

**Raport de activitate**  
**Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau**  
Anul 2016

**Rezumat**

În anul 2016 Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” a continuat promovarea cu succes a cercetării de excelență având ca obiective domenii prioritare de cercetare fundamentală și aplicativă: virusologie moleculară, viroze emergente, patologie celulară și moleculară, terapie antivirală. În acest sens, s-a urmărit realizarea la parametri optimi a tuturor proiectelor naționale și internaționale în desfășurare în anul 2016, precum și continuarea unor programe interdisciplinare în scopul dezvoltării colaborării cu institute CD din țară și străinătate, centre universitare etc. În anul 2016 au fost publicate 35 lucrări în reviste ISI, și 10 cărți sau capitole de carte în edituri din țară sau străinătate, o serie de lucrări din institut au fost citate de 321 ori în reviste de specialitate din străinătate, iar produse și tehnologii rezultate din activități de cercetare au fost valorificate, depunându-se la OSIM un brevet de invenție și un plic cu idei. Trebuie menționat faptul că în acest an, au apărut în Editura Academiei Române, volumele doi și trei din Strategia Academiei Române, pe perioada 2016-2038, un colectiv din Institutul de Virusologie, participând, sub conducerea Acad. Victor Voicu, Secretar General al Academiei Române, la elaborarea Proiectului 7 „Sănătatea de la Biologia Moleculară la Medicina personalizată de vârf în România. În institut s-au desfășurat mai mult de 14 proiecte suplimentare/extrabugetare, care au adus un venit de peste 1.550.000 lei.

Activitatea **departamentului Viroze emergente** a urmărit realizarea proiectelor cuprinse în Planul de cercetare fundamentală a Academiei Române pe anul 2016:

- rolul mecanismelor epigenetice în infecții virale, rezultatele aratând ca nivelul expresiei unor microARN celulari poate fi utilizat ca factor independent de predicție a succesului terapeutic (miR-29a în infecția HIV la pacienți poliexperimentați terapeutic, respectiv miR-125b în tratamentul bazat pe interferon în hepatita C cronică)

- monitorizarea infecțiilor cu transmitere parenterală la consumatorii de droguri de abuz intravenoase, rezultatele indicând o creștere marcată a diagnosticărilor tardive ale infecției HIV, cu imunosupresie severă, malignități și multiple infecții oportuniste, remarcabilă fiind prevalența ridicată a infecției TB active .

In acest an s-au incheiat proiectele:

- PN-II-PT-PCCA-2011- 88/2012, HepGen, care a urmarit evoluția naturală și sub tratament a hepatitelor cronice virale, rezultatele permitand formularea unui algoritm de predicție a raspunsului virusologic sustinut in hepatita C cronica tratata cu terapia clasica interferon pegylat- ribavirina

- NIH 5R01MH094159-04 care a investigat rolul infectiei HIV asupra creierului in dezvoltare, rezultatele din aceasta ultima faza indicand o asociere semnificativa intre deficitul neurocognitiv la supravietuitori de lunga durata si infecția latentă cu *Toxoplasma gondii*.

In 2016 a inceput un proiect international asupra posibilităților de obținere a vaccinurilor terapeutice bazate pe celule dendritice în infecția HIV, finanțat din proiectul PNIII- Cooperare Europeană și Internațională –ERA NET.

În cursul anului 2016 au fost elaborate 11 lucrări științifice, apărute în reviste din străinătate (ISI), 2 lucrări în reviste ISI din țară, 8 comunicări științifice la manifestări naționale și internaționale și 2 cărți editate în țară. Membrii colectivului au avut în 2016 46 citări (11 articole). Doi membri ai colectivului, drd. Claudia Diță și drd. Adelina Roșca au susținut tezele de doctorat.

De menționat activitatea pe care membrii colectivului de Viroze emergente au depus-o, în cadrul Catedrei de Virusologie din UMF Carol Davila, cu studenții de la Facultatea de Medicină Generală, rezidenți în specialitățile de medicină de laborator.

**Departamentul de Virusologie moleculară** a realizat integral obiectivele propuse în cadrul planului de cercetare. Proiectele de cercetare curentă aprobate de Academia Româna pentru anul 2016 au urmărit implicarea unor infecții virale în diverse patologii, iar unele rezultate au fost diseminate.

În anul 2016, departamentul a contribuit la realizarea a 3 proiecte de cercetare finanțate de UEFISCDI prin Programul Național II. S-au depus două aplicații la competiții noi lansate de ANCS, aceste fiind în curs de evaluare. De asemenea, unii membri ai colectivului colaborează la implementarea unor proiecte caștigate prin competiție de colegi din alte departamente (Contract 116BG/2016, responsabil Dr Bleotu C). Rezultatele au fost valorificate prin publicarea a 3 articole în reviste indexate ISI, cu factor de impact. Membrii departamentului au fost și coautori la alte 2 articole (unul

indexat ISI și unul în baze de date). În plus, 3 articole se află în faza de evaluare la reviste indexate ISI. Colectivul departamentului de Virusologie moleculară a publicat 3 capitole de carte în edituri străine și a contribuit la publicarea altui capitol. Datele preliminare obținute în cadrul unor teme de cercetare au fost diseminate prin comunicări la manifestări internaționale (6) și naționale (5). Recunoșterea activității desfășurată în departament provine din numărul de citări (26) ale articolelor publicate, citări în reviste de prestigiu cotate ISI, cu factor de impact. Recunoșterea impactului studiilor efectuate este dată și de premiarea unor rezultate: Botezatu A și Anton G au obținut premiul “Marcela Eugenia Pitiș” la Al XI-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, Craiova, 21-24 septembrie 2016, iar Anton G, împreună cu autorii articolului Proteomic Biomarkers Panel: New Insights in Chronic Kidney Disease, Dis Markers. 2016, DOI: 10.1155/2016/3185232, a fost premiata de UEFISCDI (Premierea rezultatelor cercetării 2016).

Nu în ultimul rând trebuie precizat faptul că, în calitate de experți, unii dintre membrii departamentului (Dr. G. Anton și Dr. A. Botezatu) au fost solicitați de jurnale interne și internaționale ca evaluatori ai unor articole submise, iar Dr Anton G. a fost evaluator al unor proiecte depuse în competiția internațională EuroNanoMed III – Transnational research for nanomedicine – 2016 (Lisabona, 22-23 iunie). În acest an, trei dintre membrii Departamentul de Virusologie moleculara au câștigat concursul de promovare (Dr. A. Plesa CS II, Dr. Huică I. și Dr. Iancu I.V, CS III).

Coordonarea activității doctorale a contribuit la creșterea nivelului calitativ al activității de cercetare și la îmbunătățirea pregătirii individuale a doctoranzilor. Un doctorand al Dr. G. Anton și-a finalizat și și-a susținut teza în octombrie 2016.

În anul 2016, **departamentul Patologie celulară și moleculară (PCM)** a valorificat intens rezultatele obținute din temele de cercetare propuse Academiei Române, proiecte PNII și POS CCE, HIV ERA, prin publicarea a 20 de articole din care 17 cotate Web of Science – Thomson Reuters (ISI), care totalizează un factor de impact de 36,386. Articolele, publicate de membrii departamentului PCM în anii trecuți, au fost citate de peste 250 publicații în anul 2016. Trei articole au avut în acest an peste 18 citari, unul dintre acestea fiind citat în 27 publicații.

Rezultate științifice importante, au fost obținute ca și în alți ani, în special în domeniul geneticii moleculare prin participarea la efortul internațional de identificare a unor factori implicați în etiologia bolilor complexe dar și în studiul dezechilibrului imunologic în diferite infecții virale și/sau bacteriene. Trei articole publicate în 2016 au fost premiate anul acesta de către UEFISCDI.

Unele din rezultatele cercetărilor noastre, au fost lansate ca servicii, la solicitarea clinicienilor sau beneficiarilor privați, recunoscându-se în acest fel expertiza noastră în domeniu și a constituit și o sursă importantă de fonduri pentru finanțarea cercetărilor pe teme de interes internațional.

Ca în fiecare an din 2007 până în prezent, și în anul 2016 Institutul de Virusologie a fost invitat să participe în Programul OMS de evaluare a calității pentru determinarea virusului gripal tip A prin metode moleculare, participare pentru care s-a primit și anul acesta un "Certificate of Completion" și invitația de a participa la acest program și în 2017.

Activitatea științifică în cadrul departamentului PCM s-a concretizat în 2016 și prin publicarea a doua capitole de carte la edituri din străinătate, participarea la publicarea a doua volume la Editura AR și trimiterea spre evaluare și înregistrare a unui brevet de invenție.

Cercetătorii din echipa PCM fac parte din echipele de experți evaluatori în Comisia Europeană (Carmen C. Diaconu) și UEFISCDI (Carmen C. Diaconu, Coralia Bleotu), în comisia profesional – științifică, învățământ și legislație - Ordinul biochimistilor, biologilor și chimiștilor în sistemul sanitar din România (Coralia Bleotu), fac parte din noua colective editoriale ale unor jurnale internaționale sau indexate ISI și trei dintre aceștia au un index-Hirsh peste 11 (Carmen C. Diaconu, Mihaela Chivu Economescu, Coralia Bleotu).

În cadrul proiectelor în curs de desfășurare în 2016 s-au menținut colaborările internaționale cu Life and Brain Center, Universitatea din Bonn, Germania; Ludwig Institute for Cancer Research Brussels Branch, Christian de Dube Institute, Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgia; Universitatea California din San Diego, SUA.

Ca o consecință a acestor colaborări, în acest an am demarat un proiect în cadrul **PROGRAMULUI OPERAȚIONAL COMPETITIVITATE (POC) 2014-2020**, Acțiunea 1.1.4 Atragerea de personal cu competențe avansate din străinătate pentru consolidarea capacității de CD, ce va avea ca scop stabilirea profilului molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, sub conducerea unui cercetător (Stefan N. Constantinescu) cu descoperiri inovatoare în domeniu și o remarcabilă experiență internațională în sectorul de cercetare privat, (Ludwig Institute of Cancer Research, Ltd.), precum și în cercetarea academică (Fonds National de la Recherche Scientifique Belgium (FNRS) și Université de Louvain).

**ACADEMIA ROMÂNĂ**  
**INSTITUTUL DE VIRUSOLOGIE**  
**“Ștefan S. Nicolau”**

**RAPORT ANUAL**  
**2016**

**Șos. Mihai Bravu nr. 285**

**[www.virology.ro](http://www.virology.ro)**



## *Cuprins*

### **INTRODUCERE**

#### **11 I. ACTIVITATEA DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ**

##### **11 Domenii de cercetare**

##### **11 Proiecte finanțate de Academia Română**

##### **Programul 1**

- 11 1.1 Studiul expresiei moleculelor mici de ARN necodificator (miRNA) în evoluția infecțiilor virale

##### **Programul 2**

- 12 2.1 Factori de remodelare cromatiniană implicați în oncogeneza indusă viral
- 14 2.2 Studiu privind posibile asociații între infecția cu virus citomegalic (CMV) și boala cardiacă

##### **Programul 3**

- 15 3.1 Mecanisme moleculare implicate în patogeneza neoplasmelor mieloproliferative BCR-ABL1 negative
- 17 3.2 Testarea antigenemiei pp65 și a genotipului anumitor polimorfisme ale IL-10 la pacienți cu transplant renal

##### **Programe fundamentale**

- 18 Strategia Academiei Române 2016-2035 – proiectul nr. 7 - Sănătatea – de la Biologia moleculară la Medicina personalizată de vârf în România



---

**Proiecte/programe prioritare**

- 21 Infecții cu transmitere parenterală la consumatorii de droguri de abuz intravenoase

**Proiecte finanțate din fonduri structurale**

- 22 Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT)

**Programul ”Parteneriate în domeniile prioritare”**

- 25 P1. Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET - HIVNANOVA
- 26 P2. Transferul cunoașterii privind investigarea proprietăților antiinfecțioase și antitumorale ale unor noi formulări cosmetice și farmaceutice pe bază de extracte naturale (BeeHerE)
- 26 P3. Hidrogeluri compozite pe bază de nanoparticule anorganice și colagen cu activitate antimicrobiană prelungită pentru prevenirea infecțiilor de plagă (NanoColaGel)
- 27 P4. Dezvoltarea unui sistem inteligent suport pentru reducerea riscului infecțiilor congenitale (TORCH-IT)
- 27 P5. Investigarea unor markeri virali și de gazdă corelați cu lipsa de răspuns la tratamentul antiviral în hepatita cronică C (HepGen)
- 28 P6. Markerii moleculari ca predictorii ai evoluției post-terapeutice și prognosticului în managementul carcinomului tiroidian diferențiat
- 30 P7. Implementarea unui algoritm de diagnostic bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienții cu anormalități congenitale și de dezvoltare (CONGEN)
- 34 P8. Studiu genomewide al bolii bipolare I și ghid pentru estimarea riscului genetic de boală bipolară I în populația românească (GWASBP)
36. P9. Rolul S100A si MAP4K4 in progresia adenocarcinomului pancreatic ductal (S100MAP)
- 38 P10. Rolul oncogenelor virale E6/E7 HPV16 în reglarea activității componentelor complexului de remodelare cromatiniană NuRD (MBD2, MBD3)

**Cooperări internaționale**

- 39 CII. Long term effects of chronic HIV infection on the developing brain

- 40 CI2. Programul Organizației Mondiale a Sănătății de evaluarea calității pentru determinarea virusului gripal tip A prin metode moleculare
- 41 CI3. Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT)
- 43 CI4. Water quality determination and air investigation in the Antarctic regions
  
- 45 **Vizitatori din străinătate**
- 45 **Contracte extrabugetare**
- 51 **Realizări/activități care nu sunt cuprinse în alte secțiuni**
- 52 **Modul de valorificare a rezultatelor de cercetare și gradul de recunoaștere a acestora**

53 **II. RESURSE UMANE**

53 **III. BIBLIOTECA**

54 **IV. FINANCIAR - ADMINISTRATIV**

**ANEXE**

- 55-**Anexa A** Publicații, comunicări, postere, rapoarte în cadrul temelor de cercetare
- 64-**Anexa B** Lucrări elaborate în cursul anului 2016 în cadrul altor teme de cercetare
- 68-**Anexa C** Cărți (capitole de carte) editate în edituri din țară/străinătate
- 70-**Anexa D** Articole științifice apărute în reviste de specialitate  
din străinătate
- 74-**Anexa E** Articole științifice apărute în revistele Academiei Române sau capital  
într-o carte publicată de Editura Academiei Române
- 75-**Anexa F** Articole științifice în reviste de specialitate din țară
- 76-**Anexa G** Comunicări științifice la manifestări internaționale
- 80-**Anexa H** Comunicări științifice la manifestări naționale
- 83-**Anexa I** Articole citate în publicații apărute în 2016 (nr. citări)
- 92-**Anexa J** Cooperări științifice naționale și internaționale, inclusiv în cadrul proiectelor,  
vizitatori din străinătate

94-**Anexa K** Manifestări științifice internaționale/naționale organizate în 2016 de institut

95-**Anexa L** Conducere de doctorate, activități în teme de doctorat și post doc.

