

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 2023

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: (i) 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 Milanesi, 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 patogenice 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 patogeniza 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 2023 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A: Dezvoltarea modelului de cultură celulară 3D – organoizi vasculari [activități: **1.1A** Recoltare de celule de la șoareci WT și realizarea culturilor celulare; **1.2.A** Achiziția șoarecilor Cav1KO ; **1.3.A** Analiza bazelor de date pentru construirea unor rețele moleculare funcționale în care este implicată caveolina 1; **1.4.A** Diseminare; **1.5.A** Raport intermediar de fază] a avut în vedere identificarea unor rețele moleculare relevante pentru amiloidogeneză. Indicatorii atinși au fost: **(a)** studiul *in silico* al interacțiunilor moleculare pentru Cav1 (hartă de interacțiuni); **(b)** realizarea paginii web a proiectului; **(c)** redactarea raportului intermediar de fază.

Faza 1B: Dezvoltarea modelului de cultură celulară 3D – organoizi vasculari [activități: **1.1.B** Generarea organoizilor vasculari (cultură celulară 3D); **1.2.B** Caracterizarea fenotipică a organoizilor; **1.3.B** Caracterizarea genotipică a organoizilor; **1.4.B** Diseminare; **1.5.B** Raport de fază anual] a presupus obținerea unor organoizi vasculari. Indicatorii atinși au fost: **(a)** model experimental *in vitro*, culturi celulare 3D (organoizi vasculari); **(b)** 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-invazive 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 2023 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A: Evaluarea cooperării intertisulare prin molecule solubile pe modele experimentale *in vitro* [activități: **1.1. A** Optimizarea și validarea protocolului de diferențiere a liniei celulare SH-SY5Y în neuroni dopaminergici și inducere a fenotipului de BP; **1.2. A** Optimizarea protocolului de diferențiere a liniei de celule musculare umane HSkMC (mioblaste) și validarea diferențierii prin WB și IHC/IF, citometrie în flux (prin evidențierea unor markeri celulari specifici: myosin heavy chain, myogenin); **1.3.A** Optimizarea modelului *in vitro* de cașexie/sarcopenie cu ajutorul ASOs și validarea protocolului prin WB, qRT-PCR/ddPCR (prin evidențierea expresiei unor gene marker pentru miogeneză); **1.4.A** Optimizarea modelelor de co-cultură între neuronii dopaminergici cu modificări sugestive de BP și celule musculare diferențiate/modificate, prin monitorizarea evoluției celor 2 populații celulare în timp real (xCELLigence) și a acumulării de SRO și SRN (videomicroscopie de fluorescență și xCELLigence).] a avut în vedere: **(a)** realizarea unui protocol optimizat de diferențiere a celulelor SH-SY5Y în neuroni dopaminergici; **(b)** realizarea unui protocol optimizat de diferențiere a mioblastelor în celule musculare adulte; **(c)** realizarea unui protocol optimizat de obținere a modelului de BP prin tratament cu rotenonă; **(d)** optimizarea protocolului de inducere a îmbătrânirii musculare premature cu ASOs. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea unui model experimental *in vitro* de îmbătrânire musculară prematură indus cu ASOs; **(b)** realizarea de modele de co-cultură de neuroni dopaminergici/cu

fenotip de BP și celule musculare adulte/îmbatrânite pentru evaluarea cooperării intercelulare prin molecule solubile

Faza 1B: Evaluarea cooperării intertisulare prin molecule solubile pe modele experimentale in vitro

[activități: **1.5.B** Determinarea profilului de expresie a miokinelor modificate semnificativ după co-cultivare în mediul de cultură și la nivel celular, în celulele musculare și neuronale cu și fără modificări induse de BP, prin tehnica de multiplexare a proteinelor Luminex, pe un lot de minim 5 co-culturi; **1.6.B** Validarea profilului de expresie a miokinelor prin WB pe un lot de minim 10 co-culturi; **1.7.** Selectarea unui set de miRNA modificate semnificativ după co-cultivare, în mediul de cultură și la nivel celular, în celulele musculare și neuronale cu și fără modificări induse de BP, pe blocuri de carduri PCR MicroRNA A+B v3.0 pentru testarea a 768 de miRNA, pe un lot de minim 10 coculturi; **1.8.B** Optimizarea reacțiilor și validarea setului de miRNA selectate prin qRT-PCR, pe un lot de minim 10 co-culturi; **1.9. B** Analiza altor markeri epigenetici din modelul in vitro: gradul de metilare al ADN-ului genomic extras din celulele aflate în co-cultură (ELISA, IF); expresia/activitatea proteinelor implicate în mecanisme epigenetice și stres oxidativ (DNMTs, SIRTs) prin ELISA, IF, qRT-PCR. Comparatie cu celulele diferențiate aflate în monocultură; **1.10.B** Analiza statistică și interpretarea rezultatelor] a presupus: **(a)** stabilirea și caracterizarea sistemelor de co-cultură neuroni cu fenotip de BP- celule musculare adulte; **(b)** evidențierea profilurilor de expresie a miokinelor și miRNA în sistemul de co-cultură; **(c)** evidențierea profilului altor markeri epigenetici în sistemul de co-cultură. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** panouri de miokine și miRNA exprimate în urma interrelaționării celulelor aflate în co-cultură; **(b)** panou de markeri epigenetici modificați (metilarea ADN) în urma inter-relaționării celulelor aflate în co-cultură; **(c)** articole publicate

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

Scopul proiectului constă în identificarea modificărilor patogene 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 terapie.

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 patogeniza 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 2023 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A: Evaluarea statusului imun celular și umoral în Ps experimental murin acut [activități: **1.1.A** Monitorizarea executării activităților planificate în condiții optime; **1.2.A** Asigurarea resurselor financiare/materiale pentru realizarea planului de lucru; **1.3.A** Realizarea și caracterizarea Ps experimental acut; **1.4.** Investigarea populațiilor celulare imune din sânge periferic și organe limfoide secundare în Ps experimental acut; **1.6.A** Diseminarea rezultatelor proiectului online; **1.7.A** Diseminarea rezultatelor intermediare ale proiectului; **1.8.A** Elaborarea Raportului de fază nr. 1A] a avut în vedere: **(a)** realizarea unui model experimental murin de Ps acut funcțional/reproductibil caracterizat clinic, histopatologic și imunologic; **(b)** obținerea unui profil standard al populațiilor limfocitare circulante/profil funcțional al celulelor imune din organele limfoide secundare în Ps experimental murin acut (ante-terapii adjuvante). Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea paginii web a proiectului; **(b)** elaborarea unei prezentări orale / poster.

