana	--	Medic primar	0,19	2006	387
27	Enache Valentin	--	Medic primar	0,25	2009	503
28	Enciu Ana Maria	CS 2 / CS 1	Medic	0,38	2011	769
29	Erbescu Alina	AC / CS	Biolog	0,86	2018	1.725
30	Fertig Tudor Emanuel	CS 3	Medic	0,88	2013	1.781
31	Filipescu Cătălin	CS 3	Specialist RU	0,56	2003	1.131
32	Florea Maria Alexandra	AC	Medic	0,26	2022	521
33	Găină Gisela Florina	CS 3 / CS 2	Biolog	0,83	2011	1.683
34	Gherghiceanu Mihaela	CS 1	Medic	0,88	1996	1.777
35	Hinescu Mihail Eugen	CS 1	Medic	0,75	2004	1.514
36	Ioghen Octavian Costin	AC	Medic	0,32	2018	637
37	Ion Elena	--	Asistent principal medical	0,08	2003	160
38	Ion Liliana Ionica	--	Economist	0,51	2006	1.031
39	Isvoranu Gheorghița	CS 3 / CS 2	Biolog	0,89	2001	1.788
40	Lambrescu Ioana Maria	AC / CS 3	Medic	0,44	2019	882
41	Lungu Daniela Andreea	AC	Inginer	0,52	2012	1.045
42	Manda Florina	--	Laborant	0,88	2000	1.776
43	Manda Gina	CS 1	Fizician	0,73	2021	1.478
44	Manole Emilia	CS 2 / CS 1	Biolog	0,88	2008	1.777
45	Marta Daciana Silvia	CS 2	Biochimist	0,88	1996	1.783
46	Milanesi Elena	CS 2	Biolog	0,05	2020	97
47	Mosoia Oana Alexandra	AC	Biolog	0,88	2022	1.777
48	Munteanu Adriana Narcisa	CS	Chimist	0,64	2000	1.283
49	Munteanu Elena Cristina	--	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,89	2009	1.797

Nr.	Nume și prenume	Grad	Funcția	Echivalent normă întreagă (ENI)	Anul angajării	Nr. Ore lucrate/An*
50	Munteanu Mihaela	--	Crescător / îngrijitor animale de laborator	0,89	2005	1.785
51	Mușat Petrica	--	Asistent medical studii superioare	0,89	1991	1.786
52	Neagoe Ionela Victoria	CS	Chimist	0,71	2006	1.430
53	Neagu Monica Teodora	CS 1	Biochimist	0,68	1993	1.363
54	Nicolae Mariana	--	Economist	0,31	2019	626
55	Nicolescu Mihnea Ioan	CS 3	Medic	0,13	2005	252
56	Niculae Andrei Marian	AC / CS 3	Medic	0,57	2019	1.142
57	Niculae Mariana	--	Laborant	0,88	1998	1.775
58	Nița Alina Ionela	--	Economist responsabil achiziții /	0,77	2022	1.558
59	Olinca Maria Victoria	CS 3	Medic	0,31	2010	633
60	Oprea Iulia Alexandra	--	Economist	0,63	2017	1.279
61	Papuc Sorina Mihaela	CS 2	Biolog	0,88	2008	1.783
62	Paraschiv Maria	--	Tehnician	0,41	2009	833
63	Peteu Victor Eduard	AC / CS	Inginer	0,88	2019	1.781
64	Petrescu Cezar Stefan	--	Inginer	0,58	2008	1.179
65	Pîrvu Ioana Ruxandra	AC	Chimist	0,49	1991	990
66	Pop Sevinci	CS 3	Chimist	0,69	2008	1.396
67	Popescu Alexandru Cristian	AC	Medic	0,88	2015	1.776
68	Popescu Bogdan Ovidiu	CS 1	Medic	0,4	2003	801
69	Popescu Ionela Daniela	CS 3	Chimist	0,88	2002	1.779
70	Prezenschi Daniela	--	Crescător / îngrijitor animale de laborator	0,9	2008	1.817
71	Regalia Teodor Marin	--	Asistent medical principal	0,44	2016 / 2023	879
72	Reșinari Roxana	--	Economist	0,67	2023	1.359
73	Sima Sanda Mihaela	--	Laborant	0,88	1988	1.777
74	Simion Gina	---	Crescător / îngrijitor animale de laborator	0,9	1997	1.814
75	Stoica Andreea Maria	--	Tehnician	0,88	2023	1.781
76	Surcel Mihaela	CS 3	Chimist	0,61	1998	1.228
77	Țâncă Antoanela	CS	Biolog	0,44	2017	885
78	Țîndrea Georgeta Mirela	--	Asistent medical	0,26	2024	522
79	Vâlcu Gabriela	--p	Asistent medical studii superioare	0,9	2008	1.819
80	Vasilescu Florina	CS 3	Medic	0,3	2003	608
81	Zetu Octavia Emilia	AC	Biolog	0,18	2020	366

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, fotografii, observații, roci, fosile și altele asemenea, împreună cu informațiile necesare arhivării, regăsirii și precizării contextului în care au fost obținute: Nu este cazul.