Activitate formare de tineri cercetători

101-**Anexa M** Membri în comitetul editorial al unei reviste de specialitate

internaționale sau a Academiei Române

102-**Anexa N** Aprecieri din străinătate/țară, premii din țară sau străinătate

103-**Anexa O** Realizări importante/excelente

104-**Anexa P** Brevete

105-**Anexa Q** Alte activități științifice

107-**Anexa R** Infrastructura de cercetare nouă achiziționată/completată în anul 2016

108-**Anexa S** Greutăți, nemulțumiri

109- **Anexa T** Propuneri

110- **Anexa U** Lucrari propuse pentru premiere

## INTRODUCERE

În anul 2016, Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” a continuat promovarea cercetării de excelență, rezultatele obținute fiind posibile datorită unei strategii manageriale adecvate, pe termen scurt și mediu, ce a cuprins obiective de performanță pe perioada 2013 – 2017. Obiectivele au vizat atât cercetarea fundamentală cât și cea aplicativă, cuprinzând domenii prioritare de mare importanță și actualitate în specialitate: virusologie moleculară, patologie celulară și moleculară, terapie antivirală.

Anul 2016 a fost caracterizat în Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau (IVN) de un efort susținut în scopul valorificării rezultatelor obținute din temele de cercetare propuse Academiei Române, proiectele PNII, PNIII și POS CCE care s-au desfășurat în acest an.

În vederea eficientizării activității, a îmbunătățirii performanței și a îndeplinirii obiectivelor propuse, s-a urmărit:

- Realizarea la parametri optimi a proiectelor internaționale și naționale în care Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” a fost implicat în anul 2016;
- Continuarea unor programe multidisciplinare în scopul dezvoltării colaborării cu institute CD din țară și străinătate, centre universitare etc.

Astfel, în anul 2016 au fost 4 obiective majore:

**1.** Îndeplinirea activităților prevăzute în planurile de cercetare fundamentală și aplicativă. Ca indicatori de performanță menționăm: 5 proiecte de cercetare fundamentală și un program prioritar aflate în planul Academiei Române; 10 parteneriate în domenii prioritare (6 PN II și 4 PN III); 4 cooperări internaționale din care un proiect finanțat din fonduri structurale; 6 contracte extrabugetare; servicii de consultanță și diagnostic.

Îndeplinirea acestui obiectiv a fost posibilă prin urmărirea stadiului de realizare a contractelor, prin analize periodice cu conducătorii proiectelor la nivelul laboratoarelor și în ședințe de Consiliu științific.

**2.** Valorificare a rezultatelor cercetării prin difuzarea rezultatelor, concretizate prin tratate, cărți, lucrări în reviste ISI, reviste ale Academiei Române.

În anul 2016 au fost publicate 35 lucrări în reviste ISI, și 10 cărți sau capitole de carte în edituri din țară sau străinătate.

În 2016, o serie de lucrări științifice elaborate de cercetători din institut au fost citate de 321 ori în reviste de specialitate din străinătate.

Au fost valorificate produse și tehnologii rezultate din activități de cercetare, depunându-se la OSIM un brevet de invenție.

În anul 2016, cercetătorii institutului au colaborat cu numeroase colective de cercetare din țară (spitale, universități, institute naționale, institute clinice, fundații) și străinătate, precum și cu OMS.

**3.** Creșterea nivelului de competență profesională a personalului existent prin instruiți periodice, perfecționare în centre naționale și internaționale, școala doctorantură.

În anul 2016 cercetătorii din institut au fost implicați în evaluarea unor proiecte internaționale (3), în managementul proiectelor cu fonduri europene (4) și în susținerea demersurilor necesare pentru continuarea colaborării cu instituții din alte țări.

Prin participarea la consorții de cercetare, desfășurate în anul 2016, s-au realizat schimburi de experiență și informații științifice în domenii de activitate complementare cu cercetători din institute din Germania, Franța, Italia, Belgia, Austria și SUA.

**4.** Consolidarea situației economico-financiare a Institutului de Virusologie „Stefan S. Nicolau” a fost realizată prin creșterea veniturilor extrabugetare, îmbunătățirea activității de investiții și de administrare a patrimoniului institutului.

În anul 2016 alocarea financiară a fost realizată în proporție de 100%. Au fost judicios cheltuite veniturile serviciilor prestate în institute.

Angajamentele financiare supervizate au fost onorate în termenul legal.

Toate solicitările de prestări servicii pentru pacienți au fost onorate la prețuri minime, fără profit.

Veniturile extrabugetare au fost astfel distribuite încât să acopere 100% din obiectivele contractelor respective și să contribuie la regia institutului (cca 15%). S-a acordat atenție maximă solicitărilor legate de activitatea de cercetare.

Institutul de Virusologie „Stefan S. Nicolau” este instituție organizatoare de doctorat în cadrul Școlii de doctorat a Academiei Române (SCOSAAR). Coordonarea activității doctorale a contribuit la creșterea nivelului calitativ al activității de cercetare și la îmbunătățirea pregătirii individuale a tinerilor doctoranzi.

În acest an, doi doctoranzi (Claudia Diță și Adelina Roșca) au susținut public teza de doctorat. În noiembrie 2016 au fost admiși 6 doctoranzi.

---

În cadrul Catedrei de Virusologie a UMF Carol Davila, care funcționează în Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau”, are loc o susținută activitate de instruire practică a specialiștilor (studenți la Facultatea de Medicină Generală, rezidenți în specialitatea Medicină de laborator și boli infecțioase, medici ce urmează cursuri de perfecționare). Cadrele universitare care aparțin colectivului „Viroze emergente” au fost implicate, de asemenea, în îndrumarea proiectelor de finalizare a lucrărilor de licență și de absolvire și evaluarea activităților didactice directe/conexe la toate formele de învățământ.

În anul 2016, s-a desfășurat acțiunea de recertificare și acreditare a laboratoarelor de cercetare, amenajarea laboratoarelor conform noilor cerințe ale standardelor în vigoare. Institutul de Virusologie este acreditat ISO 9001 din anul 2007.

Trebuie menționat faptul că în acest an, au apărut în Editura Academiei Române, volumele doi și trei din Strategia Academiei Române, pe perioada 2016-2038. Un colectiv din Institutul de Virusologie, a participat sub conducerea Acad. Victor Voicu, Secretar General al Academiei Romane, la elaborarea Proiectului 7 „Sănătatea de la Biologia Moleculară la Medicina personalizată de vârf în România.



---

## I. ACTIVITATEA DE CERCETARE STIINTIFICA IN ANUL 2016

### Domenii de cercetare

- Monitorizarea virusologică și tratamentul infecțiilor transmise parenteral (HIV, VHC, VHB)
- Virusologie moleculara viroze emergente
- Genetică și epigenetică
- Biologie celulară
- Patologie celulară și moleculară
- Medicină regenerativă cu celule stem

### Proiecte finanțate de Academia Română

#### Programul 1

##### 1.1. Studiul expresiei moleculelor mici de ARN necodificator (miRNA) în evoluția infecțiilor virale

Responsabil: Dr. Sultana Camelia

##### Faza 1. Rolul miRNA în evoluția infecției HIV

Studii recente sugereaza ca mecanismele epigenetice ar putea juca un rol esential în infecția cu retrovirusuri, inclusiv cu HIV, mediind integrarea virusului în genomul gazdă și silențierea provirusului la situsul de integrare. Scopul studiului a fost evaluarea expresiei unui microARN celular (miR-29a- pentru care studii in vitro au sugerat implicarea în patogenia infecției virale), într-o cohortă de pacienți HIV- pozitivi, infectați parenteral în copilărie (durata mediană a infecției HIV 23.9 ani; IQR: 22.99-24.77), poliexperimentați terapeutic. Nivelul expresiei miR-29a s-a corelat invers proportional cu nivelul replicării HIV ( $p=0.002$ ,  $\rho=-0.36$ ). Diferențe semnificative ale nivelului de expresie miR-29a au fost evidentiaste între subiecții care au prezentat supresie a replicării virale și cei cu încărcare virală mare (peste 1000 copii ARN HIV/mL plasmă): 1.04 vs 0.52,  $p=0.001$ . In plus, au fost obținute corelații semnificative între nivelul miR-29a și gradul de imunosupresie evaluat atat prin numărul de celule CD4 pozitive ( $p=0.003$ ,  $\rho=0.23$ ), cat și prin raportul CD4/CD8 ( $p=0.02$ ,  $\rho=0.17$ ). Combinand predictorii virusologici si imunologici s-a constatat ca nivelul miR-29a poate fi utilizat ca factor independent de



-----  
predicție a succesului terapeutic (încărcare virală HIV nedetectabilă în plasmă și status imun restaurat) în infecția HIV la pacienți ce au experimentat multiple scheme de tratament. Studiile vor fi extinse prin investigarea tintelor potentiale ale miR29A.

#### Faza 2. miRNA ca predictor al evoluției infecției cu virusuri hepatitice

O serie de moleculele mici de ARN necodificator, joacă un rol important în creșterea și diferențierea celulară, precum și în transformarea celulară. MiRNA-125b (miR-125b) este un omolog înalt conservat al *lin-4*, implicat în numeroase tipuri de cancere, inclusiv în apariția carcinomului hepato-celular. Deoarece acest tip de malignitate este frecvent asociată hepatitei C cronice, a fost evaluată expresia microRNA-125b la 108 pacienți infectați cu virusul hepatitic C, utilizând tehnica real-time PCR (Life Technologies - TaqMan® MicroRNA Assays) și normalizarea gradului de expresie atât față de un ARN mesager celular (RNU43- control endogen) cât și față de un grup de subiecți sănătoși. Vârsta medie a pacienților a fost 53,5 ani [22 - 68,3], 59,3% dintre aceștia au fost femei; 44,4% au avut încărcatura virală la bază scăzută și 37,9% au prezentat fibroză ușoară sau moderată. Expresia MiR-125b a fost corelată semnificativ cu viremia VHC ( $p=0,04$ ), cu citoliza hepatică ( $p=0,02$ ) și cu gradul fibrozei hepatice ( $p=0,007$ ). Expresia miR-125b a fost semnificativ scăzută la pacienții care au obținut răspuns virusologic susținut (SVR) după biterapia cu PEG-interferon plus Ribavirina ( $p=0,03$ ), sugerând că acest tip de miRNA poate fi implicat în controlul replicării virale și răspunsului la tratamentul cu IFN, probabil prin interferarea căilor de semnalizare ale acestuia. Modificarea expresiei microRNA-125b la pacienții cu hepatita cronică C poate fi utilizată pentru aprecierea evoluției bolii și poate folosi în viitor pentru dezvoltarea de biomarkeri predictivi neinvazivi.

## Programul 2

### 2.1. Factori de remodelare cromatiniană implicați în oncogeneza indusă viral

Responsabil: Dr Iulia Virginia Iancu

#### Faza 1. Model experimental pentru evaluarea unor mecanisme de remodelare cromatiniană

În progresia leziunilor cervicale spre cancer de col uterin, un rol important este jucat de oncoproteina E7 a genotipurilor de risc ale virusurilor papiloma umane (HPV), și interacțiile pe care aceasta le stabilește cu diverse ținte celulare. În procesul de remodelare cromatiniană intervin o serie de factori care compun

-----  
complexul represiv polycomb 2 responsabil pentru di-/tri-metilarea restului de lizină 27 al histonei H3 (H3K27me2/3), având ca rezultat silențierea genică.

Un rol important pentru activitatea histon-metiltransferazică a complexului este jucat de către trei dintre componente și anume: EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), SUZ12 (SUZ12 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit), EED (Embryonic ectoderm development), în absența interacțiunii dintre cele trei, complexul fiind inactiv enzimatic.

Studii recente au arătat ca factorii componenți ai acestui complex de remodelare, mediază senescența indusă de oncogene în scopul limitării expansiunii celulelor cu potențial transformant. Pe de altă parte, virusurile cu potențial oncogen (între care și HPV) apelează la diverse strategii de reprogramare celulară pentru abrogarea/limitarea inducerii senescenței pe calea complexului represiv polycomb 2 și pentru instalarea infecțiilor persistente, premiză pentru transformarea celulară. Astfel oncoproteinele ale acestor virusuri alterează căile de reglare transcripțională care implică enzimele de modificare a histonelor. În acest sens, se raportează activarea EZH2 de către E7HPV și hipermetilarea promotorilor țintelor componentelor complexului în linii celulare HPV(+) vs liniile HPV (-).

În această fază s-a urmărit investigarea modului în care oncoproteina E7 HPV modulează expresia unor factori de remodelare cromatiniană în model experimental. În acest sens,  $2.0 \times 10^5$  celule HeLa (imortalizate cu HPV 18) au fost cultivate în placi cu 6 godeuri, în mediu DMEM-F12 (Gibco) suplimentat cu 10% ser fetal, până la 60-70% confluență. Celulele au fost transfectate pentru 48 ore cu siARN specific pentru E7 HPV18 (Ambion) în concentrație de 75nM, în prezența Lipofectamin 2000 (Invitrogen), și cultivate în conformitate cu recomandările producătorului. În paralel, au fost cultivate celule netratate cu siARN dar și celule tratate cu mediu de transfecție și celule tratate cu siARN sintetic (toate servind ca și control). Ulterior, din aceste celule a fost izolat ARN (folosind Trizol, invitrogen) și s-au sintetizat ADNc cu ajutorul kit-ului Transcriptor First Strand cDNA Synthesis (Roche). Expresia EZH2, SUZ12 și EED a fost cuantificată prin real-time PCR (FastStart SYBR Green Master mix, Roche) în liniile tratate vs controale. Din analiza datelor obținute s-a observat că expresia genică pentru cele trei componente ale complexului suferă modificări semnificative ca urmare a transfectării cu siARN-E7 ( $p < 0,05$ ). În celule transfectate EZH2 a prezentat un n-fold= -0,075, SUZ12 n-fold= - 0,022, iar în cazul EED n-fold= -0,0051.