Faza 1B: Evaluarea statusului imun celular și umoral în Ps experimental murin acut [activități: **1.1.B** Monitorizarea executării activităților planificate în condiții optime; **1.2.B** Asigurarea resurselor financiare/materiale pentru realizarea planului de lucru; **1.3.B** Realizarea și caracterizarea Ps experimental acut; **1.5** Analiza nivelului seric de citokine/chemokine inflamatorii în Ps experimental acut; **1.6.B** Diseminarea rezultatelor proiectului online; **1.7.B** Diseminarea rezultatelor intermediare ale proiectului; **1.8.B** Elaborarea Raportului de fază nr. 1B] a avut în vedere: **(a)** realizarea unui model experimental murin de Ps acut funcțional/reproductibil caracterizat clinic, histopatologic și proteomic; **(b)** obținerea unui profil seric de citokine/chemokine inflamatorii în Ps experimental murin acut (ante- terapii adjuvante). Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** reactualizarea paginii web a proiectului; **(b)** elaborarea unei prezentări orale / poster; **(c)** un articol publicat.

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, osmotic, genotoxic,

proteotoxic și inflamator), 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 tinte 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)** ținerea 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 terapiilor 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 2023 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A: Validarea funcțională in vitro a genelor de stres in RT și PDT [activități: 1.1.A Punerea la punct a metodelor experimentale utilizate în sisteme celulare 2D tratate cu modulatori chimici; 1.2.A Validarea experimentală a genelor de stres utilizând modulatori chimici.] a avut în vedere evidențierea unor gene de stres cu impact funcțional asupra celulelor tumorale expuse *in vitro* la RT și PDT, analizate în culturi celulare 2D și validate utilizând modulatori chimici. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea unui model experimental; **(b)** elaborarea unei proceduri de lucru; **(c)** biobancă; **(d)** realizarea paginii web a proiectului

Faza 1B: Validarea funcțională in vitro a genelor de stres in RT și PDT [activități 1.1.B Punerea la punct a metodelor experimentale de silențiere a genelor de stres în sisteme celulare 2D; 1.2.B Validarea experimentală a genelor de stres prin silențiere genică.] a avut în vedere evidențierea unor gene de stres cu impact funcțional asupra celulelor tumorale expuse *in vitro* la RT și PDT în culturi celulare 2D, validate utilizând silențierea genică. Indicatorii atinși au fost următorii: **(a)** realizarea unui model experimental; **(b)** elaborarea unei proceduri de lucru; **(c)** biobancă; **(d)** elaborarea unei comunicări științifice

PN. 23.16.02.02. Abordare terapeutică combinatorie bazată pe transferul adoptiv de celule NK și inhibitor al TGFBRI/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 TGFBRI/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 TGFBRI/I.

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 TGFBRI/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 TGFBRI/II.** Posibilitatea utilizării ca metodă terapeutică a celulelor NK activate cu citokine și a unui inhibitor al TGFBRI/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 (TGFBRI/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 TGFBRI/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 TGFBRI/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 2023 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A. Generarea celulelor NK activate cu citokine [activități: **1.A.** Obținerea celulelor NK] a urmărit elaborarea unor metode de investigare / modele (obținere celule NK cu activitate citotoxică crescută; protocoale de obținere a celulelor NK).

Faza 1B: Generarea celulelor NK activate cu citokine [activități: **1.2.B.** Evaluare fenotipică a celulelor NK prin citometrie în flux; **1.3.B.** Evaluare funcțională a celulelor NK prin citometrie în flux] a avut în vedere elaborarea unor metode de investigare / modele (protocoale de activare a celulelor NK; metodă de evaluare a activității citotoxice a celulelor NK). Indicatorii realizați se referă la: **(1)** elaborarea unui articol științific; **(2)** elaborarea a două prezentări și/sau postere

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 INCD 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 2023 au fost derulate două faze de execuție care au presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A. Generarea de sferoizi tumorali multicelulari de cancer mamar și glioblastom; evaluarea viabilității și funcționalității [activități: **1.1.A** Elaborarea modelelor conceptuale pentru abordarea mecanismelor moleculare în sferoizii tumorali multicelulari; proiectarea și dezvoltarea metodelor și modelelor experimentale; **1.2.A** Dezvoltarea sferoizilor multicelulari din liniile celulare standardizate – tumorale (MCF7 pentru sferoidul de cancer mamar și U87 pentru sferoidul de glioblastom) și normale (fibroblaste-Hs27/HDFa și celule endoteliale-EAhy/HUVEC, pentru ambele tipuri de sferoizi); **1.3.A** Evaluarea viabilității și funcționalității sferoizilor multicelulari de cancer mamar, respectiv glioblastom] a urmărit obținerea unor sisteme reproductibile de sferoizi multicelulari în condițiile experimentale selectate. Indicatorii realizați se referă la: (a) elaborarea a două modele conceptuale; (b) elaborarea unei metode de obținere a sferoizilor tumorali multicelulari; (c) elaborarea unei metode de testare a viabilității.

Faza 1B: Generarea de sferoizi tumorali multicelulari de cancer mamar și glioblastom; evaluarea viabilității și funcționalității [activități: **1.1.B** Dezvoltarea sferoizilor multicelulari din liniile celulare standardizate –

tumorale (MCF7 pentru sferoidul de cancer mamar și U87 pentru sferoidul de glioblastom) și normale (fibroblaste-Hs27/HDFa și celule endoteliale-EAhy/HUVEC, pentru ambele tipuri de sferoizi); **1.2.B** Evaluarea viabilității și funcționalității sferoizilor multicelulari de cancer mamar, respectiv glioblastom; **1.3.B** Selectarea celui mai bun model de sferoid tumoral multicelular, pentru fiecare patologie abordată] a avut în vedere obținerea unor sisteme reproductibile de sferoizi multicelulari în condițiile experimentale selectate. Indicatorii realizați se referă la: **(a)** elaborarea unei metode de obținere a sferoizilor tumorali multicelulari; **(b)** elaborarea unei metode de testare a viabilității; **(c)** elaborarea a două metode de testare a funcționalității; **(d)** elaborarea a două articole ISI; **(e)** elaborarea a două comunicări internaționale.