Nr.	Nume infrastructură/obiect/bază de date...	Data achiziției	Valoarea achiziției (lei)	Sursa finanțării	Valoarea finanțării infrastructurii din bugetul Progr. Nucleu
1.	--	--	--	--	--

5. Rezultatele Programului-nucleu care au fundamentat alte proiecte/propuneri de proiecte de cercetare:

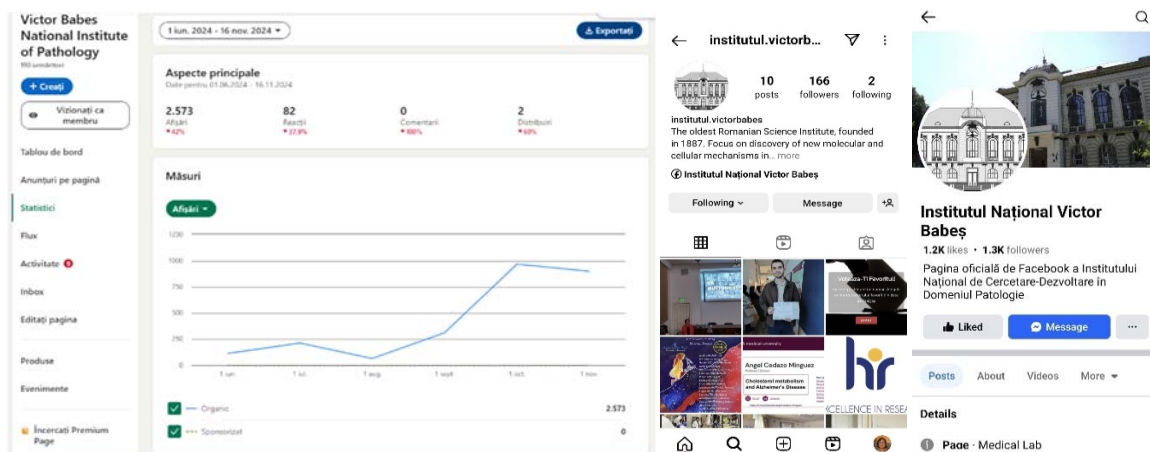
	Nr.	Tip
Proiecte internaționale	4	PN 23.16.02.03.: Apel PCIDIF/159/PCIDIF_P1/OP1/RSO1.1/PCIDIF_A1 - Sprijin pentru proiecte de CDI pentru consorții tematice între parteneri publici-privati, în cadrul Acțiunii 1.1, Măsura 1.1.2 - proiectul cu titlul Dezvoltarea de Produse Inovatoare prin Colaborare pentru Cercetare-Inovare și Transfer Tehnologic cu Parteneri Publici-Privati - INNOVERT
		PN 23.16.02.03.: TRANSCAN-3 JTC2024; PN 23.16.02.03.: Acronim: 143-EPI-RAD
		PN 23.16.01.01. SNSF MAPS Second Swiss Contribution "Exploring the Underlying Mechanisms in Dystrophin-Dependent Cardiomyopathies: iPSC-based Patient-in-a Dish Approach". Prof. Dr. Gabriela Kania, Center of Experimental Rheumatology Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich Bio-Technopark Schlieren, EULAR Center of Excellence (Switzerland); Prof. Dr. József Dulak, Department of Medical Biotechnology Faculty of Biochemistry Biophysics and Biotechnology Jagiellonian University Krakow (Poland); Prof. Dr. Mihaela Gherghiceanu Victor Babeș National Institute of Pathology Bucharest (Romania)
		PN 23.16.01.01. SNSF MAPS Second Swiss Contribution „Advancing Senoreverter Strategies for Cardiomyocyte Senescence: Unveiling Novel Therapeutic Targets” Lucio Barile, PharmD, PhD Universită Svezzeră italiana (Switzerland), Peter Ferdinandy MD, PhD Semmelweis University, Budapest (Hungary), Tudor Emanuel Fertig Md, PhD Victor Babes National Institute of Pathology, Bucharest (Romania)
Proiecte naționale	6	PN 23.16.02.01: Programul 5.9 / Subprogramul 5.9.1 ELI-RO 2024 Positron Annihilation Techniques for Biomedical Applications (BIOPAT) - IFIN „Horia Hulubei”/ELI-NP (coordonator) si IVB (partener).
		PN 23.16.02.02: PN-IV-P7-7.1-PED-2024-1586: Genetically engineered Natural Killer cell platform for cancer immunotherapy
		PN.23.16.01.02: PN-IV-P6-6.1-CoEx-2024-0092Centre of Excellence for Neuroscience and Healthy Aging
		PN 23.16.02.03.: PN-IV-P6-6.1-CoEx-2024: Centru național de excelență pentru boli cronice în patologie imună și îngrijirea cancerului
		PN 23.16.02.03.: PN-IV-P6-6.1-CoEx-2024. Strategii inovative pentru asigurarea securității nutriționale prin stimularea exploatării resurselor de proteine sustenabile
		PN 23.16.02.03.: PN-IV-P7-7.1-PTE-2024-0067: 3D bioprinted medical device with active digital monitoring through temperature/pH sensors for the evaluation of infections and skin regeneration