## Faza 2. Validare în probe biologice

Pornind de la rezultatele obținute în modelul experimental am decis validarea expresiei celor trei componente care compun complexul represiv polycomb 2 în probe biologice. S-au folosit izolate provenite

de la 87 de specimene cervicale (23-72 ani) provenite de la paciente cu leziuni cervicale severe (CIN1;CIN2/3) și cancer cervical (SCC) cât și de la un lot control format din 25 femei (20-43) fără leziuni intraepiteliale (citologie NILM) și negative pentru infecția cu HPV. S-a urmarit izolarea din probele biologice a ARN total care a fost folosit ulterior pentru a genera ADNc necesar pentru cuantificarea prin qRT-PCR a expresiei genelor țintă.

Toți cei trei factori analizați au prezentat un nivel semnificativ ridicat în probele testate comparativ cu lotul control. EZH2 a prezentat niveluri ridicate ale expresiei atât în leziunile de tip CIN1 (n-fold=0,137; p=0,041) cât și în leziunile CIN2/3 (n-fold=0,365; p=0,023), nivelul cel mai crescut fiind detectat în cancer (n-fold=0,983; p=0,007). Un nivel crescut al expresiei, asociat cu progresia leziunii, s-a observat și pentru SUZ12 care a prezentat în CIN1 un n-fold=0,532, în CIN2/3 un n-fold= 0,928 și în cazul pacientelor cu SCC un n-fold= 1,37 (p=0.005). Referitor la expresia EED pentru probele investigate cele mai crescute valori s-au obținut pentru probele cu SCC (n-fold= 0,583; p=0,006), niveluri ridicate fiind detectate și în leziunile de tip CIN1 (n-fold=0,241) și CIN2/3 (n-fold=0,432). În cazul probelor prezentând cancer cervical s-a constatat că nivelurile cele mai ridicate ale expresiei pentru cei trei factori studiați sunt detectate îndeosebi în stadiile avansate (III-IV FIGO) și pozitive pentru infecția cu HPV mai ales cu genotipuri de risc înalt.

Rezultatele obținute au semnalat niveluri ridicate ale expresiei pentru toate cele trei componente ale complexului represiv polycomb 2 în leziunile displazice cervicale și cancerul cervical asociate cu infecția cu HPV de risc înalt și care coroborate cu rezultatele obținute în modelul experimental sugerează un potențial rol pentru acești factori de remodelare cromatiniană în apariția și progresia cancerului cervical.

Diseminări:

1.Iancu IV, Botezatu A, Plesa A, Huica I, Socolov D, Anton G Epigenetic alterations în cervical carcinoma. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, OP 16, S18

## **2.2. Studiu privind posibile asocieri între infecția cu virus citomegalic (CMV) și boala cardiacă**

Responsabil Dr Irina Huică

Faza 1. Testarea virală (CMV) a unor pacienți cu afecțiuni cardiovasculare vs lot control

Date din literatură corelează prezența CMV cu bolile cardiovasculare datorită abilității acestui virus de a infecta aproape toate tipurile de celule implicate în procesele cardiovasculare și de a persista în celulele

endoteliale vasculare. Acest studiu a urmărit identificarea unei posibile asocieri între prezența ADN CMV în plasmă (ca marker al infecției productive) și profilul inflamator în boala cardiacă. Spre deosebire de rapoartele din literatura, lotul de studiu a inclus subiecți tineri cu hipertensiune arterială și fără alte comorbidități. Probele utilizate au constat în sânge prelevat de la 32 pacienți cu HTA (11 bărbați și 21 femei, vârsta medie 38,2 ani și de la 29 subiecți sănătoși - lot control format din 12 bărbați, 17 femei, vârsta medie 35,7 ani). Testarea s-a efectuat pe ADN extras din probe de sânge cu ajutorul kit-ului Qiagen, conform specificației producătorului. Detecția și cuantificarea CMV s-a efectuat prin RT-PCR cu ajutorul kit-ului Bosphore CMV Quantification Kit v2 (Anatolia Geneworks), cu o sensibilitate de detecție de 60 UI/ml. CMV a fost identificat în cinci dintre probele prelevate de la pacienți ( $16450 \pm 13472$  UI/ml) și într-o probă prelevată de la un subiect sănătos ( $13291,82$  UI/ml).

## Faza 2. Corelații cu profilul inflamator

În vederea stabilirii unui profil inflamator, au fost studiate expresiile citokinelor IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 în probele de sânge provenite de la subiecții luți în studiu. ARN total a fost izolat din plasmă cu Trizol (Invitrogen), conform specificațiilor producătorului și revers-transcris folosind primeri oligo-dT și reactivi de la Promega, conform protocolului producătorului. Evaluarea nivelului expresiilor citokinelor studiate s-a efectuat prin cuantificare în RT-PCR cu TaqMan Universal PCR Master Mix (No AmpErase) și sonde FAM TaqMan (Applied BioSystems), pentru fiecare dintre citokinele investigate. Nivelurile de expresie pentru citokine au fost exprimate ca n-fold față de lotul martor. Între pacienții cu HTA CMV pozitivi și cei CMV negativi, diferențe au fost găsite pentru TNF- $\alpha$ , (media n-fold 0,8279, minim 0,05454, maxim 2,051) ( $p = 0,0459$ ). Pentru IL-6, nivelurile de expresie au fost ( $-0,7716 \div 1,926$ , media 0,4382,) dar fără semnificație statistică ( $p=0.698$ ). Valorile obținute pentru celelalte citokine au fost: IL-10 ( $-0,3031 \div 2,444$ , media 0,7928) și TGF- $\beta$ 1 ( $-0,3727 \div 1,956$ , media 0,6689), dar fără semnificație statistică ( $p>0,05$ ). Studiul va continua pe un număr mai mare de subiecți.

## Programul 3

### 3.1. Mecanisme moleculare implicate în patogeneza neoplasmelor mieloproliferative BCR-ABL1 negative

Responsabil: Dr. Carmen Cristina Diaconu / Dr. Cristina Mambet

#### Faza 1. Investigarea mutațiilor driver în neoplasme mieloproliferative

Din punct de vedere patogenetic, în ultima decadă au fost identificate 3 clase de mutații driver somatice specifice pentru neoplasmele mieloproliferative (NMP) BCR-ABL1 negative, în majoritatea cazurilor

mutual exclusive, care conduc direct sau indirect la activarea constitutivă a semnalizării JAK2/STAT. Acestea sunt capabile să inducă experimental o boală mieloproliferativă pe diferite modele animale și sunt reprezentate de: mutația JAK2 V617F - exonul 14, peste 95% din pacienții cu PV și 50 - 60% din pacienții cu trombocitemie esențială (TE) și mielofibroza primară (PMF), mutații JAK2 în exonul 12 (4% în cazurile de PV JAK2 V617F negativ mutații în gena MPL a receptorului pentru trombopoietină TPOR (3-4% în ET și 5-7% în MFP); mutații în gena calreticulinei CALR (20-25% în ET și 25-30% în PMF). În studiul nostru, ne-am propus să stabilim prevalența și să caracterizăm mutațiile CALR la un lot de 90 pacienți diagnosticați cu ET (n=69, 76.6%) sau MFP (n=21, 23.4%) conform criteriilor OMS și cu rezultat negativ pentru mutația JAK2V617F. Mutațiile CALR au fost testate în probe de ADN granulocitar stocate în banca de probe IVN, prin secvențierea Sanger a exonului 9 al genei. Au fost detectate mutații CALR la 52 dintre pacienții investigați (57.7%). Mutația CALR de tip 1 (del 52) a fost cea mai prevalentă, reprezentând 61.5% din totalul mutațiilor CALR, fiind urmată de mutația CALR de tip 2 (ins5) – 34.6% din mutațiile CALR. Au fost identificate de asemenea 2 mutații CALR „type 1-like” reprezentate de deleția a 46 perechi de baze (c.1095\_1140del). Deși numărul de pacienți cu PMF inclus în lotul de investigat a fost scăzut s-a constatat predominanța mutației CALR de tip 1 (93.7% din totalul mutațiilor CALR), fiind în concordanță cu datele din literatură. Distribuția celor 2 variante de mutații cu CALR în grupul pacienților cu ET a fost relativ egală; nu s-au înregistrat evenimente trombotice la pacienții cu ET și mutații CALR; 2 dintre pacienții cu CALR tip 1 au suferit transformare în mielofibroză secundară după aproximativ 7 ani de la diagnostic. Cu toate că au fost selectați pacienți diagnosticați cu ET și MFP pe criterii clinice, hematologice și histopatologice, procentul de mutații CALR (57.7%) este mai mic decât cel raportat în studii. Acest lucru ar putea fi explicat de prezența de mutații MPL care nu au fost încă analizate, existența unor mutații mai rare, precum și de faptul că trombocitoza ar fi în unele cazuri secundară. Aceste aspecte vor fi aprofundate în studii complementare.

#### Faza 2. Studiul inflamației cronice în neoplasme mieloproliferative.

Datele actuale indică faptul că NMP sunt asociate cu un grad redus de inflamație cronică, sugerată de profilele anormale de citokine detectate la pacienții cu aceste afecțiuni (în special la cei cu mielofibroză primară), de incidența crescută a comorbidităților autoimune sau a celor mediate de inflamație, precum și de impactul inhibitorilor JAK asupra unora din aceste comorbidități. În plus, se presupune că inflamația cronică ar putea să afecteze celulele stem hematopoietice din măduva osoasă printr-o agresiune oxidativă asupra ADN-ului, ceea ce ar putea să inducă evoluția clonală în NMP. Studiul nostru preliminar a avut ca scop analiza nivelului plasmatic al unor citokine la un grup de pacienți ce prezintă unul din cele 3

fenotipuri de trombocitemie esențială (TE) asociate cu mutația JAK2 V617F, conform Clasificării Clinice, Moleculare și Patologice OMS 2014 (WHO-CMP) a NMP: TE normocelulară, TE hipercelulară cu eritropoieză crescută (PV prodromală) și TE hipercelulară cu proliferare megakariocitară și granulocitară (TE.MGM). Studiul a inclus 40 pacienți cu trombocitoză persistentă și rezultat pozitiv la testarea mutației JAK2V617F. Pe baza criteriilor WHO-CMP 2014, ce iau în considerare rezultatul biopsiei de măduvă osoasă, nivelul eritropoietinei serice, activitatea lactat-dehidrogenazei (LDH) și încărcătura alelei mutante JAK2V617F, pacienții au fost clasificați în cele 3 subtipuri TE, astfel: 22 pacienți în grupul TE normocelulară, 5 în grupul PV prodromală și 8 în grupul TE.MGM. În plus, a fost evaluat separat un grup de 5 pacienți cu TE ce au prezentat o a doua neoplazie la diagnostic. Au fost testate prin metoda ELISA nivelurile plasmatice ale următoarelor interleukine: IL1- $\beta$ , IL-6, IL-8 și IL-10. Analiza statistică a rezultatelor obținute a arătat că IL-8, IL-10 și IL-6 au înregistrat valori mediane semnificativ mai mari în grupul TE.MGM comparativ cu grupul TE normocelulară (538.5 pg/ml, 42 pg/ml, 391 pg/ml vs. 196 pg/ml, 0 pg/ml, 172 pg/ml;  $p=0.0045$ ,  $p=0.0054$  și respectiv  $p=0.0138$ ). Deși pacienții cu PV prodromală au prezentat o valoare mediană a concentrației IL-6 mai mare decât cei cu TE normocelulară, aceasta nu a fost semnificativă statistic. Pacienții cu TE și a doua neoplazie au înregistrat cele mai mari valori mediane ale concentrațiilor IL-8 și IL1- $\beta$  (676 pg/ml și respectiv 359 pg/ml). Deși lotul de pacienți analizat a fost numeric redus se poate constata că fenotipul TE.MGM asociat cu o evoluție mai puțin favorabilă comparativ cu cel TE normocelulară se caracterizează printr-un nivel semnificativ mai crescut de interleukine plasmatice, ceea ce sugerează o posibilă implicare a inflamației cronice în generarea unor fenotipuri mai agresive de NMP.

### **3.2. Testarea antigenemiei pp65 și a genotipului anumitor polimorfisme ale IL-10 la pacienți cu transplant renal**

Responsabil: Dr. Irina Alexiu

Faza 1. Evaluarea antigenemiei pp65 la pacienți cu transplant renal (TR)

O metodă uzuală întrebuințată pentru diagnosticarea infecției CMV, alături de serologia specifică, este testul de imunofluorescență indirectă pentru evidențierea antigenului timpuriu pp65 al virusului. În perioada ianuarie-iunie 2016 s-a testat antigenemia pp65 pentru 281 de probe de sânge periferic de la pacienți cu transplant renal (TR). Rezultatele au fost pozitive pentru 136 de probe, indicând prezența reactivării infecției CMV.

Faza 2. Stabilirea genotipului anumitor polimorfisme ale IL-10 la pacienții cu transplant renal luați în studiu și corelarea rezultatelor.

Genotipurile specifice pozițiilor -1084, -819 și -592 în gena IL-10 dau naștere la fenotipuri înalt, mediu și slab secretorii. Au fost analizate prin secvențiere probe de la 45 de pacienți TR. Rezultatele au arătat că 14 pacienți prezentau genotip (SS) corespunzător fenotipului slab secretor IL10, 28 de pacienți prezentau genotip (MS) specific fenotipului mediu secretor și doar 3 pacienți au prezentat genotip (IS) corespunzător fenotipului înalt secretor. În cadrul acestor subgrupe, la pacienții cu genotip SS 57,2% au prezentat reactivare CMV, la cei cu genotip MS 46,4% au prezentat reactivare CMV iar în cazul genotipului corespunzător fenotipului înalt secretor 2 din 3 au prezentat reactivare CMV.

### **Programe fundamentale**

**STRATEGIA ACADEMIEI ROMÂNE 2016-2035 – Proiectul nr. 7. SĂNĂTATEA – DE LA BIOLOGIA MOLECULARĂ LA MEDICINA PERSONALIZATA DE VÂRF ÎN ROMÂNIA –** Coordonator: Acad. Victor Voicu.