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 bioinformatică (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 2023 a fost derulată o fază de execuție care a presupus atingerea următoarelor rezultate / indicatori:

Faza 1A. Alcătuirea loturilor de lucru, design experimental, achiziție reactivi. Izolarea acizilor nucleici și optimizarea protocoalelor de lucru [activități: **1.1.A** Selectarea rețelei ceRNA de interes în PDAC. Inițierea bazei de date; **1.2.A.** Colectarea probelor biologice (tesut tumoral și peritumoral) de la pacienți cu PDAC și PanNET; **1.3.A.** Optimizarea protocolului de izolare ARN total pentru identificarea expresiei mRNA/miRNA/lncRNA; **1.4.A**

Identificarea interacțiunilor mRNA/miRNA/ lncRNA pentru selectarea rețelei ceRNA în PDAC] a urmărit: **(a)** realizarea unei baze de date parțială și probe în biobancă; **(b)** crearea rețelei ceRNA de interes în PDAC. Indicatorii realizați se referă la: **(a)** elaborarea metodei de izolare ARN total (mRNA/miRNA/lncRNA); **(b)** elaborarea metodei de identificare a rețelei ceRNA; **(c)** elaborarea unei comunicări științifice.

2.2. Proiecte contractate:

Nr. crt	Cod obiectiv	Nr. proiecte contractate	Nr. proiecte finalizate	Anul
1.	PN 23.16.01	3	--	2023
2.	PN 23.16.02.	4	--	2023
Total		7	0	2023

2.3 Situația centralizată a cheltuielilor privind programul-nucleu :

	<u>Cheltuieli (lei)</u>
I. Cheltuieli directe	6,058,838.88
1. Cheltuieli de personal	5,037,646.00
2. Cheltuieli materiale și servicii	1,021,192.88
II. Lucrări și servicii executate de terți,	150,184.08
III. Cheltuieli Indirecte: Regia (43% din Total proiect/program)	5,020,573.36
IV. Achiziții / Dotări independente	446,165.06
TOTAL (I+II+III)	11,675,761.38

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
PN. 23.16.01.01. Rolul caveolinei-1 în amiloidoza vasculară asociată procesului de îmbătrânire (CANVAS)	Studii: 2 Lucrări: 7 Comunicări: 9 Baze de date: 1 Teze de doctorat: 1 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 2 (1 internațional + 1 național)	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 Comunicări: 3 Cărți/Capitole de carte: 2 Metode: 6 Teze de doctorat: 1	In derulare
PN. 23.16.01.03. Triada funcțională în psoriazisul experimental murin: sistem imun – piele - intestin	Studii: 2 Lucrări: 2 Comunicări: 3 Modele: 1 Scheme: 1 Teze de doctorat: 1	In derulare

Proiect component	Tipul rezultatului estimat	Stadiul realizării proiectului
PN. 23.16.02.01. Genele de stres ca ținte terapeutice în radioterapia și terapia fotodinamică a carcinomului de colon	Studii: 2 Lucrări: 2 Comunicări: 4 Procedee: 1 Metode: 2 Baze de date: 1 Teze de doctorat: 2 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 3 (2 internațional + 1 național)	In derulare
PN. 23.16.02.02 Abordare terapeutică combinatorie bazată pe transferul adoptive de celule NK și inhibitor al TGFBR/II în melanomul metastatic	Studii: 2 Lucrări: 1 Comunicări: 4 Metode: 4 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: 2 Comunicări: 4 Metode: 6 Specializări / cursuri: 2 Fundamentare alte lucrări de cercetare: 1 (internațional)	In derulare
PN. 23.16.02.04. Rețeaua ceRNA mediată de lncRNA - țintă terapeutică în cancerul pancreatic	Studii: 1 Comunicări: 3 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	14
Cărți/capitole carte	2
Comunicări științifice	28
Studii relevante la nivel național/domeniului	13
Strategii elaborate/ actualizate	--
Teze de doctorat	8
Produse informatice	--
Modele	1 (1 ¹)
Tehnologii	--
Planuri	--
Scheme	1 (1 ²)
Baze de date	3 (1 ³ + 1 ⁴ + 1 ⁵)
Colecții relevante	--
Altele asemenea (se vor specifica)	--

¹ **PN 23.16.01.03:** Model experimental murin optimizat de dermatita psoriatică indusă cu imiquimod, reproductibil, caracterizat complex din punct de vedere clinic, histopatologic, imunologic și proteomic

² **PN 23.16.01.03:** Schema privind dinamica și design-ului modelului de inducere psoriasis murin cu imiquimod

³ **PN 23.16.02.04.** Bază de date referitoare la pacienții înrolați în studiu.

⁴ **PN 23.16.02.01:** Bază de date cu modificările de expresie a genelor de stres în celule umane de carcinom de colon din linile HCT116 și HT29 expuse la radiație gamma și în monocite umane proliferative CRL9855 expuse la radiație gamma, ioni energetici de fier sau protoni energetici
Baza de date cu modificările de expresie a genelor de stres în celule umane de carcinom de colon din linile HCT116 și HT29 expuse la radiație gamma și în monocite umane proliferative CRL9855 expuse la radiație gamma, ioni energetici de fier sau protoni energetici

⁵ **PN 23.16.01.01:** Bază de date privind imaginile de microscopie electronică – biopsii renale cu amiloidoză