6. Rezultate cu potențial de transfer în vederea aplicării:

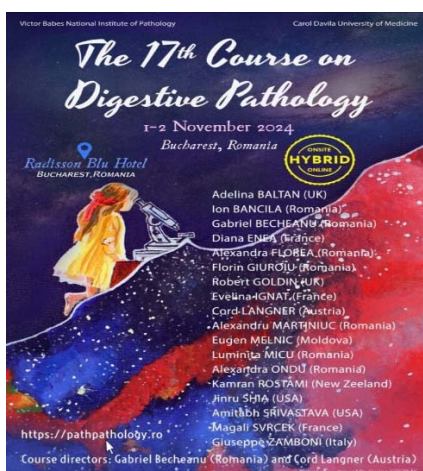
Tip rezultat (Ex. tehnologie, studiu)	Instituția beneficiară (nume instituție)	Efecte socio-economice la utilizator
Metoda (PN 23.16.02.01)	Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”	Metodă de testare în model preclinic de noi fotosensibilizatori pentru terapie fotodinamică în afecțiuni maligne si pre-maligne - Avantaj competitiv pentru dezvoltarea de noi strategii de terapie fotodinamică în cancer
Metoda (PN 23.16.02.01)	Biotehnos SA	Metodă de stestare <i>in vitro</i> a modulatorilor redox pentru terapia cancerului

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

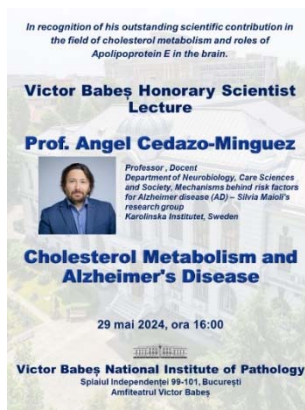
- ❖ **PN 23.16:** În perioada 7-8 noiembrie 2024 a avut loc Conferința de Patologie a Institutului Victor Babeș, eveniment realizat cu participare fizică în cadrul Institutului, creditat de CMR cu 12 puncte de educație medicală continuă (acreditare CMR nr. 9202/10.10.2024). În acest eveniment au fost implicați 36 de lectori (6 din străinătate) și 162 de participanți (43 de medici). În cadrul acestui eveniment o sesiune a fost dedicată prezentării rezultatelor obținute în cadrul proiectelor Nucleu. Activitatea pe LinkedIn este prezentată în graficul de mai jos, iar următoarele imagini sunt capturi de ecran a unor anunțuri legate de Conferința Anuală, obținute de pe Instagram, respectiv Facebook



- ❖ **PN 23.16:** În perioada 1 - 2 noiembrie 2024 a avut loc al 17-lea Curs de Patologie Digestivă, eveniment hybrid, creditat de CMR cu 10 puncte de educație medicală continuă. La acest eveniment internațional au participat 18 lectori (10 din străinătate) și a avut 237 de auditori (91 din străinătate).



- ❖ **PN 23.16:** În 29 mai 2024 a avut loc on-line Conferința Victor Babeș Honorary Scientist - **Cholesterol metabolism and Alzheimer's Disease** a Prof. Angel Cedazo-Minguez, Karolinska Institutet.