Echipa de lucru: Dr Mihai Stoian, CS I, Director, Institutul de Virusologie "Stefan S. Nicolau", Bucuresti  
Acad. Dr Anca V. Sima, CSI, secretar științific, Institutul de Biologie și Patologie Celulară "Nicolae Simionescu", București

Acad. Lucian-Liviu Albu, Sectia de științe economice, juridice și sociale, Academia Română

Prof. Dr. Ion Ghizdeanu, CSI, Institutul de Prognoză Economică, București

Dr Carmen Cristina Diaconu, director adjunct, CS I Institutul de Virusologie "Stefan S. Nicolau", București

Prof. Dr Simona Ruta, CSI, UMF Carol Davila, Institutul de Virusologie "Stefan S. Nicolau", București

Dr Gabriela Anton, CS I, Institutul de Virusologie "Stefan S. Nicolau", București

Buget 2016: 90 000 lei

Schimbările demografice (care duc la îmbătrânirea populației și la migrarea specialiștilor), schimbările climatice (care facilitează apariția de noi agenți infecțioși) precum și modificările în spectrul patologiilor (cu creșterea morbidității prin boli non-transmisibile) reprezintă provocări majore ce trebuie analizate atent în strategia pentru sănătate. Promovarea medicinei personalizate bazată pe identificarea predispoziției genetice pentru dezvoltarea unor maladii complexe, permite definirea unui profil individual de risc și identificarea variațiilor în raspunsul la un anumit tip de terapie. Pentru a se sincroniza cu restul statelor membre ale UE care nu au încă un avans foarte mare în implementarea medicinei personalizate în

propriile strategii de sănătate dar și pentru recuperarea decalajului și respectarea angajamentelor asumate de România la nivel european pentru asigurarea sustenabilității programelor de sănătate publică, de prevenție a bolilor cronice și transmisibile și de cercetare medicală, echipa acestui proiect a încercat orientarea strategiei pentru sănătate către prioritizarea abordărilor moderne, personalizate bazate pe: identificarea predispoziției genetice pentru dezvoltarea unor maladii complexe, definirea unui profil individual de risc și de răspuns la terapie.

Astfel, până în anul 2020 obiectivele generale și specifice pentru dezvoltarea sistemului de sănătate în România ar trebui orientate spre:

- Dezvoltare mai accelerată a sistemului de sănătate comparativ cu cea a restului economiei;
- Alinierea finanțării în sănătate cu nivelul european - cca 10% din PIB pentru a valorifica potențialul existent și pentru promovarea produselor și serviciilor indigene pentru sănătate, ar încuraja cooperarea între instituțiile medicale și operatorii economici privați.
- Formarea constantă a resursei umane cu evaluarea și cuantificarea periodică și sistematică a performanțelor, monitorizarea gradului de transfer al rezultatelor cercetării, remodelare managerială continuă și restructurarea economică bazată pe parteneriatul public-privat; politici flexibile în domeniul formării de specialiști; asigurarea unui mediu favorabil dezvoltării intelectuale și profesionale a cercetărilor, doctoranzilor etc.; diseminarea eficientă a rezultatelor de excepție obținute în sistemul medical și în cercetarea medicală.
- Promovarea medicinei personalizate prin implementarea și finanțarea constantă și coerentă a unor programe care să asigure: screening și diagnostic timpuriu; Identificarea unor markeri de prognostic și predicție specifice pentru un anumit tip de patologie; co-dezvoltarea unui biomarker de diagnostic cuplat cu medicamentul adecvat (companion diagnostics); identificate în volumul III al Strategiei de dezvoltare a României în următorii 20 de ani (Editura Academiei Române, București, 2016, ISBN 978-973-27-2615-0)

Până în anul 2035, România ar trebui să aibă ca obiective generale:

- Identificarea predispoziției genetice pentru dezvoltarea unor maladii și definirea unui profil individual de risc;
  - Introducerea unor algoritmi diagnostici și terapeutici în funcție de biomarkeri de predicție ai evoluției bolii;
  - Dezvoltarea unor metode inovative de tratament și profilaxie.

Pentru a putea reduce decalajele față de restul statelor membre ale UE, strategia pentru sănătate va trebui să atingă aceste obiective prin măsuri specifice în toate domeniile de sănătate publică care pot



beneficia de acest tip de abordare, cel puțin în perioada 2020-2035.

Sănătatea este considerată un domeniu "cu impact critic asupra calității vieții și a resurselor publice". Numai impactul economic indirect al stării de sănătate a populației este estimat la câteva procente din PIB." De asemenea, în domeniile de specializare inteligentă se regăsesc o serie de direcții cu aplicabilitate imediată în strategia centrată pe medicina personalizată: bioeconomia cu cercetări aplicative în industria farmaceutică, tehnologia informației și a comunicațiilor și eco-nano-tehnologii. Impactul pe care îl pot avea fondurile europene, suma pusă la dispoziție prin Programul Operațional Regional 2014-2020 pentru domeniul sănătate fiind de 326 milioane euro pentru îmbunătățirea infrastructurii în domeniul sănătății dar și alte fonduri destinate unor proiecte care au ca obiective inovația în domeniul sănătății, cercetarea aplicativă pentru îmbunătățirea calității asistenței medicale, e-sănătate, asigurarea de servicii medicale sustenabile, formarea personalului și cooperarea europeană.

Deși au cunoscut o îmbunătățire de-a lungul perioadei de 25 de ani de după revoluție, o serie de indicatori rămân problematici, cu decalaje importante față de media UE: cea mai ridicată mortalitate infantilă din UE (9 la 1.000 născuți vii față de 3,8 media UE27, în 2012), cea mai mare incidență a TBC din UE (87 la 100.000 locuitori în 2013, de 10 ori mai mare față de unele țări UE occidentale). Speranța medie de viață continuă să fie printre cele mai scăzute din regiune (74,4 ani față de 80,3 media UE27), iar speranța de viață sănătoasă la naștere (57,9 România în 2013, față de 61, 5 ani media UE28) a cunoscut un trend constant de ușoară scădere din 2007 în 2013, în România, atât la femei cât și la bărbați (de la 62,9% în 2008 la 57,9 în 2013). Deși eforturile financiare ale statului român au crescut în ultimii 10 ani în cifre absolute dar și procentual, lipsurile din sistem continuă să persiste, iar, în context european, finanțarea sistemului românesc rămâne scăzută. România continuă să fie pe unul dintre ultimele locuri din UE în ceea ce privește resursele alocate sănătății, jumătate din cât alocă țări precum Germania, Franța, Belgia sau Olanda. Alocarea cheltuielilor publice pentru sănătate trebuie să ajungă la un minim de 7% din PIB.

Nu doar indicatorii stării de sănătate sunt defavorabili în România în comparație cu UE ci și cei referitor la servicii medicale: nr de medici/ 100 000 loc, numărul de consultații. Decalajul între regiuni și între rural și urban în România rămâne o problemă: în rural, asigurarea cu medici este de 3 ori mai mică, decât în urban, există localități rurale fără medic de familie.

Importanța funcției publice a statului este diminuată în România față de alte state UE prin procentul redus al cheltuielilor publice sociale ca procent din PIB. (34,9% România, față de 49,1% media UE 18%). Funcția socială a statului va trebui întărită prin creșterea tuturor cheltuielilor publice sociale și a cheltuielilor publice cu sănătatea. Concluziile acestui studiu major al AR vor fi publicate în volumul IV.

---

**Publicatii:**

- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani Vol. 2; coord. Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, ISBN 978-973-27-2615-0. ”Sănătatea de la biologie moleculară la medicina personalizată de vârf în România”, colectiv autori Proiect 7:, V. Voicu, M. Stoian, A.V. Sima, S. Ruta, G. Anton, CC Diaconu, 477 pg., 2016.
- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani Vol. 3; coord. Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, ”Sănătatea de la biologie moleculară la medicina personalizată de vârf în România”, colectiv autori Proiect 7:, V. Voicu, M. Stoian, A.V. Sima, S. Ruta, G. Anton, CC Diaconu, I. Ghizdeanu, C. Tomescu, 2016.

**Proiecte/programe prioritare****Infectii cu transmitere parenterala la consumatorii de droguri de abuz intravenoase**

Responsabil: Prof. dr. Simona Ruta

Faza 1. Comorbidități asociate infecției HIV la consumatorii de droguri de abuz injectabile – Prevalența tuberculozei

Deși incidența tuberculozei în țările UE este în scădere, în România ratele de notificare rămân mai mari decât media europeană de 13,5 la 100.000 locuitori. De altfel, în 2012, România a raportat 27% din totalul cazurilor de TBC din UE/EEA, și o creștere accentuată a incidenței infecției HIV la pacienții cu TBC: de la 0.11 în 1990 la 0.81 în 2013, cu un vârf de 1.37 în 2011. Din aceste considerente, am evaluat prevalența tuberculozei la un lot de 442 consumatori de droguri injectabile nou diagnosticați cu infecție HIV, între 2009 și 2013. Dintre aceștia, 126 (28,5%) au fost diagnosticați cu TB activă, majoritatea (60.3%, 76/126) prezentând TBC pulmonar; ceea ce va alimenta în continuare evoluția epidemiei TBC din România. S-a înregistrat o rată înaltă de mortalitate (19.8% la cei coinfectați TB HIV vs 8.2% la cei monoinfecțiați HIV,  $p=0.001$ ), semnificativ mai ridicată la cei cu imunosupresie severă și la cei netratați. Nu au existat diferențe semnificative între pacienții coinfectați HIV-TB și cei monoinfecțiați HIV nici în ceea ce privește caracteristicile socio-demografice: vârsta la momentul diagnosticului HIV (30 vs 28 ani,  $p=0.8$ ), durata medie a consumului (96 de luni la ambele loturi) și vârsta medie la momentul debutului (22 vs 19 ani,  $p=0.6$ ) nici în ceea ce privește tipul de droguri utilizate- majoritatea fiind consumatori atât de heroină cât și de etnobotanice (50.5 vs 52,6 %,  $p=0.24$ ). Majoritatea pacienților diagnosticați cu TB au avut imunosupresie marcată (număr mediu de CD4 de 227 cel/mm<sup>3</sup>), dar în 28% din cazuri statusul imun

a fost prezervat ( $CD4 > 500$  celule /mmc), ceea ce poate reprezenta o reactivare datorata sindromului de reconstructie imuna la pacienții care încep medicația antiretrovirală. Toti pacientii au avut replicarea HIV activa la momentul diagnosticului , iar o treime au prezentat incarcari vitale  $> 10\%$  copii ARN HIV/ml. Culturi pozitive pentru Mycobacterium tuberculosis au fost obtinute din sputa a 48.5% IDU coinfectati HIV. Tulpini multirezistente (MDR-TB) au fost izolate doar de la 2 pacienti (1.5%), o observatie incurajatoare in contextul epidemiologic actual, in care Romania a raportat 530 cazuri de TB multirezistenta, din care 32 cu rezistenta extrema (XDR-TB).

#### Faza 2. Comorbidități asociate infecției HIV la consumatorii de droguri injectabile

In perioada 2010 - 2014 studiul longitudinal pe care l-am realizat a semnalat nu numai cresterea numărului de pacienti cu infectie HIV in randul utilizatorilor de droguri injectabile, ci si cresterea numarului celor diagnosticati tardiv, cu imunosupresie severă (37.5% în 2009 vs. 52.6% în 2014,  $p < 0,001$ ). Din totalul de 495 pacienti utilizatori de droguri injectabile diagnosticati cu infectie HIV, 238 (48,0%) au fost prezentari tardive (late presenters-LP,  $CD4 < 350$  celule/mmc), iar 168 (33.7%) pacienti cu boala HIV avansata (advanced HIV disease - AHD,  $CD4 < 200$  celule/mmc). Acesti pacienti au prezentat mai frecvent infecții oportuniste si malignitati asociate SIDA in momentul diagnosticului. Cele mai frecvente au fost infectiile pulmonare severe (22,6%), cu sepsis generalizat (8,4%) și endocardită (7,5%). Etiologia cea mai frecventa a fost infectia cu Staphylococcus aureus (65,7% din cazuri), iar rata de mortalitate in randul pacientilor cu prezentari tardive a fost semnificativ mai ridicata, comparativ cu pacientii diagnosticati in stadii initiale ale infectiei (38,8% vs. 14,2%,  $p = 0.1$ ). Evolutia clinica pe termen lung este complicata de lipsa de aderenta la terapia antiretrovirală, multiplele interactiuni medicamentoase si toxicitatile cumulative, precum si de riscul inalt generat de progresia rapida a unor infectii bacteriene si virale severe.

#### Proiecte finanțate din fonduri structurale

Proiect **POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P\_37\_798**, Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT), **PROGRAMUL OPERAȚIONAL COMPETITIVITATE 2014-2020**, AXA PRIORITARĂ 1 – CERCETARE, DEZVOLTARE TEHNOLOGICĂ ȘI INOVARE (CDI) ÎN SPRIJINUL COMPETITIVITĂȚII ECONOMICE ȘI DEZVOLTĂRII AFACERILOR, Acțiunea 1.1.4 Atragerea de personal cu competențe avansate din

străinătate pentru consolidarea capacității de CD, Tip proiect: Atragerea de personal cu competențe avansate din străinătate

Condus de Institutul de Virusologie; Director proiect: Prof. Stefan N. Constantinescu; Coordonator executiv: Carmen C. Diaconu; Echipa management: Daniel Coriu - Responsabil relații cu clinica; Cristiana Tanase - Responsabil dezvoltare aplicații *in vitro*; Coralia Bleotu - Responsabil dezvoltare aplicații *in vitro*; Gabriela Nebunu - Responsabil economic; Luminita Stafi - Responsabil planificări financiare; Felicia Iordache - Responsabil achiziții publice; Corneliu N Zaharia - Responsabil IT; Gabriela Anton - Responsabil program doctoral; Simona Ruta - Responsabil program postdoctoral; Lorelei I Brasoveanu - Responsabil cu asigurarea calității.

**Echipa de implementare:** Stefan N. Constantinescu, Mihaela Economescu (Chivu), Viviana Roman, Laura G. Necula, Anca Botezatu, Cristina Mambet, Ioana M. Pitica (Aldea), Lilia Matei, Voicu Oana Luminița, Milica Frățilescu, Steluța Mustețea, Doina Ivan

Program cofinanțat de Uniunea Europeană și Ministerul Fondurilor Europene prin intermediu ANCSI ca autoritate de management.

Perioada de implementare: 26.10.2016 – 26. 10.2020.

Valoarea totală: 8.672.500 lei

Valoarea primei cereri de rambursare 03/2017: 2.004.845 lei

Proiectul al cărui contract s-a semnat recent (26.10.2016), se referă la domeniul de prioritate națională – SĂNĂTATE iar **obiectivul său major** va fi **stabilirea unui nucleu de competență de înalt nivel** privind studierea mecanismelor moleculare ale neoplasmelor mieloproliferative (NMP), ale transformării acestora în leucemie acută mieloidă secundară (LAMs), precum și ale LAM de novo cu cariotip normal (LAMdn), într-un institut medical din Academia Română, sub conducerea unui cercetător cu descoperiri inovatoare în domeniu și o remarcabilă **experiență internațională în sectorul de cercetare privat**, (Ludwig Institute of Cancer Research, Ltd.), precum și în cercetarea academică (Fonds National de la Recherche Scientifique Belgium (FNRS) și Université de Louvain).