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	Constantin C, Surcel M, Munteanu A, Neagu M.	Insights into Nutritional Strategies in Psoriasis	Nutrients 2023, 15, 3528.	DOI 10.3390/nu15163528	6.6	-
2	Surcel M, Constantin C, Munteanu A.N, Costea D.A, Isvoranu G, Codrici E, Popescu, I.D, Tanase C, Ibram A, Neagu, M.	Immune Portrayal of a New Therapy Targeting Microbiota in an Animal Model of Psoriasis	J. Pers. Med. 2023, 13, 1556.	doi.org/10.3390/jpm13111556	3.4	-
3	Rica Boscencu, Natalia Radulea, Gina Manda, Isabel Ferreira Machado, Radu Petre Socoteanu, Dumitru Lupuliasa, Andreea Mihaela Burloiu, Dragos Paul Mihai, Luis Filipe Vieira Ferreira	Porphyrin Macrocycles: General Properties and Theranostic Potential	Molecules, 2023, 28(3), 1149;	https://doi.org/10.3390/molecules28031149	4.927	4
4	Angeliki Gkikoudi, Spyridon A. Kalospyros, Sotiria Triantopoulou, Stella Logotheti, Vasiliki Softa, Constantin Kappas, Kiki Theodorou, Evagelia C. Laiakis, Gina Manda, Georgia I. Terzoudi and Alexandros G. Georgakilas	Molecular biomarkers for predicting cancer patient radiosensitivity and radiotoxicity in the clinical practice	Applied Sciences, 2023, 13(23): 12564	https://doi.org/10.3390/ap132312564	2.7	0
5	Dobri Ana Maria, Isvoranu Gheorghita, Enciu Ana Maria, Hinescu Mihail Eugen	Behaviour testing in two different knockout mouse strains related to chronic inflammation and oxidative stress	Cellular and molecular biology, 69(3);113-117	DOI 10.14715/cm.b/2023.69.3.15	0.214	0
6	D Stan, E Codrici, AM Enciu, E Olewnik-Kruszkowska, G Gavril, LL Ruta, C Moldovan, O Brincoveanu, LA Bocancia-Mateescu, AC Mirica, D Stan, C Tanase	Exploring the Impact of Alginate—PVA Ratio and the Addition of Bioactive Substances on the Performance of Hybrid Hydrogel Membranes as Potential Wound Dressings	Gels 2023, 9, 476.	https://doi.org/10.3390/gels9060476	4,6	--
7	D Stan, LL Ruta, LA Bocancia-Mateescu, AC Mirica, D Stan, M Micut, O Brincoveanu, AM Enciu, E Codrici, ID Popescu, ML Popa, F Rotaru, C Tanase	Formulation and Comprehensive Evaluation of Biohybrid Hydrogel Membranes Containing Doxycycline and Silver Nanoparticles	Pharmaceutics, 2023		5,4	0
8	Gheorghe R-O, Grosu AV, Magercu M, Ghenghea M-S, Zbarcea CE, Tanase A, Negres S, Filippi A, Chiritoiu G, Gherghiceanu M, Dinescu S, Gaina G, Sapunar D, Ristoiu V.	Switching Rat Resident Macrophages from M1 to M2 Phenotype by Iba1 Silencing Has Analgesic Effects in SNL-Induced Neuropathic Pain.	International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(21):15831.	10.3390/ijms242115831	5,6	-
9	Balbi C, Parisse P, Vondracek H, Lazzarini E, Bolis S, Fertig TE, Gherghiceanu M, Barile L, Vassalli G.	Impact of Isolation Methods on Extracellular Vesicle Functionality In Vitro and In Vivo.	Advanced Biology (Weinh). 2023 Oct 26:e2300185.	10.1002/adbi.202300185.	4,053	-

Nr	Nume Autori	Titlul articolului	Denumire jurnal, an, volum, pagina nr.	DOI (Digital Object Identifier)	Factor de impact	Nr. citări
10	Terinte-Balcan G, Cinca S, Stancu S, Gherghiceanu M, Stefan G.	Lupus nephritis with cryoglobulinemic glomerulonephritis features: a diagnostic conundrum.	Ultrastruct Pathol. 2023 Oct 18:1-6.	10.1080/01913123.2023.2270030.	1,385	-
11	Balta C, Herman H, Ciceu A, Mladin B, Rosu M, Sasu A, Peteu VE, Voicu SN, Balas M, Gherghiceanu M, Dinischiotu A, Olah NK, Hermenean A.	Phytochemical Profiling and Anti-Fibrotic Activities of the Gemmotherapy Bud Extract of Corylus avellana in a Model of Liver Fibrosis on Diabetic Mice.	Biomedicines. 2023 Jun 20;11(6):1771.	10.3390/biomedicines11061771.	4,7	-
12	Pecquet C, Papadopoulos N, Balligand T, Chachoua I, Tisserand A, Vertenoil G, Nédélec A, Vertommen D, Roy A, Marty C, Nivarthi H, Defour JP, El-Khoury M, Hug E, Majoros A, Xu E, Zagrijtschuk O, Fertig TE, Marta DS, Gisslinger H, Gisslinger B, Schalling M, Casetti I, Rumi E, Pietra D, Cavalloni C, Arcaini L, Cazzola M, Komatsu N, Kihara Y, Sunami Y, Edahiro Y, Araki M, Lesyk R, Buxhofer-Ausch V, Heibl S, Pasquier F, Havelange V, Plo I, Vainchenker W, Kralovics R, Constantinescu SN.	Secreted mutant calreticulins as rogue cytokines in myeloproliferative neoplasms	Blood. 2023 Feb 23;141(8):917-929.	10.1182/blood.2022016846.	20,3	-
13	Sjölander, A., Gabriel, E.E. & Ciocănea-Teodorescu, I.	Target parameters and bias in non-causal change-score analyses with measurement errors	European Journal of Epidemiology. 2023. 38, 501–509	10.1007/s10654-023-00996-4	12.442	-
14	Ciocănea-Teodorescu, I., Goetghebeur, E., Waernbaum, I., Schön, S., & Gabriel, E. E.	Causal inference in survival analysis under deterministic missingness of confounders in register data	Statistics in Medicine. 2023. 42(12), 1946–1964	10.1002/sim.9706	2.497	-

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.	--	--	--

4.2.3. Cărți/capitole carte:

Nr.	Denumire carte	Capitol (Titlu, pagini)	An apariție	Editură	ISBN/ISSN
1	Advances in Muscular Dystrophy Research - From Cellular and Molecular Basis to Therapies	The Potential Benefits of Drug-Repositioning in Muscular Dystrophies Ioana Lambrescu, Emilia Manole, Laura Cristina Ceafalan, Gisela Gaina	2023	Intechopen	978-1-83768-156-3

Nr.	Denumire carte	Capitol (Titlu, pagini)	An aparitie	Editură	ISBN/ISSN
2	Cancer Research: An Interdisciplinary Approach	Myokine Expression in Cancer Cachexia Emilia Manole, Laura Cristina Ceafalan, Gisela Gaina, Oana Mosoia, Mihail Hinescu, 157-182	2023	Springer Nature Switzerland	978-3-03-132457-4