- ❖ **PN 23.16.02.01:** Participare in rețele internaționale: **(1)** Acțiunea COST CA20121 „Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in non communicable diseases” (BenBedPhar, <https://benbedphar.org/>) – Presedinte: Prof. Antonio Cuadrado (universitatea autonoma din Madrid, Spania); Vice-presedinte: Gina Manda (IVB). IVB este Grant Holder; **(2)** Consorțiul BIOSPHERE „Impact of increased cosmic rays, UV radiation and fragility of ozone shield on the biosphere and our health” (<https://euramet-biosphere.eu/>) – Coordonator: Faton Krasniqi (Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig, Germania); Coordonator WP4: Alexandros Georgakilas (National Technical University of Athens, Grecia; Coordonator Task 4.2: Gina Manda (IVB).
- ❖ **PN. 23.16.02.03:** Specializări / cursuri: **(1)** Curs Wellcome Connecting Science: CRISPR Genome Engineering for Cellular Modelling and Screening 07/10/2024 – 08/11/2024, Bioinformatics - 07/10/24 - 11/10/24, Laboratory - 04/11/24 - 08/11/24, Cambridge (1 persoană instruită: Maria Dudău); **(2)** Curs Genome Engineering: CRISPR Frontiers – academic virtual package, în perioada 27-31.08.2024 (1 persoană instruită: Maria Dudău).; **(3)** Teză licență: Protocol de diferențiere a monocitelor circulante normale în macrofage aderente (Radu Marinescu)

8. Aprecieri asupra derulării programului și propuneri:

În ciuda dificultăților generate de contextul economic și geopolitic complicat, la nivelul managementului instituțional și al responsabililor proiectelor componente ale Programului Nucleu a fost gândită judicios desfășurarea activităților în cadrul întregului Program astfel încât realizarea obiectivelor și indicatorilor să poată fi îndeplinite. În felul acesta nu au fost afectate țintele de ansamblu urmărite prin obiective și angajamentele asumate în cadrul proiectului, **obiectivele asumate pentru anul 2024 fiind îndeplinite în totalitate.**

Deși au existat unele probleme privind finanțarea Programului Nucleu în anul 2024, cele prezentate în acest raport reliefează faptul că temele componente ale programului au fost derulate corespunzător, reprezentând un mijloc de obținere a unor rezultate științifice ce vor argumenta credibilitatea și fezabilitatea proiectelor ce se vor depune în viitoare competiții, naționale și internaționale, de finanțare a cercetării. Obiectivele au fost îndeplinite astfel încât indicatorii asumați prin oferta de Program Nucleu au fost realizați în totalitate pentru perioada raportată, iar fondurile alocate au fost judicios utilizate.

Pentru îmbunătățirea derulării Programului nucleu facem următoarele propuneri:

- ❖ Flexibilizarea raportării fazelor, în sensul acceptării ca reactualizarea bugetului proiectului să se poată efectua prin realocări între categoriile de cheltuieli prevăzute în Anexa 4 – Deviz antecalcul estimativ, cu condiția ca suma realocărilor cu semnul “+” să fie egală cu suma realocărilor cu semnul “-” și să nu depășească 15% din valoarea fazei, indiferent care sunt rubricile bugetare între care se realocă fonduri, **acordul de realocare urmând a fi prezentat Autorității Contractante împreună cu documentele aferente raportării fazei de execuție** (Deviz postcalcul conform realocării, Proces verbal de avizare internă, Anexele 8, etc.). Această flexibilizare ar avea un impact pozitiv în ceea ce privește activitățile administrative desfășurate la nivelul fiecărei teme componente respectiv a întregului Program Nucleu prin urgentarea deciziilor strategice utile unei derulări eficiente a activității științifice cu efecte favorabile asupra îndeplinirii indicatorilor asumați. Actualele clauze referitoare la întocmirea unui Act Adițional ar trebui să rămână valabile dacă se solicită realocări mai mari de 15% din valoarea fazei. Precizăm faptul că acest lucru (acord de realocare prezentat Autorității Contractante la raportarea fazei) este posibil în cazul proiectelor finanțate în cadrul altor programe de cercetare din Planul Național.
- ❖ Reactualizarea anuală, în raport cu rata inflației a Anexei 3.a.2 *Limitele maxime ale cheltuielilor cu salariile care pot fi decontate în cadrul contractelor de finanțare a Programelor-nucleu*

- ❖ Finanțarea anuală integrală. Pentru realizarea acestui deziderat apreciem că ar fi util ca în vederea certificării cheltuielilor angajate în cadrul proiectelor componente ale Programului Nucleu (mai ales pentru cheltuielile efectuate între data depunerii documentelor și data finalizării etapei) să se depună un raport de audit extern cu termen 15 ianuarie a anului următor. Precizăm faptul că acest lucru este posibil în cazul proiectelor finanțate în cadrul altor programe de cercetare din Planul Național.

Apreciem că prin îndeplinirea acestor deziderate se asigură predictibilitatea activității de cercetare în corelație cu utilizarea eficientă a expertizei profesionale a resursei umane.

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

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

DIRECTOR ECONOMIC
Ec. Mihaela Maria **BELU**