Studiul va avea ca obiective specifice:

1. Implementarea în studiul NMP, a LAMs și a LAMdn, a unor metodologii de ultimă oră: secvențierea de ultimă generație (NGS) a celulelor primare de la pacienți, genotiparea coloniilor primare individuale și a xenogrefelor, spectrometria de masă și abordările proteomice multiplex, în noile laboratoare ONCOVIR (POSCCE O2.2.1- 433/2012-2015).
2. Investigarea/identificarea și validarea de noi biomarkeri precum și a elementelor reglatoare cruciale

pentru progresia NMP, patogeneza LAM și diagnosticul precoce al tranziției NMP către LAMs. Înțelegerea modului în care biomarkerii identificați influențează inițierea bolii, evoluția clonală și criza blastică și folosirea rezultatelor integrate într-un protocol de stabilire a profilului molecular pentru diagnosticul precoce al progresiei NMP.

3. Transferul și implementarea noilor tehnologii și a protocolului de stabilire a profilului molecular, de la cercetare la extinderea și optimizarea portofoliului serviciilor de laborator.

Aceste trei obiective specifice sunt direct subscrise domeniului de prioritate națională – **SĂNĂTATE**, subdomeniile: 5.1. Diagnosticul precoce, tratamentul personalizat, monitorizarea și prognosticul în oncologie; 5.7 Terapia personalizată/de grup și monitorizarea terapeutică.

4. Investigarea unor tratamente selective și personalizate prin aplicarea noilor metodologii (mutageneză, clonare, validarea pe colonii primare, screening-ul “high throughput”) pentru a înlocui, reduce și rafina utilizarea animalelor în scopuri științifice (3R) și, în același timp pentru a îmbunătăți managementul clinic al acestor tipuri de neoplazii. Acest obiectiv se încadrează și în domeniului specializării inteligente 1 **BIOECONOMIE**, subdomeniul 1.4 Știința farmaceutică: 1.4.1 Evaluarea *in vitro/in vivo* în procesul de proiectare al medicamentelor generice; 1.4.4 Design molecular, bio(sinteză), semisinteză și screening “high throughput”.

5. Extinderea capacității de cercetare a institutului cu tineri cercetători înalt specializați, ca urmare a suportului asigurat cercetătorilor doctorali și postdoctorali de a lucra în echipa condusă de către un cercetător de notorietate, cu expertiză majoră în coordonarea proiectelor doctorale și postdoctorale internaționale din domeniul oncologiei. Prin acest obiectiv, proiectul va contribui și la îndeplinirea obiectivelor transversale specifice OS5 și OS6 ale SNCDI 2014-2020, cu atingerea, până în anul 2020, a masei critice de cercetători capabili să genereze progresul economic.

6. Creșterea gradului de conștientizare asupra informației științifice din domeniul sănătății, a managementului clinic și, în cele din urmă, a terapiei NMP și LAM, prin intermediul conferințelor și publicațiilor științifice, bazată pe colaborarea strânsă între echipa noastră de cercetători și clinicieni, care sunt înalt calificați pentru diseminarea informației științifice.

Proiectul va consolida capacitatea CDI a institutului român, acesta devenind eligibil pentru participarea la programele UE Orizont 2020. În același timp, o parte din rezultatele proiectului (kit-urile de stabilire a profilului molecular, kit-urile de screening molecular “high throughput”) vor fi transferate către sectorul economic și s-ar putea califica pentru implementarea în producție prin acțiunea 1.2.1, Proiecte inovative.

---

**Programul „Parteneriate in domenii prioritare”****P1. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET - HIVNANOVA contract 4/2016-**

Designul rational al unui vaccin terapeutic anti HIV-1 bazat pe o formula inovativa de ARNm inglobat in nanoparticule/Rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1 based on a novel formulation of nanoparticle-protected mRNA”

Perioada: 2016 - 2018

Consortiul international:

PI: Vrije Universiteit Brussel , Belgium- Joeri Aerts

Parteneri: Prins Leopold Instituut voor Tropische Geneeskunde, Belgium- Guido Vanham

Centre National de la Recherche Scientifique, Université Claude Bernard Lyon 1, France- Bernard Verrier, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Spain- Felipe Garcia, Institutul de Virusologie „Stefan S. Nicolau”, Romania- Simona Ruta

Buget IVN: 672.500 lei, reprezentand 150.000 euro

Suma pentru anul 2016: 251.574 lei

Date recente au demonstrat ca vaccinurile terapeutice bazate pe celule dendritice (DC) pot controla infectia HIV. Totusi, aplicarea acestor vaccinuri pe scara larga si comercializarea lor este limitata de necesitatea individualizarii in functie de pacient, de cerintele legate de existenta unei infrastructuri specializate, de un nivel inalt de experienta necesara prepararii DC si de conditiile speciale de stocare si transport. Din aceste motive sunt necesare noi vaccinuri, care sa pastreze calitatile unui vaccin bazat pe DC si sa depaseasca limitările acestora. Vaccinurile bazate pe ARNm par promitatoare in acest sens. A fost demonstrat ca ARNm este preluat selectiv de DC dupa injectarea in ganglioni limfatici si induce un raspuns imun puternic, specific pentru antigenul codificat. De aceea, un vaccin candidat interesant poate fi reprezentat de un ARNm capabil sa livreze catre DC atat o secventa antigenica inalt conservata a HIV, cat si semnale activatorii potente. O limitare importanta a unei asemenea abordari este legata de necesitatea inoculării intraganglionare, greu de realizat in practica clinica; de aceea se impune explorarea unor cai alternative standardizate, de administrare a vaccinului. In plus se ridica problema protectiei ARNm, in mod inerent expus la actiunea RN-azelor ambientale. Tinand cont de aceste premize, proiectul de fata va evalua fezabilitatea unui vaccin terapeutic anti HIV-1 bazat pe o formula inovativa de ARNm, ce codifica o secventa antigenica (HIVACAT), ce cuprinde epitopi inalt conservati intre diferitele

-----  
subtipuri HIV, care induc raspuns imun ce determina scaderea viremiei HIV, asociat cu alte specii ARNm care sa ofere activitate adjuvanta puternica, inglobate in nanoparticule ce confera stabilitate si protectie.

**P2. PN-III-P2-2.1-BG 116BG / 2016 - Transferul cunoașterii privind investigarea proprietăților antiinfecțioase și antitumorale ale unor noi formulări cosmetice și farmaceutice pe bază de extracte naturale (BeeHerE)**

Durata proiect: 01.11.2016 – 30.09.2018

Coordonator: Universitatea Bucuresti

Director proiect: Prof.dr. Mariana Carmen Chifiriuc

Partener: Institutul de Virusologie “St S Nicolau”

Responsabil proiect, IVN: dr. Coralia Bleotu

Valoare totala: 460 000 lei

Valoare pe anul 2016: 46 000 lei

Proiectul propune elaborarea unei metodologii inovative de testare a activității antimicrobiene, antivirale, antitumorale și imunomodulatoare, precum și de elucidare a mecanismelor de acțiune la nivel celular și molecular a unor extracte naturale vegetale și apicole, în scopul introducerii acestora în noi formulări cosmetico-farmaceutice pentru extinderea gamei de produse comercializate de agentul economic participant în proiect - Hofigal S.A. Strategia abordată se bazează pe numeroase date științifice din literatura de specialitate și pe rezultatele experimentale originale ale tuturor partenerilor implicați, privind obținerea, caracterizarea și comercializarea unor produse /compuși naturali cu acțiune terapeutică sau profilactică. În această etapă s-a realizat obținerea și caracterizarea fizicochimică complexă a extractelor vegetale și apicole și a fracțiilor lor. De asemenea au fost selectate protocoalele care vor fi utilizate pentru studiul stabilității extractelor, activității antioxidante, antimicrobiene, antibiofilm, virulicide, influenței asupra ciclului celular, genotoxicității.

**P3. PN-III-P2-2.1-PTE - 52 / 2016 - Hidrogeluri compozite pe bază de nanoparticule anorganice și colagen cu activitate antimicrobiană prelungită pentru prevenirea infecțiilor de plagă (NanoColaGel)**

Coordonator: Sanimed International Imex srl,

Director proiect: Catalin Robertino Hideg

Partener: Institutul de Virusologie “St S Nicolau”

Responsabil proiect, IVN: dr. Coralia Bleotu

Durata proiect: 06.10.2016 – 30.09.2018

Valoare totala: 1 978 541 lei (246 941 lei pentru IVN)

Valoare 2016: 31 000 lei

Obiectivele propuse în cadrul parteneriatului au în vedere proiectarea și obținerea de hidrogeluri colagenice ce conțin nanoparticule anorganice metalice și oxidice (Ag, ZnO și SiO<sub>2</sub>@ZnO) cu proprietăți antimicrobiene ce favorizează vindecarea rănilor, activitate particularizată prin dezvoltarea unei tehnologii simple și rapide de obținere într-un singur pas pentru hidrogelurile cu nanoparticule de Ag și respectiv în două etape pentru probele cu ZnO, în cadrul Sanimed Internațional Impex S.R.L. și implementabilă pe echipamente de nivel industrial.

#### **P4. PN-III-P2-2.1-31855/2016 – Dezvoltarea unui sistem inteligent suport pentru reducerea riscului infectiilor congenitale (TORCH-IT)**

Coordonator: Universitatea de Medicina si Farmacie Carol Davila, Bucuresti

Director proiect: Prof. dr. Mircea Ioan Popa

Partener: Institutul de Virusologie “St S Nicolau”

Responsabil de proiect: Dr. CN Zaharia

Durata proiect: 01.11.2016 – 30.09.2018

Valoare totala: 460 000 lei

Valoare 2016, IVN: 30 000 lei

A fost realizata evaluarea tehnologiilor agentului economic in raport cu cerintele reducerii riscului infectiilor congenitale. Dupa definirea cerintelor agentului economic a fost facuta corelarea intre tehnologie si factorii medicali TORCH.

#### **P5. PN-II-PT-PCCA-2011, proiect nr 88/2012 - Investigarea unor markeri virali si de gazda corelati cu lipsa de raspuns la tratamentul antiviral in hepatita cronica C (HepGen)**

Durata proiect: 2.07.2012 – 30.12.2016

Coordonator: Institutul National de Cercetare si Dezvoltare in domeniul Microbiologiei si Imunologiei IC Cantacuzino”; Partener: Institutul de Virusologie “St S Nicolau”

Responsabil pentru IVN: Prof. dr. Simona Ruta

Valoare totala: 500 000 lei pentru IVN

Valoare 2016: 133 000 lei pentru IVN



-----

În etapa 5 Partenerul 3 a fost implicat individual sau împreună cu coordonatorul proiectului și ceilalți parteneri ai consorțiului în studiul mecanismelor virale de rezistență la noile tratamente, crearea și testarea algoritmului de predicție a non-responderilor la tratamentul antiviral clasic cu PEG-Interferon/Ribavirina, selectarea pacienților candidați pentru tri-terapie (IFN/RBV/inhibitori de protează) și transferul de tehnologie între partenerii consorțiului. Au fost analizați markerii virali și individuali și au fost selectate variabilele prezentând cea mai strânsă asocieră statistică cu răspunsul la terapie. Prin aplicarea unei serii de clasificatori, s-a formulat un algoritm de predicție pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut bazat pe arbori de decizie, ce include: vârsta pacientului, genotipul IL28B CC și absența mutațiilor de rezistență în regiunea genomică core a VHC. Acesta va permite selecția *pacienților care pot fi candidați la biterapie, în măsura în care costul ridicat al DAA împiedică utilizarea lor universală și va permite individualizarea deciziei terapeutice.*

#### **P6. PCCA 135/2012 - Markeri moleculari ca predictorii ai evoluției post-terapeutice și prognosticului în managementul carcinomului tiroidian diferențiat**

Perioada: 2012-2016

Coordonator: Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon

Director proiect: Conf. Dr. Corin Badiu

Partener (P1): Institutul de Virusologie "St S Nicolau"

Responsabil proiect: Dr. Anca Botezatu

Valoare totală 2012-2016: 700 000 lei

Valoare 2016: 125 963 lei

Denumirea fazei: Etapa V/2016: Analiza datelor și selecție markeri moleculari specifici ca predictorii ai rezultatelor tratamentului și pentru prognosticul global în managementul carcinomului tiroidian diferențiat.

În continuarea fazei precedente, au fost realizate studii privind profilul de metilare și de expresie a unor gene. În această etapă s-a validat profilul de metilare al genelor PDLIM4, TP73, WIF1 pe 120 izolate ADN din probe pereche (normal și tumoral) provenite de la pacienți cu carcinom tiroidian. Pentru genele studiate s-a constatat un grad de metilare semnificativ crescut al promotorilor în probele tumorale față de cele normale ( $p < 0,001$ , t-test). Rezultatele obținute au arătat că metilarea promotorului genei TP73 este caracteristică adenomului folicular și carcinomului papilar "variante foliculară". Metilarea promotorului genei PDLIM4 este un eveniment care caracterizează debutul procesului de neoplazie fiind specific adenomului folicular, menținându-se totuși la rată mare și în cazul carcinomului papilar și a carcinomului

papilar "varianta foliculară". Metilarea promotorului genei WIF1 este întâlnită atât în cazul neoplaziei benigne cât și în cele două tipuri maligne investigate, la limita semnificației statistice. Expresia acestor gene a fost cuantificată la aceiași pacienți obținându-se diferențe semnificative între țesutul normal și cel tumoral. Pentru genele investigate, nivelul de expresie a fost semnificativ mai scăzut în tumori comparativ cu țesutul normal (PDLIM4  $p=0,0034$ ; TP73  $p=0,0186$ ; WIF  $p<0,0001$ ). Expresia acestor gene în sânge este de asemenea scăzută (ceea ce sugerează posibilitatea utilizării lor ca biomarkeri).

În vederea identificării unor biomarkeri sensibili și specifici, în aceasta fază s-a evaluat expresia miR-34b, aceasta fiind semnificativ scăzută în cancerul tiroidian ( $<-2$  fold,  $P<0.003$ ). Cea mai mică valoare a expresiei miR34b a fost observată la pacienții cu carcinom papilar tiroidian ( $n\text{-fold} = -45,69 \div -18,24$ ) comparativ cu carcinomul tiroidian varianta foliculară ( $n\text{-fold} = 23,54 \div -2,650$ ) și cu cel sclerozant ( $n\text{-fold} = -17,66 \div -5,120$ ). Rezultatele investigațiilor altor miR indică o creștere semnificativă a nivelului expresiei miR-21 ( $n\text{-fold} = 5,27 \div 16,48$ ) și miR-133 ( $n\text{-fold} = 0,40 \div 56,82$  la pacienții cu carcinom papilar tiroidian ( $P<0,001$ ). Mai mult, s-a observat faptul că miR133a a prezentat cel mai mare nivel de expresie în carcinomul tiroidian papilar varianta foliculară, în timp ce cel mai ridicat nivel al miR-21 a fost notat în carcinomul tiroidian papilar varianta foliculară și în cel sclerozant.