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	Mihaela Surcel	Reprezentarea imună a dinamicii psoriazisului în modelul experimental <i>Immune portrayal of psoriasis dynamics in experimental model</i>	Congresul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București 26-28 octombrie 2023 Perspective Interdisciplinare	2023
2	Constantin C, Surcel M, Munteanu A, Isvoranu G, Neagu M	NK cells pattern in psoriasiform dermatitis animal model	EADV Symposium, Seville-Spain 18-20 May 2023	2023
3	C Constantin, G Isvoranu, M Surcel, AN Munteanu, S Zurac, M Neagu	Modificări fenotipice ale celulelor nk <i>noua</i> abordare în imunoterapia melanomului	Primavara Dermatologică Ieșeană, 24-28 aprilie, Iași, România	2023
4	Manole E, Gaina G, Lambrescu I, Ceafalan L	The involvement of PARKIN in the skeletal muscle phenotype in Parkinson's disease	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 02-04.11.2023	2023
5	Octavian Costin Ioghen, Gisela Gaina, Ioana Lambrescu, Emilia Manole, Sevinci Pop, Oana Mosoia, Teodora Niculescu, Laura Cristina Ceafalan, Bogdan Ovidiu Popescu	Impact of gut microbial molecules on the onset of Parkinson's disease – an in vitro study	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 02-04.11.2023	2023
6	Bastian A, Manole E.	Pathological aspects and classification criteria of inflammatory myopathies	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 02-04.11.2023	2023
7	Elena Milanesi	The role of endocannabinoid system in IBD -a gene expression study-	The 16 th Course on Digestive Pathology, 3-4 November, Bucharest	2023
8	Gina Manda, Ionela Victoria Neagoe, Maria Dobre, Elena Mihaela Dragnea, Ana-Maria Enciu, Elena Milanesi, Cristian Postolache, Cătălin Tuță, Andi Cucoaneș	Stress genes in radiotherapy	Stop Cancer, Sesiunea Oncologie translațională II, 20-22.04.2023, București	2023
9	Alexandros Georgakilas, Gina Manda	The first joint biology experiment in BIOSPHERE 17-21 July 2023 @ PTB	Work meeting of the BIOSPERE consortium (https://euramet-biosphere.eu/): Impact of increased cosmic rays, UV radiation and fragility of ozone shield on the biosphere and our health, 1 – 2.06.2023, Praga, Cehia	2023
10	Gina Manda	NRF2 biomarkers in blood	Școala internațională organizată în cadrul Acțiunii COST CA20121 (https://benbedphar.org/wp-content/uploads/2023/05/PRPGRAMBenBedPharTrainingSchool2023-Final-Web.pdf), 26-30.06.2023, Smolenice,	2023

11	Gina Manda	NRF2 in cancer and radiotherapy	Școala internațională organizată în cadrul Acțiunii COST CA20121 (https://benbedphar.org/wp-content/uploads/2023/05/PRPGRAM-BenBedPharTrainingSchool2023-Final-Web.pdf), 6-30.06.2023, Smolenice, Slovacia	2023
12	Gheorghita Isvoranu, Mihaela Surcel, Adriana Narcisa Munteanu, Carolina Constantin, Marioara Chiritoiu-Butnaru, Monica Teodora Neagu	Role of scavenger receptor CD36 in diet-induced obesity and metastatic melanoma	19 th European Association of Dermato Oncology Congress, Roma, Italia, 20-22 aprilie 2023, volum rezumate, pag. 123	2023
13	Isvoranu Gheorghita, Anghelache Laurențiu, Coman Cristin	Strain Differences in Response to Analgesia in Mice	1st CELAS Congress, Prga, Cehia, 30 mai - 1 iunie 2023, volum rezumate, pag. 44-45	2023
14	Isvoranu, Mihaela Surcel, Adriana Munteanu, Carolina Constantin, Monica Neagu	High-fat diet impairs phenotype and function of Natural Killer cells in melanoma-bearing mice	3rd Edition of the OncoHub Conference and 1st OncoHub Preconference Workshop Event, 19-22 septembrie, 2023, Bucuresti	2023
15	Isvoranu, Mihaela Surcel, Adriana Munteanu, Carolina Constantin, Monica Neagu	High-fat diet impairs phenotype and function of Natural Killer cells	International Pathology Conference of the Victor Babeș Institute, 2 - 4 November 2023, Bucuresti	2023
16	I. D. Popescu, A.M. Enciu, E. Codrici, M. Dudau, N. Constantin, L. Anghelache, G. I. Badea, M. Diaconu, S. Litescu, R. Hertzog, C. Tanase	<i>In vitro</i> cytotoxicity assessment of phytosomes as carriers for bioactive compounds obtained from <i>Hippophae rhamnoides</i> berries	Toxicology Letters 384S1 (2023) S301–S325	2023
17	A.M. Enciu, E. Codrici, I. D. Popescu, M. Dudau, N. Constantin, C. Tanase	Molecular approaches in tumoral 3D models gene-edited by CRISPR/Cas9 method in the development of solutions for personalized medicine in cancer	International Pathology Conference of the Victor Babeș Institute, 2 - 4 Noiembrie, București	2023
18	C Tanase, E Codrici, ID Popescu, AM Enciu, ML Popa, L Albulescu, M Dudau, ET Fertig	Abordări multi-omice în medicina personalizată - prezent și viitor	Smart Diaspora, 10-13 aprilie, Timișoara	2023
19	C Tanase, E. Codrici, I.D. Popescu, A.M. Enciu, L. Albulescu, S. Pop, M. Dudău, M.L. Popa	Abordări moleculare în terapia cancerului – aportul compușilor naturali bioactivi	Al 7-lea Simpozion de Oncologie Translațională personalizată pentru combaterea, 20-22 aprilie, București	2023
20	Gherghiceanu Mihaela	Electron microscopy in glomerular diseases	NefroCall 2023, 18-20 mai, Cluj Napoca, Romania	2023
21	Gherghiceanu Mihaela	Patologia nefropatiei lupice	Rinichiul: un prieten pe viață! 7 octombrie 2023 (on-line) Romania	2023
22	Gherghiceanu Mihaela	Old and new in IgA nephropathy	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 02-04.11.2023	2023
23	Mihaela Gherghiceanu, Emanuel Fertig	Course – Electron microscopy for study and diagnosis of viruses	International Pathology Conference of the Victor Babes Institute, Bucharest, 02-04.11.2023	2023