Pentru a determina performanțele acestor miRNA ca biomarkeri, expresia lor a fost evaluată în serul pacienților recoltat în două etape: pre și post-operator. După izolarea ARN total, reverstranscrierea specifică și qRT-PCR, s-a constatat o expresie semnificativ crescută a miR-133a și miR-21 ( $p<0,0001$ ) în probele recoltate post-operator de la pacienții cu prognostic sever. Aceste date susțin potențialul acestor factori de a deveni biomarkeri cancerul tiroidian.

Diseminări:

1. Pleșa A, Iancu IV, Botezatu A, Huică I, Manda D, Vlădoiu S, Anton G, Badiu C. microRNA-34b, -21 and -133a expression pattern in thyroid carcinoma. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract în European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, pp 480, E-P17.10. ISSN: 1018-4813, IF: 4.580
2. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic Alterations in Human Thyroid Oncogenesis. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract în European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, pp.364, p17.22. ISSN: 1018-4813, IF: 4.580
3. Schipor S, Vlădoiu S, Baciuc Ae, Niculescu Am, Caragheorghopol A, Iancu I, Pleșa A, Popescu AI, Manda D. A comparative analysis of three methods used for RNA Quantitation. Romanian Reports in Physics, 2016, Vol. 68, No. 3, 1178–1188. IF: 1.367.

4. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic modifications in differentiated thyroid cancer. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, P-04, S51.
5. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Huică I, Vlădoiu S, Anton G, Badiu C. Carcinogenesis in Human - The Multifactorial Foundation and Deciphering the Mechanisms-Mechanisms of oncogene activation, Book edited by: Dmitry Bulgin, ISBN 978-953-51-4382-6, Published: March 2, 2016 under CC BY 3.0 license.
6. Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic inactivation of tumour suppressor genes in thyroid cancer. Articol în curs de evaluare la Journal of Molecular Endocrinology, ISSN: 0952-5041, EISSN: 1479-6813, ISI Impact Factor: 3.081

**P7. PN-II-PT-PCCA-2013; 133/2014 - Implementarea unui algoritm de diagnostic bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienții cu anormalități congenitale și de dezvoltare (CONGEN)**

Perioada: 2014 - 2016

Coordonator: Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau

Director proiect: Dr. Carmen C. Diaconu

Parteneri: Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului Alfred Rusescu, București, Universitatea de Medicina și Farmacie Grigore T.Popa, Iași, Personal Genetics SRL.

Valoare totala: 2014-2016: 350 000 lei

Valoare 2016: 53 928 lei

Analiza complexă a profilului genomic pentru pacienții cu anormalități congenitale și de dezvoltare ar putea genera informații importante în domeniu, în special utilizabile în prevenție. Urmărirea acestor maladii congenitale și cercetarea lor pentru elucidarea mecanismelor care le-au determinat, este o direcție prioritară pentru multe țări din Europa și Statele Unite. Până în prezent, în cadrul proiectului nostru au fost examinați din punct de vedere clinic peste 1500 de copii cu patologie genetică sau malformativă. Pentru extinderea lotului pentru studii moleculare aprofundate utilizând tehnologii de ultimă generație, conform protocolului stabilit în etapa I, au fost selectați doar pacienții la care nu au putut fi identificate prin tehnologiile clasice (analiza genetica formală, cariotipare, FISH) modificari genetice patognomonice pentru o patologie genetică deja cunoscută. Astfel, până în prezent, au fost selectați 57 pacienți și 61 membri ai familiilor, cu completarea biobăncii de probe din România (găzduită în IVN). Cazurile cu

anomalii cromozomiale neechilibrate, relevate prin cariotip, au fost selectate pentru investigarea cu metoda array-CGH.

Analiza prin aCGH a probelor ADN de la 24 pacienți a relevat prezența unor aberații genomice (microdeleții sau microduplicații). Pentru analiza NGS au fost selectați pacienți la care au fost pregătite bibliotecile de fragmente. În această etapă s-a realizat o optimizare a protocolului de preparare a bibliotecilor de fragmente pentru obținerea unei cantități suficiente de ADN pentru etapele ulterioare. În prezent se realizează analiza preliminară a datelor.

Pentru a explora noi conexiuni la nivel molecular între anomalii congenitale și perturbări ale hematopoiezei la cazurile la care s-au identificat astfel de anomalii, a fost analizată gena JAK2 având în vedere în special varianta JAK2 R1063H. O publicație recentă descriind o cooperare între mutațiile JAK2 de linie germinală R1063H și E846D la un copil cu eritrocitoză ereditară și atipie megakariocitară iar modelarea in silico sugerând că mutația R1063H ar facilita conformația activă a domeniului kinazic JAK2 (JH1) (Kapralova K et al, Blood 2016) ne-au determinat să analizăm acest polimorfism, în colaborare cu Ludwig Institute for Cancer Research, Bruxelles, Belgia, și la un grup de copii cu sindroame malformative și retard de dezvoltare. Astfel, 9 copii cu diverse anomalii congenitale au fost genotipate prin Real-Time PCR cu sonde TaqMan - TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). La un singur caz, a fost detectat JAK2 R1063H în status heterozigot. Relevanța heterozigoției G/A în poziția 3188 a genei JAK2 (exonul 25) urmează a fi stabilită în contextul rezultatelor ce vor fi obținute în continuare.

În această etapă au fost efectuate vizite de lucru între parteneri realizând în comun activitățile experimentale din proiect, au fost discutate unele rezultate cu potențiali parteneri, au fost diseminate unele ipoteze de lucru și/sau rezultate. Au fost publicate patru articole cotate în Thomson Reuters – ISI și a fost susținută o prezentare orală:

1. Botezatu A, Puiu M, Cucu N, Diaconu CC, Badiu C, Arsene C, Iancu IV, Plesa A, Anton G. Comparative molecular approaches in Prader-Willi syndrome diagnosis. *Gene* 575(2P1): 353-358, 2016, ISSN: 0378-1119, IF 2,235.
2. Mambet C, Matei L, Necula LG, Diaconu CC. A link between the driver mutations and dysregulated apoptosis in BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. *J Immunoassay Immunochem.* 2016;37(4):331-45.
3. Diana Chiru, Cristina Mambet, Lilia Matei, Coralia Bleotu, Simona Ruta, Carmen C Diaconu. Delivering the “Blueprints” or “DNA Repairing Kits” Instead of Drugs in the Treatment of Congenital

-----  
Hemoglobinopathies, Current Organic Chemistry (e-pub ahead of print), 20

DOI: 10.2174/1385272820666160511122404, 2016; FI: 1,949.

4. Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Corina Elena Mihalcea, Augustin Marian Marincas, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Carmen Cristina Diaconu. TP53 somatic mutations and LOH profile in colorectal cancer in Romania, Romanian Biotechnological Letters (in press). FI 0,412

5. Anna Ngo, Ann Zhufang Koay, Christian Pecquet, Carmen C. Diaconu, Yasmine Ould-Amer, Qiwei Huang, Congbao Kang, Anders Poulsen, David Jenkins, Andrew Shiau, Stefan N Constantinescu, Meng Ling Choong, A phenotypic screen for small-molecule inhibitors of constitutively active mutant thrombopoietin receptor implicated in myeloproliferative neoplasms, Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 19, 2016 Oct 10. [Epub ahead of print] FI 1.041.

Prezentări orale susținute (manifestări internaționale):

1. Cristina Mambet, Laura G. Necula, Coralia Bleotu, Ioana M Aldea-Pitica, Ana I. Neagu, Lilia Matei, Denisa Dragu, Mihaela Chivu-Economescu, Carmen C. Diaconu, Stefan N Constantinescu. Profiluri de fosforilare proteică în neoplazmele mieloproliferative BCR-ABL1 negative, comunicare orală la ediția 11 a Simpozionului Academician Nicolae Cajal, București, Martie 2016.

2. Carmen C. Diaconu și Coralia Bleotu - Prezentarea profilului și proiectelor de medicină personalizată ale Institutului de Virusologie în cadrul conferinței “Personalized Medicine” Bruxelles, 1-2 iunie, 2016.

3. Better diagnostics by current genomic technology, Plaiasu Vasilica, Ozunu Diana, Motei Gabriela, Zeleniuc Monica, Cardos Georgeta, Gurban Petruta, Dinulescu Gabriel, Neagu Ana, Necula Laura, Mambet Cristina, Aldea Pitica Ioana, Matei Lilia, Diaconu Carmen. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016.

4. ArrayCGH – a valuable instrument in clarifying chromosomal aberration identified by conventional karyotype in postnatal diagnosis, Monica Zeleniuc, Vasilica Plaiasu, Vlad Gorduza, Diana Ozunu, Motei Gabriela, Carmen C. Diaconu, Petruta Gurban, Gabriel Dinulescu, Georgeta Cardos. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

-----  
Postere prezentate (manifestări internaționale) cu rezumat publicat în reviste ISI:

1. Rare plurimalformative syndrome marked by dermatological phenotype associated with unbalanced chromosomal anomaly, V. Plaiasu, D. Ozunu, G. Motei, A. Coltoiu, M. Stoian, P. Gurban, G. Dinulescu, C. Diaconu. Conferinta Europeana de Genetica Umana, 21-24 mai 2016, Barcelona, Rezumatul lucrării publicat în European Journal of Human Genetics, vol. 24E, Supplement 1, May 2016, ISI, IF 4,580.
2. Distal 14q trisomy - cytogenetic and clinical assessment of a family with a recurrent  $t(14;15)(q31.1;q26)$ , D. A. Ozunu, M. Gabriela, V. Plaiasu, M. Stoian, P. Gurban, G. Dinulescu, C. Diaconu. Conferinta Europeana de Genetica Umana, 21-24 mai 2016, Barcelona, Rezumatul lucrării publicat în European Journal of Human Genetics, vol. 24E, Supplement 1, May 2016, ISI, IF 4,580.
3. Distal 4q partial trisomy vs. distal 10q monosomy - report of a family with a  $t(4;10)(q31.3;q24)$ , G. Motei, D. Ozunu, V. Plaiasu. Conferinta Europeana de Genetica Umana, 21-24 mai 2016, Barcelona, Rezumatul lucrării publicat în European Journal of Human Genetics, vol. 24E, Supplement 1, May 2016, ISI, IF 4,580.

Postere prezentate (manifestări internaționale) cu rezumat publicat în reviste din țară:

1. Rare chromosomal inversions with phenotypic abnormalities – two unrelated cases, Ozunu Diana, Plaiasu Vasilica, Motei Gabriela, Zeleniuc Monica, Cardos Georgeta, Gurban Petruta, Dinulescu Gabriel, Neagu Ana, Necula Laura, Mambet Cristina, Aldea Pitica Ioana, Matei Lilia, Diaconu Carmen. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016
2. Complex cytogenetic assesment of a case with marker chromosome, Motei Gabriela, Ozunu Diana, Plaiasu Vasilica, Zeleniuc Monica, Cardos Georgeta, Gurban Petruta, Dinulescu Gabriel, Neagu Ana, Necula Laura, Mambet Cristina, Aldea Pitica Ioana, Matei Lilia, Diaconu Carmen. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016
3. ArrayCGH approach for investigating a case of der(8)dn chromosome, Petruta Gurban, Monica Zeleniuc, Vasilica Plaiasu, Diana Ozunu, Motei Gabriela, Carmen C. Diaconu, Laura Necula, Gabriel Dinulescu, Georgeta Cardos. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

4. ArrayCGH analysis of two genomic imbalances on chromosome 8, Gabriel Dinulescu, Monica Zeleniuc, Vasilica Plaiasu, Diana Ozunu, Motei Gabriela, Carmen C.Diaconu, Ana Neagu, Petruta Gurban, Georgeta Cardos. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat in Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

**P8. PN-II-PT-PCCA-2011-3.2; 89/2012 - Studiu genomwide al bolii bipolare I și ghid pentru estimarea riscului genetic de boala bipolară I în populația românească (GWASBP)**

Perioada: 2012 - 2016

Coordonator: Spitalul Prof. Al. Obregia - Dr. Maria Șerbănescu

Parteneri: Institutul de Virusologie; Universitatea București; Personal Genetics SRL

Responsabil de proiect: Dr. Carmen C. Diaconu

Valoare totala: 833.000 lei

Valoare 2016: 231 500 lei

Ghidul pentru estimarea riscului genetic de boala bipolară I în populația românească, în curs de elaborare în aceasta etapa, va fi deosebit de util în sfatul genetic și managementul terapeutic al pacienților cu boala bipolară.

Implementarea unor algoritmi de predicție genetică a răspunsului la terapie a pacienților cu această maladie complexă va oferi posibilitatea unui tratament rațional, personalizat, fără riscuri majore de reacții adverse. Împreună cu colaboratorii de la Life and Brain Center Germania și coordonatorul proiectului de la Spitalul Obregia, am continuat și în anul 2016 activitatea de recrutare de noi pacienți cu boala bipolară I (BP-I) și martori normali psihic. De asemenea, am inventariat și concentrațiile de ADN și celule bancate pe perioada acestui proiect pentru a estima dimensiunea eşantionului ce va putea fi utilizat în studiile ulterioare. Tot în această etapă a fost finalizat studiul de validare a rezultatelor obținute pe lotul integrat internațional pentru SNP-urile semnificativ asociate cu BP în lotul românesc (NCAN, EGFR, ADCY2 (adenylate cyclase 2), TRPC4AP, ANK3, ODZ4, MAD1L1, CSMD1, MMP16/RIPK2 și CNNM2 etc.) prin secvențiere capilară Sanger utilizând echipamentul: Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, California, USA) iar analiza secvențelor fiind realizată cu programul Geneious 7.0.6.

Toate SNP-urile supuse validării au prezentat același genotip ca cel identificat în studiul GWAS.

Analiza influenței vârstei de debut (AO) asupra eşantionului românesc de BP-I (461 pacienți, 436 controale) a relevat asocierea unor markeri cunoscuți ca specifici pentru schizofrenie (polimorfisme în

genele MMP16/RIPK2 și în CNNM2) și a identificat gena EGFR ca fiind asociată semnificativ (chiar și după corecția Bonferroni) cu BP cu debut tardiv.

Studiul nostru a fost primul care a replicat implicarea EGFR în BP raportată întâi de Sklar et al. (2008). EGFR este o genă bine exprimată la nivelul creierului și este implicată în semnalizarea asociată ritmului circadian pe calea GAB1, ErbB3, și PI3K, GSK3b. Având în vedere că anxioliticele sunt cunoscute ca inhibitori GSK3b noi vom continua studiarea acestei genei ținând seama de potențialul său de a fi utilizată în designul rațional sau în screeningul de medicamente.

Parte din rezultatele obținute au fost acceptate și sunt sub tipar, au fost postate electronic sau au fost susținute ca prezentări orale:

1. Carmen C. Diaconu - Prezentarea profilului și proiectelor de medicină personalizată în cadrul participării la conferința “Personalized Medicine” Bruxelles, 1-2 iunie, 2016 (<https://ec.europa.eu/digital-single-market/events/cf/personalised-medicine-conference-2016/person.cfm?personid=72643>).
2. Maria Grigoroiu-Serbanescu, Carmen C. Diaconu, Ana Iulia Neagu, Guia Guffanti Masetti, Common Genetic Variants and Prediction of Phenotype, and Therapeutic Response in Major Psychoses, comunicare orală la ediția 11 a Simpozionului Academician Nicolae Cajal, București, Martie 2016.
3. Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Corina Elena Mihalcea, Augustin Marian Marincas, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Carmen Cristina Diaconu. TP53 somatic mutations and LOH profile in colorectal cancer in Romania, Romanian Biotechnological Letters (in press). FI 0,412



**P9. PN-II- PT-PCCA-2011-3.2; 90/2012 - Rolul S100A si MAP4K4 in progresia adenocarcinomului pancreatic ductal (S100MAP)**

Perioada: 2012-2016

Coordonator: Institutul Clinic Fundeni

Partener: Institutul de Virusologie St. S. Nicolau

Responsabil de proiect: Dr. Anca Botezatu

Valoare totala: 650 000 lei

Valoare 2016: 134 000 lei

Etapa V/2016. Stabilirea unui sistem de co-cultura 3D care reproduce interacțiile intercelulare sau interacțiile cu matricele extracelulare, parte a micromediului PDAC. Analiza integrată a rezultatelor obținute și depunerea unui brevet.

Pentru analiza cantitativă a toxicității induse de citostatice, culturile de celule în sistem 3D au fost obținute în plăci HDP1096 Perfecta3D® în picătură suspendată cu 96 de godeuri (3D Biomatrix, SUA). Sistemele de cultură 3D, cât și cele 2D, au fost tratate cu 5-fluorouracil, gemcitabină, oxaliplatin, cisplatin și sorafenib. Viabilitatea celulară a fost determinată folosind kitul CellTiter-Glo® (Promega, G7572). Analiza toxicității induse de citostaticele analizate (prezentată în tabelul 1) arată o reducere a sensibilității la medicament în sistemul 3D comparativ cu sistemul 2D demonstrând că integritatea sferelor din sistemele 3D potențează dificultatea de pătrundere a tratamentului (medicamentelor) spre centrul masei de celule într-un țesut tumoral și susține importanța micromediului înconjurător tumoral asupra eficienței chimioterapiei.

Cancerul pancreatic este o maladie agresivă, reprezentând a 7-a cauza de deces, iar diagnosticul timpuriu rămâne o povară majoră. Dezvoltarea și progresia carcinomului pancreatic ductal (PDAC) implică acumularea graduală a mai multor alterări genetice și epigenetice. Pentru a continua studiul căilor de reglare a genei beta-cateninei în cancerul pancreatic s-au efectuat studii epigenetice care vizează interacția dintre această genă și speciile necodificatoare de ARN (lnc-RNA). În pofida acumulării dovezilor care leagă expresia diverselor tipuri de ARN necodificator - long non-coding RNAs (lncRNAs) de transformarea neoplazică, sunt foarte puține date cunoscute despre rolul acestora în PDAC. Una din speciile necodificatoare de ARN, precum -Long noncoding ARN cancer upregulated drug resistant (CUDR) este supraexprimată în mai multe tipuri tumorale și promovează procesul de oncogeneză. Expresia anormală a  $\beta$ -cateninei este determinată de inhibarea metilării promotorului genei care codifică lncRNA- HULC și promovarea transcrierii prin formarea unei bucle de cromatină la nivelul secvenței enhancer din promotorul genei  $\beta$ -catenina mediată de complexul CUDR-ccctc-binding factor (CTCF) care

recrutează RNA polII și histondeacetilază P300. Pe de altă parte, lnc-RNA MEG3 este o gena tumor-supresoare care reglează negativ calea de semnalizare Wnt/ $\beta$ -catenină în progresia neoplazică și poate servi drept marker de prognostic și țintă terapeutică. Calea de semnalizare a  $\beta$ -cateninei intervine și în reglarea expresiei lncRNA HOTAIR, conducând la represia acestuia.

În vederea descifrării rolului acestor molecule necodificatoare în cancerul pancreatic, s-a realizat studiul profilelor de expresie a mai multor specii lncRNA. În studiu s-au folosit probe pereche (țesut normal/adenocarcinom pancreatic) obținute de la subiecții incluși în proiect, probe din care a fost izolat ARN total iar expresia speciilor lncRNA a fost realizată cu ajutorul Human LncProfiler qPCR Array Kit (System Biosciences). Pentru validarea speciilor lncRNA identificate s-a utilizat qRT-PCR. 42 lncRNA au prezentat diferențe semnificative ale nivelului de expresie în țesutul de adenom pancreatic versus țesutul adiacent normal ( $> 2$ -fold change;  $p < 0.05$ ). 27 lncRNA prezentând expresie semnificativ crescută (precum: Alpha 280, E2F4 antisense, Evf1, Evf2, Hoxa11as, Tsix, Meg3, Malat1), în timp ce 15 lncRNA au avut expresie semnificativ scăzută (EgoA, SRA, Lust, PCGEM1, Gomafu, and Tmevpg1). Pentru a valida rezultatele au fost selectate două specii de lncRNA (Malat1 and Meg3), iar expresia acestora a fost cuantificată în 60 de probe perechi provenite de la pacienți diagnosticați cu PDAC. Rezultatele au indicat faptul ca ambele specii studiate au prezentat un nivel înalt de expresie în cancerul pancreatic comparative cu țesutul adiacent normal ( $p < 0,001$ ; respectiv  $p=0,02$ ), în special în stadiile avansate ale bolii (III-IV). Rezultatele expresiei speciilor lncRNA studiate se corelează cu expresia beta-cateninei, acest lucru indicând o potențială interacție între acești factori.

Acest proiect se incheie cu depunerea unei cereri de brevet (Procedeu de obtinere a unor sisteme oraganotipice de pancreas pentru realizarea unei chemograme personalizate).

Diseminări:

1. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Diaconu CC, Anton G, Florea R, Ilie V, Sorop A, Tica V, Dima SO, Popescu I. LncRNAs expression profiles in pancreatic cancer. Epigenetic Alterations in Human Thyroid Oncogenesis. European Human Genetics Conference (ESHG) 2016, Barcelona, Spain, abstract in European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, p 365, P17.33, ISSN: 1018-4813, IF: 4.580.
2. Botezatu A, Iancu I, Pleșa A, Diaconu CC, Anton G, Florea R, Ilie V, Sorop A, Bacalbașa N, Tica V, Dima SO, Popescu I. Possible epigenetics biomarkers in pancreatic oncogenesis. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, OP-02, S4
3. Coralia Bleotu, Carmen Diaconu - Prezentarea profilului și proiectelor de medicina personalizata in

-----  
cadrul participării la conferința “Personalized Medicine” Bruxelles, 1-2 iunie, 2016

**P10. PNII-RU-TE-2014-4-2502 - Rolul oncogenelor virale E6/E7 HPV16 în reglarea activității componentelor complexului de remodelare cromatiniană NuRD (MBD2, MBD3) (Proiect Tinere echipe)**

Coordonator: Institutul de Virusologie “Stefan S. Nicolau”

Director proiect: Dr. Anca Botezatu

Valoarea totală: 550 000 lei

Valoare 2016: 231 934 lei

**Etapa II. Silențierea E6/E7 HPV16 în model experimental**

În cadrul acestei etape au fost realizate studii care au avut drept scop optimizarea protocolului de silențiere a oncogenelor virale E6 și E7 HPV16. În acest sens, ca model experimental s-a utilizat silențierea oncogenelor virale în linia celulară Caski (imortalizată cu HPV16). A fost realizat design-ul și s-au sintetizat 5 molecule de shARN (short hairpin ARN) conținând secvențe specifice care țintesc cele două oncogene virale (câte două pentru fiecare oncogenă) cât și regiunea lor comună de control (joint). Mai departe, în vederea utilizării pentru transfectarea celulelor CaSki, secvențele de shRNA specific construite au fost clonate într-un vector (BLOCK-iT U6 RNAi Entry Vector; LifeTechnology). Cei 5 construcți obținuți s-au cultivat, izolat și purificat (High-speed plasmidial maxi kit; Qiagen) iar confirmarea prezenței secvențelor de shARN specifice la nivelul construcțiilor a fost realizată prin secvențiere. Rezultatele secvențierii au confirmat sensul insertului și au validat folosirea celor 5 construcți pentru transfectarea celulelor CaSki în vederea silențierii oncogenelor virale. Pentru transfecție fost aleasă tehnica „pre-plate”. În acest sens au fost cultivate  $1 \times 10^5$  celule Caski în flask-uri de  $25 \text{ cm}^3$  în mediu RPMI (Gibco) suplimentat cu 10% ser fetal și 1% L-Glutamina, fără antibiotic, până la 70% confluență. Ulterior, la 24 de ore, celulele Caski au fost transfectate cu diferite concentrații (4, 6 și 8  $\mu\text{g}$ ) din cei 5 construcți în prezența Lipofectaminei 2000 (Invitrogen) și OptiMEM (Invitrogen) în conformitate cu recomandările producătorului. La 4 ore după transfecție a fost îndepărtată lipofectamina iar eficiența transfecției a fost evaluată (la 24 și 48 de ore) prin cuantificarea nivelului de E6 și E7 ARNm în culturile de celule transfectate vs controale (celule netratate și celule tratate cu mediu de transfecție). În acest sens din celule a fost izolat ARN total cu ajutorul Trizol (Invitrogen) și s-a sintetizat ADNc (Transcriptor First Strand cDNA Synthesis, Roche) iar nivelul expresiei E6/E7 ARNm a fost determinat prin Real-Time PCR (FastStart SYBR Green, Roche) cu ajutorul unor curbe standard. Rezultatele obținute au indicat o eficiență a transfecției care variază între 62% ÷ 75% pentru cei 5 construcți analizați, cele mai bune

rezultate fiind observate la 24 de ore după transfecție și la o concentrație de 6 μg. Studiul efectelor oncogenelor virale E6 și E7 asupra remodelării cromatinei prin silențierea acestora se va realiza utilizând tehnici noi și de anvergură precum ChIP (imunoprecipitarea cromatinei) și NGS (next-generation sequencing).

Diseminări:

1. Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Socolov D, Anton G. The levels of DNA methyltransferases and MBD genes expression in HPV-induced cervical lesions. Epigenetics & chromatin meetings and courses, 2016, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA, abstract în EPIGENETICS & CHROMATIN, 2016, p 35.
2. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Socolov D, Anton G. Expression levels of PRC2 members in HPV-induced cervical lesions. Epigenetics & chromatin meetings and courses, 2016, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA, abstract în EPIGENETICS & CHROMATIN, 2016, p 114
3. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Huică I, Socolov D, Anton G. H19 and MALAT1 lncRNAs expression levels as prognostics factors in cervical oncogenesis. Congresul ISGE "17th World Congress of Gynecological Endocrinology". 2016, Florența, Italia, abstract în Gynecological Endocrinology, 32:sup1, P-83, p 113. DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635 IF: 1.372
4. Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huică I, Năstase A, Socolov D, Stănescu A, Pleșa A. LINC00277 and LINC01101 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. Articol în curs de evaluare la Journal of Gynecologic Oncology, 2016, IF 2,522
5. Pleșa A, Iancu IV, Botezatu A, Huică I, Stoian M, Anton G. The involvement of epigenetic mechanisms in HPV induced cervical cancer. Book: Human Papillomavirus. Editura InTech/Croatia. 2016, p 191-241. ISBN 978-953-51-239-9

### **Cooperări internaționale**

**CI1. NIH grant 5R01MH094159-04 - Long term effects of chronic HIV infection on the developing brain (Efectele pe termen lung ale infecției HIV-1 cronice asupra creierului în curs de dezvoltare)**

Perioada: 16.09.2011-31.12.2016

Coordonator: PI Cristian Achim, M.D, Ph.D, Professor, Psychiatry and Neuropathology, University of California, San Diego, USA

Parteneri: Romania - Institutul de Virusologie „Stefan S Nicolau” PI Prof dr Simona Ruta si Spitalul Clinic „dr Victor Babes” PI Dr.Luminita Ene

Valoare totala (pe toata perioada proiectului pentru toti partenerii): 6 733 853 lei (1 923 958 USD)

Valoare pentru IVN (pe perioada 01.06.2013 - 31.05.2014): 801 833 RON (191 661 USD)

Valoare pentru IVN (2016): 148 761 lei (36 602 USD)

Numeroase studii au raportat o asociere intre seropozitivitatea pentru *Toxoplasma gondii* si deficitele neurocognitive, fiind descrise tulburari de memorie, invatare si concentrare. In acest context, ne-am propus sa evaluam impactul infectiei latente cu *Toxoplasma* (TL) asupra functiilor neurocognitive (NC) si neurocomportamentale, evaluate prin o baterie complexa de teste neuropsiologice, un scor de deficit global (GDS), precum si scoruri de deficit neurocognitiv pentru 7 domenii (fluenta verbala, viteza de procesare a informatiei, functiile executive, invatare, memorare, atentie si functiile motorii) intr-un grup de 194 adulti tineri cu infectie HIV cronica, dobandita parenteral in copilarie si 51 de subiecti HIV seronegativi (HIV-) cu varste similare. Toti pacientii HIV+ au prezentat un status imunologic bun (CD4 median: 479 celule/ml), in ciuda unei valori mediane CD4 nadir scazute (93 celule/ml). Toxoplasmoza latentă (TL), cu anticorpi anti- *Toxoplasma* IgG pozitivi, a fost prezenta la o treime din participanti. Rata de afectare neurocognitiva a crescut proportinal cu prezenta ambelor infectii: de la 6,1% la pacientii negativi si pentru infectia HIV si pentru TL, la 22% pentru cei HIV negativi/ TL pozitivi, 31% la cei HIV pozitivi / TL negativi si 49% la cei pozitivi si pentru HIV si pentru TL. In cadrul grupului HIV +, infectia latentă cu *Toxoplasma gondii* s-a asociat cu o performanta neurocognitiva semnificativ mai redusa atat la nivel global ( $p = 0,006$ ), cat si in domeniile neurocognitive: memorie ( $p = 0,009$ ), viteza procesarii informatiilor ( $p = 0,01$ ), fluenta verbala ( $p = 0,02$ ) si invatare ( $p = 0,02$ ), dar nu este asociata cu simptome depresive, disfunctii la nivelul sistemului frontal sau comportamente la risc. Aceste date sustin o implicare importanta a infectiei latente cu *Toxoplasma gondii* in disfunctiile neurocognitive aprute la adultii tineri, cu si fara infectie HIV cronica.