24	Obrisca B; Stefan A; Jurubita R, Sorohan BM, Vornicu A, Andronesi AG, Caceaune N, Procop A, Gherghiceanu M, Ismail, G	Mesangial C3 deposition associates with chronic lesions and renal outcome in patients with IgA nephropathy	60 th ERA Congress, 15-18 June 2023, Milan, Italy	2023
25	Vornicu A; Obrisca B; Procop A, Herlea V, Terinte-Balcan G, Gherghiceanu M, Caceaune N; Ismail G	Utility of repeat kidney biopsy in lupus nephritis patients: a single centre experience	60 th ERA Congress, 15-18 June 2023, Milan, Italy	2023
26	Peteu Victor Eduard	Immunolabelling Techniques for Electron Microscopy	Conferința Societății de Microscopie Electronică din România - C.R.E.M.S. 18-21 oct 2023, Cluj-Napoca, Romania	2023
27	Fertig Tudor Emanuel	Ultrastructure of blood-brain barrier in ageing	Transport DEMENTIA 5 meeting, 28 august – 1 september 2023, Tromsø, Norway	2023
28	Ciocanea-Teodorescu Iuliana	Sensitivity analysis for unmeasured confounding in the estimation of marginal causal effects	Joint Initiative for Causal Inference (JICI) 2nd annual meeting, September 11-13th 2023, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark	2023

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	--	
Emisiuni TV	5	27 februarie, de la ora 19:00, la TVR Internațional, - „Un doctor pentru dumneavoastră” Cercetarea de la nivel de celulă, la studii clinice http://www.tvr.ro/cercetarea-de-la-nivel-de-celula-la-studii-clinice_39809.html; 25 septembrie 2023 –TVR internațional ”Un doctor pentru dvs” Institutul “Victor Babeș”, peste 135 ani de cercetare http://www.tvr.ro/institutul-victor-babes-135-ani-de-cercetare_37973.html 4 noiembrie 2023 – TVR internațional ”Un doctor pentru dvs” – http://www.tvr.ro/cai-de-vindecare-pentru-varsta-atreia_43843.html - Dincolo de alb și negru, TVR1 -13 februarie 2023 – (https://www.youtube.com/watch?v=2C6q7ZheAsI) http://www.tvr.ro/medicina-computa-ionala-explicata-de-octavian-bucur-la-dincolo-de-alb-si-negru_39626.html
Emisiuni radio	--	--
Presă scrisă/electronică	--	--
Reviste	1	Journal of Cell Identity (https://www.cellidentity.org/)
Bloguri	1	https://www.linkedin.com/company/victor-babes-national-institute-of-pathology/?originalSubdomain=ro
Podcast	--	

Tip eveniment	Nr. apariții	Nume eveniment:
Altele (se vor preciza)	--	

c) contribuie la elaborare teze de doctorat

Nr	Nume prenume doctorand	Titlu teza	Anul prevăzut pentru susținerea publică
1	Diana Antonia Costea (PN. 23.16.01.03)	RO: Studiul dermatitei psoriaziforme induse de imiunomod în modele murine – implicațiile rețelelor imune în evoluția și progresia patologiei autoimune	2027
2	Octavian Costin Ioghen (PN 23.16.01.02)	Rolul microbiotei în mecanismele de agregare și propagare a alfa-sinucleinei în modele experimentale de boală Parkinson	2024
3	Radu Cristian Poenaru (PN 23.16.02.04)	Aspecte histopatologice, imunohistochimice și moleculare în cancerul pancreatic	2024
4	Oana Ciobanu (PN 23.16.02.04)	Strategie avansată bazată pe investigații moleculare pentru optimizarea managementului pacienților cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice	2024
5	Andrei Marian Niculae (PN 23.16.02.01)	Molecule-cheie în inițierea și progresia cancerului colorectal	2023
6	Laurențiu-Iliuță Anghelache (PN 23.16.02.01)	Nanosisteme metalice funcționalizate pentru teranostică în cancer	2023
7	Elena Mihaela Dragnea (PN 23.16.02.01)	Modificările de expresie a genelor de stres induse de expunerea celulelor tumorale și normale la radiații nucleare ionizante	2024
8	Teodora Coman (PN. 23.16.01.01)	Markeri prognostici în nefropatia cu IgA	2026

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

Tip	Nr. Total în anul 2023
Tehnologii	--
Procedee	1 (1 ⁶)
Produse informatice	--
Rețele	--
Formule	--
Metode	20 (6 ⁷ + 2 ⁸ + 2 ⁹ + 4 ¹⁰ + 6 ¹¹)
Baze de date	3 (1 ¹² + 1 ¹³ + 1 ¹⁴)
Colecții relevante	--

⁶ PN 23.16.02.01: Procedeu de modulare a eficacității *in vitro* a radioterapiei cu modulatori chimici ai factorului de transcripție NRF2 (brusatol, sulforafană)

⁷ PN 23.16.01.02.: (1) Metoda de cultivare mioblaste umane HSKMC; (2) Metoda de cultivare mioblaste murine C2C12; (3) Metoda de cultivare celule nervoase SH-SY5Y; (4) Metoda de punere în evidență a proteinelor musculare prin tehnica Western-blot; (5) metoda de punere în evidență a proteinelor musculare prin imunofluorescență; (6) Metoda de detecție profil mRNA pentru proteine musculare prin Real Time PCR

⁸ PN 23.16.02.04: (1) Metoda de izolare ARN total pentru identificarea expresiei mRNA/miRNA/lncRNA; (2) Metodă de identificare a rețelei ceRNA bazată pe mRNA/miRNA/lncRNA în tumorile pancreatice

⁹ PN 23.16.02.01: (1) Metodă de silențiere genică cu complexe siRNA - nanoparticule (SPION) și evaluarea eficienței transfecției prin microscopie hiperspectrală în câmp întunecat; (2) Metoda de silențiere a genelor TP53 și CDKN1A în linii celulare de carcinom de colon

¹⁰ PN 23.16.02.02: (1) Metodă de evaluare a profilului fenotipic a celulelor NK de șoarece activate cu citokine; (2) Metodă de evaluare a activității citotoxice a celulelor NK de șoarece activate cu citokine; (3) Optimizare metodă de obținere a celulelor NK de șoarece prin separare magnetică; (4) Optimizare metodă de obținere a celulelor NK de șoarece prin sortare

¹¹ PN 23.16.02.03: (1) Metodă de obținere a sferozilor tumorali multicelulari (cancer mamar); (2) Metodă de obținere a sferozilor tumorali multicelulari (glioblastom); (3) Metodă de testare a viabilității prin măsurători fluorimetrice; (4) Metodă de testare a viabilității prin determinarea eliberării ATP; (5) Metodă de testare a funcționalității prin fluorescență; (6) Metodă de testare a funcționalității prin contrast de fază

¹² PN 23.16.02.04: Bază de date referitoare la pacienții înrolați în studiu

¹³ PN 23.16.02.01: Bază de date cu modificările de expresie a genelor de stres în celule umane de carcinom de colon din liniile HCT116 și HT29 expuse la radiație gamma și în monocite umane proliferative CRL9855 expuse la radiație gamma, ioni energetici de fier sau protoni energetici; Bază de date cu modificările de expresie a genelor de stres în celule umane de carcinom de colon din liniile HCT116 și HT29 expuse la radiație gamma și în monocite umane proliferative CRL9855 expuse la radiație gamma, ioni energetici de fier sau protoni energetici

¹⁴ PN 23.16.01.01: Bază de date cu imaginile de microscopie electronică – biopsii renale cu amiloidoză

Tip	Nr. Total în anul 2023
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	--	--	--	--.
WIPO	--	--	--	--.
USPTO	--	--	--	--.

4.4. Structura de personal implicat în programul-nucleu:

		Număr în anul 2023
Categorii personal CDI	CS1	12
	CS2	10
	CS3	16
	CS	6
	ACS	20
	Personal auxiliar cu studii superioare	14
	Personal auxiliar cu studii medii	22
Total personal CDI atestat		64
Total personal CDI cu titlul de doctor		42
Total personal CDI		100

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	Albulescu Lucian	CS	Biochimist	0,25	2009	502
2	Albulescu Radu Nicolae Aurel	CS 1	Biochimist	0	2008	0
3	Ali Leila	CS	Medic	0,06	2015	120
4	Anghel Alina Ecaterina	--	Asistent medical principal	0,9	1989	1.814
5	Anghel Daniel	--	Asistent medical principal	0,33	2011	672
6	Anghelache Laurențiu Iliuță	CS	Medic veterinar	0,91	2020	1.846
7	Arghir Aurora	CS 2	Medic	0,84	2005	1.702
8	Arsene Dorel Eugen	CS 2	Medic	0,23	2004	456
9	Becheanu Gabriel	--	Medic primar	0,2	2019	395
10	Belu Mihaela Maria	--	Economist/Responsabil fin	0,58	2000	1180
11	Bîrsăneanu Andreea Ruxandra	--	Tehnician	0	2021	0
12	Borcan Ioana	--	Asistent medical	0,92	2008	1.864
13	Bostan Marinela	CS 3	Biochimist	0,42	2019	845
14	Bucur Octavian	CS 1	Medic	0	2021	0
15	Budișteanu Magdalena	CS 2	Medic	0,01	2003	18
16	Burghelea Mariana	--	Laborant	0,57	2023	1.144
17	Catalin Gabriela	CS 3	Biochimist	0,87	2003	1.754
18	Ceafalan Laura Cristina	CS 1	Medic	0,88	2010	1.775
19	Chitoiu Andreea Leona	AC	Biochimist	0	2019	0

Nr.	Nume și prenume	Grad	Funcția	Echivalent normă întreagă (ENI)	Anul angajării	Nr. Ore lucrate/An*
20	Ciocănea Teodorescu Iuliana	CS 3	Biostatistician	0,9	2022	1.818
21	Cișmașiu Valeriu Bogdan	CS 2	Biochimist	0,94	2010	1.893
22	Ciupitu Cristian	--	Consilier juridic	0,54	2021	1.085
23	Codrici Elena	CS 2	Biolog	0,89	2002	1.798
24	Cojocaru Irina Georgiana	--	Consilier juridic	0,53	2011	1.071
25	Comnea Maria Magdalena	--	Asistent medical	0,44	2015	892
26	Constantin Carolina	CS 1	Biochimist	0,62	1996	1.262
27	Constantin Nicoleta Cornelia	--	Asistent medical principal	0,91	1995	1.842
28	Constantinescu Andrei	AC	Biochimist	0,12	2022	238
29	Costea Diana Antonia	AC	Biochimist	0,02	2023	40
30	Dobre Elena Georgiana	AC	Biochimist	0,03	2023	56
31	Dobre Maria	CS 3	Biolog	0,78	2000	1.585
32	Dragnea Elena Mihaela	AC	Biolog	0,91	2022	1.844
33	Dudău Maria	AC	Medic	0,45	2018	919
34	Dumitru Magdalena Elena	--	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,9	2005	1.828
35	Enache Simona Iuliana	--	Medic primar	0,44	2006	879
36	Enache Valentin	--	Medic primar	0,46	2009	921
37	Enciu Ana Maria	CS 2	Medic	0,58	2011	1.175
38	Erbescu Alina	AC	Biolog	0,89	2018	1.798
39	Fertig Tudor Emanuel	CS 3	Medic	0,46	2013	935
40	Filipescu Cătălin	CS 3	Specialist RU	0,46	2003	933
41	Florea Maria Alexandra	AC	Medic	0,45	2022	902
42	Găină Gisela Florina	CS 3	Biolog	0,85	2011	1.707
43	Gherghiceanu Mihaela	CS 1	Medic	0,61	1996	1.234
44	Gruianu Alexandra	AC	Medic veterinar	0	2020	0
45	Hinescu Mihail Eugen	CS 1	Medic	0,45	2004	907
46	Ioghen Octavian Costin	AC	Medic	0,04	2018	83
47	Ion Elena	--	Asistent medical principal	0,45	2003	910
48	Ion Liliana Ionica	--	Economist	0,58	2006	1.168
49	Ionescu Victor Stefan	AC	Medic	0	2019	0
50	Isvoranu Gheorghița	CS 3	Biolog	0,92	2001	1.858
51	Lambrescu Ioana Maria	AC	Medic	0,44	2019	896
52	Leabu Mircea	CS 1	Chimist	0,23	2021	463
53	Liehn Elisa Anamaria	CS 1	Medic	0	2021	0
54	Lungu Daniela Andreea	AC	Inginer	0,53	2012	1.071
55	Manda Florina	--	Laborant	0,89	2000	1.803
56	Manda Gina	CS 1	Fizician	0,73	2021	1.468
57	Manole Cătălin Gabriel	CS 3	Medic	0	2009	7
58	Manole Emilia	CS 2	Biolog	0,93	2008	1.881
59	Mantu David Nicolae	--	Tehnician	0	2021	0
60	Marta Daciana Silvia	CS 2	Biochimist	0,49	1996	988
61	Milanesi Elena	CS 2	Biolog	0,88	2020	1.787
62	Mosoia Oana Alexandra	AC	Biolog	0,91	2022	1.847
63	Munteanu Adriana Narcisa	CS	Chimist	0,62	2000	1.260

Nr.	Nume și prenume	Grad	Funcția	Echivalent normă întreagă (ENI)	Anul angajării	Nr. Ore lucrate/An*
64	Munteanu Elena Cristina	--	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,91	2009	1.841
65	Munteanu Mihaela	--	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,9	2005	1.825
66	Mușat Petrica	--	Asistent medical studii superioare	0,78	1991	1.582
67	Neagoe Ionela Victoria	CS	Chimist	0,7	2006	1.416
68	Neagu Monica Teodora	CS 1	Biochimist	0,62	1993	1.247
69	Nicolae Mariana	--	Economist	0,52	2019	1.041
70	Nicolae Sebastian Timotei	--	Tehnician	0	2021	0
71	Nicolescu Mihnea Ioan	CS 3	Medic	0,42	2005	848
72	Niculae Andrei Marian	AC	Medic	0,52	2019	1.059
73	Niculae Mariana	--	Laborant	0,89	1998	1.803
74	Niculite Cristina Mariana	CS 3	Biolog	0,34	2009	686
75	Nița Alina Ionela	--	Economist / responsabil achiziții	0,46	2022	923
76	Olinca Maria Victoria	CS 3	Medic	0,31	2010	618
77	Oprea Iulia Alexandra	--	Economist	0,52	2017	1.055
78	Papuc Sorina Mihaela	CS 2	Biolog	0,91	2008	1.847
79	Paraschiv Maria	--	Tehnician	0,41	2009	785
80	Peteu Victor Eduard	AC	Inginer	0,41	2019	825
81	Petrescu Cezar Stefan	--	Inginer	0,65	2008	1.305
82	Pîrvu Ioana Ruxandra	AC	Chimist	0,85	1991	1.719
83	Pop Sevinci	CS 3	Chimist	0,91	2008	1.845
84	Popescu Alexandru Cristian	AC	Medic	0,84	2015	1.687
85	Popescu Bogdan Ovidiu	CS 1	Medic	0,57	2003	1153
86	Popescu Ionela Daniela	CS 3	Chimist	0,95	2002	1.928
87	Prezenschi Daniela	--	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,9	2008	1.822
88	Regalia Teodor Marin	--	Asistent medical principal	0,42	2016 / 2023	851
89	Reșinari Roxana	--	Economist	0,02	2023	40
90	Scheiber Madalina Ionela	--	Economist	0,28	2018	561
91	Sima Sanda Mihaela	--	Laborant	0,93	1988	1.870
92	Simion Gina	---	Crescător / Îngrijitor animale de laborator	0,9	1997	1.826
93	Stoica Andreea Maria	--	Tehnician	0,02	2023	40
94	Surcel Mihaela	CS 3	Chimist	0,52	1998	1.046
95	Tănase Cristiana	CS 1	Medic	0,14	2021	288
96	Terinte-Balcan George	AC	Medic	0,11	2019	220
97	Țancă Antoanela	CS	Biolog	0,04	2017	71
98	Vâlcu Gabriela	--p	Asistent medical studii superioare	0,67	2008	1.363
99	Vasilescu Florina	CS 3	Medic	0,45	2003	912
100	Zetu Octavia Emilia	AC	Biolog	0,86	2020	1.728

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	The European Metrology Programme for Innovation and Research (EMPIR), Proiect 21GRD02 BIOSPHERE cu titlul " Metrology for Earth Biosphere: Cosmic rays, ultraviolet radiation and fragility of ozone shield", coordonator Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig, Germania, 2022-2025
		COST CA20121 "Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in non communicable diseases" – BenBedPhar (https://benbedphar.org/). INCF "Victor Babeș" este Grant Holder din martie 2023
		TRANSCAN-3, ERA-NET: Sustained collaboration of national and regional programmes in cancer research, Joint Transnational Call for Proposals 2023 (JTC 2023) -Translational research on cancer epigenetics
		Competiție: ERC-2024-SyG. ERC-2024-SyG-101167518 – în evaluare din 15 noiembrie 2023, Titlu: Validation of a Universal Marker for Diagnosing Cancer and Monitoring Therapies, Acronym: ONCOTARGET. Parteneri: INOE - Cristiana Grigorescu (CO), USAMV - Teodor Soare (P1), IVB - Mihaela Gherghiceanu (P2), Østfold University - Hasan Ogul (P3).
Proiecte naționale	3	PNCDI IV, Program 5.9/5.9.1/ELI-RO Propunere de proiect cu titlul "Positron Annihilation Techniques for Biomedical Applications (BIOPAT) care va fi depusă la competiția 2023 (termen estimat de depunere 19.12.2023
		PN-IV-P2-2.1-TE-2023-1169 Engineered Natural Killer Cells – a new tool for cancer immnuotherapy
		Competiție: PN-IV-P1-PCE-2023, PN-IV-P1-PCE-2023-1416 – în evaluare din 17.07.2023, Titlu: Deep learning for automatic assessment of glomerular ultrastructure to predict disease progression in IgA nephropathy (LIgA). PI - Mihaela Gherghiceanu

6. Rezultate cu potențial de transfer în vederea aplicării: NU

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

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

- ❖ **PN 23.16:** În cadrul conferinței anuale a institutului, **International Pathology Conference of the „Victor Babeș” Institute Bucharest** desfășurată în perioada 2 – 4 noiembrie 2023, o sesiune a fost dedicată prezentării rezultatelor preliminare obținute în cadrul proiectelor Nucleu.
 - Molecular approaches in tumoral 3D models gene-edited by the CRISPR/Cas9 method in the development of solutions for personalized medicine in cancer. Elena Codrici
 - Impact of high fat diet on phenotype and function of Natural Killer cells. Gheorghita Isvoranu
 - Inflammation-redox crosstalk in Alzheimer's diseases. Elena Milanesi
 - Assessment of EGFR-RAS-RAF pathway mutation status in healthy skin, benign nevi, and cutaneous melanomas – evaluation using droplet digital PCR. Monica Neagu

- Rare genetic variants in brain heterotopia - results of an ERA NET E-RARE collaboration. Aurora Arghir
- ❖ **PN. 23.16.02.03:** Specializări / cursuri: **(1) Curs Organoids: modelling organ development and disease in 3D culture** - virtual, 18.10-21.10.2023 (1 persoană instruită: Maria Dudău): **(2) Curs Generation and application of Organoid Disease Model**, 29.10-03.11.2023, Cambridge, 1 persoană instruită: Maria Dudău).

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 2023 fiind îndeplinite în totalitate.**

Deși au existat unele probleme privind finanțarea Programului Nucleu în anul 2023, 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 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.

Apreciam 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**