## **CI2. Programul Organizatiei Mondiale a Sănătății de evaluarea calității pentru determinarea virusului gripal tip A prin metode moleculare (WHO External Quality Assessment Programme for the Detection of Influenza Virus Type A by PCR)**

Perioadă nederminată – reînnoire anuală

Responsabil: Dr. Mihai Stoian

Finanțare 2016: 0 lei

În anul 2016 în cadrul Programului Organizatiei Mondiale a Sănătății de evaluarea calității pentru determinarea virusului gripal tip A prin metode moleculare (WHO External Quality Assessment

Programme for the Detection of Influenza Virus Type A by PCR)-Panelul 14, în Departamentul Patologie Celulară și Moleculară s-au realizat testări pentru identificarea tipurilor și subtipurilor de virusuri gripale primite de la OMS. Tipul viral a fost corect diagnosticat în 90% din cazuri, iar subtipul gripal în 7 din 10 cazuri.

În luna noiembrie 2016 OMS –Centre for Health Protection, Hong Kong SAR a acordat Institutului de Virusologie *Certificate of Completion* prin care atestă participarea IVN la EQAP panelul 14.

Institutul de Virusologie a fost invitat să participe și în anul 2017 la acest program multicentric al OMS.

**CI3. POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P\_37\_798 - Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT), Programul operațional competitivitate 2014-2020, Axa prioritară 1 – Cercetare, Dezvoltare tehnologică și Inovare (CDI) în sprijinul competitivității economice și dezvoltării afacerilor, Acțiunea 1.1.4 Atragerea de personal cu competențe avansate din străinătate pentru consolidarea capacității de CD, Tip proiect: Atragerea de personal cu competențe avansate din străinătate. Conducător de proiect: Institutul de Virusologie; Director proiect: Prof. Stefan N. Constantinescu; Coordonator executiv: Carmen C. Diaconu; Echipa management: Daniel Coriu - Responsabil relații cu clinica; Cristiana Tanase - Responsabil dezvoltare aplicații in vitro; Coralia Bleotu - Responsabil dezvoltare aplicații in vitro; Gabriela Nebunu - Responsabil economic; Luminita Stafi - Responsabil planificări financiare; Felicia Iordache - Responsabil achiziții publice; Corneliu N Zaharia - Responsabil IT; Gabriela Anton - Responsabil program doctoral; Simona Ruta - Responsabil program postdoctoral; Lorelei I Brasoveanu - Responsabil cu asigurarea calității.**

Echipa de implementare: Stefan N. Constantinescu, Mihaela Economescu (Chivu), Viviana Roman, Laura G. Necula, Anca Botezatu, Cristina Mambet, Ioana M. Pitica (Aldea), Lilia Matei, Voicu Oana Luminița, Milica Frățilescu, Steluța Mustețea, Doina Ivan

Program cofinanțat de Uniunea Europeană și Ministerul Fondurilor Europene prin intermediu ANCSI ca autoritate de management.

Perioada de implementare: 26.10.2016 – 26. 10.2020.

Valoarea totală: 8.672.500 lei

Valoarea primei cereri de rambursare 03/2017: 2.004.845 lei

Proiectul al carui contract s-a semnat recent (26.10.2016), se va desfășura sub conducerea unui cercetător cu descoperiri inovatoare în domeniu și o remarcabilă experiență internațională în sectorul de cercetare privat, (Ludwig Institute of Cancer Research, Ltd.), precum și în cercetarea academică (Fonds National de

la Recherche Scientifique Belgium (FNRS) și Université Catholique de Louvain) și se va baza pe cooperarea cu instituțiile la care acesta este afiliat. Proiectul are ca obiectiv major stabilirea unui nucleu de competență de înalt nivel privind studierea mecanismelor moleculare ale neoplasmelor mieloproliferative (NMP), ale transformării acestora în leucemie acută mieloidă secundară (LAMs), precum și ale LAM de novo cu cariotip normal (LAMdn), într-un institut medical din Academia Română și ca obiective specifice:

1. Implementarea în studiul NMP, a LAMs și a LAMdn, a unor metodologii de ultimă oră: secvențierea de ultimă generație (NGS) a celulelor primare de la pacienți, genotiparea coloniilor primare individuale și a xenogrefelor, spectrometria de masă și abordările proteomice multiplex, în noile laboratoare ONCOVIR (POSCCE O2.2.1- 433/2012-2015).

2. Investigarea/identificarea și validarea de noi biomarkeri precum și a elementelor reglatoare cruciale pentru progresia NMP, patogeneza LAM și diagnosticul precoce al tranziției NMP către LAMs. Înțelegerea modului în care biomarkerii identificați influențează inițierea bolii, evoluția clonală și criza blastică și folosirea rezultatelor integrate într-un protocol de stabilire a profilului molecular pentru diagnosticul precoce al progresiei NMP.

3. Transferul și implementarea noilor tehnologii și a protocolului de stabilire a profilului molecular, de la cercetare la extinderea și optimizarea portofoliului serviciilor de laborator.

Aceste trei obiective specifice sunt direct subscrise domeniului de prioritate națională – SĂNĂTATE, subdomeniile: 5.1. Diagnosticul precoce, tratamentul personalizat, monitorizarea și prognosticul în oncologie; 5.7 Terapie personalizată/de grup și monitorizarea terapeutică.

4. Investigarea unor tratamente selective și personalizate prin aplicarea noilor metodologii (mutageneză, clonare, validarea pe colonii primare, screening-ul “high throughput”) pentru a înlocui, reduce și rafina utilizarea animalelor în scopuri științifice (3R) și, în același timp pentru a îmbunătăți managementul clinic al acestor tipuri de neoplazii.

5. Extinderea capacității de cercetare a institutului cu tineri cercetători înalt specializați, ca urmare a suportului asigurat cercetătorilor doctorali și postdoctorali de a lucra în echipa condusă de către un cercetător de notorietate, cu expertiză majoră în coordonarea proiectelor doctorale și postdoctorale internaționale din domeniul oncologiei. Prin acest obiectiv, proiectul va contribui și la îndeplinirea obiectivelor transversale specifice OS5 și OS6 ale SNCDI 2014-2020, cu atingerea, până în anul 2020, a masei critice de cercetători capabili să genereze progresul economic.

6. Creșterea gradului de conștientizare asupra informației științifice din domeniul sănătății, a managementului clinic și, în cele din urmă, a terapiei NMP și LAM, prin intermediul conferințelor și

publicațiilor științifice, bazată pe colaborarea strânsă între echipa noastră de cercetători și clinicieni, care sunt înalt calificați pentru diseminarea informației științifice.

Proiectul va consolida capacitatea CDI a institutului român, acesta devenind eligibil pentru participarea la programele UE Orizont 2020 împreună cu colaboratorii străini.

**CI4. Proiect de Cercetare** propus pentru colaborarea României cu Argentina în Antarctica în sezonul de vară australă 2016-2017: **Water quality determination and air investigation in the Antarctic regions.**

Proiectul a fost propus de Ing. Mrs. Andreea Radu, la data de 10 septembrie 2016, în baza documentului IP 124 rev.1 - “Proposal for a Cooperation of Romania with Argentina and Australia in Antarctica”, introdus de România la reuniunea internațională ATCM/CEP 2016, Chile, urmând a fi realizat prin cooperarea Părții Române, reprezentată prin Universitatea Babeș-Bolyai și Institutul de Virusologie, și Partea Argentiniană.

Echipa expediționară propusă este compusă din 3 membri. Dr. Florica Topârceanu este inclusă în echipă la poziția 3, ca reprezentant al Institutului de Virusologie al Academiei Române, având ca obiectiv prelevarea de probe acvatice pentru investigarea particulelor similare virusurilor [virus-like particles (VLPs)] din lacurile antartice.

Menționăm că optimizarea protocolului pentru izolarea și identificarea VLPs în lacurile din Antarctica este inclusă în Planul de cercetare științifică al Academiei Române pe 2015, fiind prevăzută în Planul Tematic al Institutului de Virusologie pe 2015, la Tema 3 cu titlul „Studiul particulelor similare virusurilor (VLP) în ecosistemele acvatice glaciare”.

La solicitarea Părții Argentinienne, care a acceptat proiectul, Operatorul Național Antarctic (Academia Română prin Comisia Națională pentru Cercetări Antartice - CNCA), a transmis Scrisoarea de Intenție, semnată de Vicepreședintele Academiei Române - Acad, Cristian Hera, Coordonatorul CNCA (înregistrată cu nr. 3612/30.09.2016), în vederea semnării Acordului de Cooperare științifică Bilaterală.

Dr. Florica Topârceanu este **Punct Național de Contact în Grupul științific internațional JEGHBM**, un grup comun pentru SCAR (Comitetul Științific pentru Cercetări Antartice cu sediul la Institutul de Cercetări Polare Scott, din Cambridge, UK) și COMNAP (Consiliul Managerilor Programelor Naționale Antartice cu sediul la Universitatea Canterbury din Chirstchurch, Noua Zeelandă). Domeniile de interes ale grupului JEGHBM sunt: Fiziologie-Imunologie, Psihologie (cercetări privind psihologia grupurilor mici, izolate în medii extreme), Medicina muncii, Telemedicină, Antarctica - analog spațial (condiții quasi-similare celor din expedițiile în spațiul cosmic).



-----  
Dr. Florica Topârceanu (România), având calitatea de organizator (convener), alături de Jeff Ayton (Australia), Marc Shepanek (SUA) și Tiina Ikäheimo (Finlanda), a participat la organizarea și desfășurarea Sesiunii 32 ) Human Biology and Medicine din cadrul Reuniunilor Bienale ale SCAR (Comitetul Științific pentru Cercetări Antarctice), 20-30 august 2016, Kuala Lumpur Malaezia.

Menționăm că Dr. Florica Topârceanu a fost desemnată drept „convener” în echipa mai sus menționată în baza invitației ce i-a fost transmisă în data de 10 septembrie 2015, de Directorul Executiv al SCAR, Dr. Jenny Baesemann. Activitățile la care Dr. Topârceanu a participat în calitate de convener (organizator) au fost următoarele: redactarea descrierii sesiunii S32 inclusă în programul SCAR OSC 2016, evaluarea lucrărilor științifice transmise de solicitanții pentru participarea la S32, moderator în cadrul sesiunii de postere a S32.

Dr. Topârceanu, ca Punct Național de Contact în Grupul științific național EGHBM din cadrul CNCA și în Grupul științific internațional din cadrul SCAR/COMNAP, și Secretar al CNCA din Academia Română, a inițiat în aprilie 2016 o cooperare cu Reprezentanța Comisiei Europene în România, care s-a concretizat prin organizarea unei Reuniuni a EGHBM din cadrul CNCA, desfășurată la Institutul de Virusologie în data de 2.11.2016, în cadrul căreia domnul Cristian Buchiu, Șef-adjunct al Reprezentanței Comunității Europene în România a făcut prezentarea ppt. cu titlul „Centenar RO100, pentru sezonul antarctic 2018-2019”. Ca urmare, în vederea unei realizări unei colaborări științifice oficiale cu CNCA din Academia Română, domnul Cristian Buchiu a participat ca invitat la Ședința deschisă a Biroului Executiv al CNCA din data de 9 noiembrie 2016 cu expunerea intitulată „Expediție de traversare a Antarcticii pe la Polul Sus”, având ca obiectiv realizarea unei premiere românești în explorarea polară, ce va aduce și probe din Antarctica pentru cercetătorii români în vederea dezvoltării Programului Național Antarctic.

În cadrul evenimentului **Wikibomb - Women in Antarctica**, desfășurat în data de 23 August 2016, în conjuncție cu SCAR 2016 Open Science Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, Dr. Florica Topârceanu a fost nominalizată ca personalitatea din România în lista femeilor cu activitate remarcabilă în domeniul antarctic, pe site-ul special creat in Wikipedia.

([https://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Meetup/SCAR\\_2016](https://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Meetup/SCAR_2016))

---

### Vizitatori din strainatate

1. Prof Marco Salemi, College of Medicine, University of Florida, USA a sustinut prezentarea "Phylogenomics and phylogeography of infectious diseases", la Simpozionul Academician Nicolae Cajal, editia XI, 17- 19 aprilie 2016, Bucuresti, Romania. Au fost initiate discutii privind teme de cercetare in colaborare:

- Analiza filogenetica si originea tulpinilor VHB izolate in Romania
- Studiul relatiei dintre variantele HIV macrofagotrope si deficitele neurocognitive intr-o cohorta de pacienti infectati HIV, supravietuitori de lunga durata. Vor fi facute demersuri pentru finantarea unui stagiu de pregatire in domeniul analizei filogenetice pentru un cercetator din cadrul Departamentului Viroze emergente in laboratorul Prof Marco Salemi, Universitatea Florida

2. Prof. Stefan N. Constantinescu de la Ludwig Institute for Cancer Research, Fonds National de la Recherche Scientifique Belgium (FNRS) și Université catholique de Louvain, a vizitat și a discutat cu mai mulți cercetători, în numeroase ocazii de-a lungul anului 2016, rezultatele proiectului CONGEN 133/2014 dar și stabilirea condițiilor preliminare în vederea contractării proiectului POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P\_37\_798, ce se va desfășura în perioada: 26.10.2016 – 26. 10.2020 sub conducerea domniei sale în calitate de coordonator străin.

3. In data de 23.11.2016 Institutul de Virusologie a primit vizita Stanislav Avdieiev de la Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Departament of Functional Genomics, care a sustinut lucrarea : Temozolomide promotes the diverse genome and phenotype changes of glioblastoma cells.

### Contracte extrabugetare

#### Studii de impact si servicii comandate de beneficiari

1. Dr Mihai Stoian, Dr. Simona Ruta, Dr. Carmen Diaconu si Dr Gabriela Anton au facut parte din colectivul de experti care a participat la elaborarea Strategiei Academiei Române de dezvoltare a României pentru domeniul Sanatate (coordonator Acad. Victor Voicu) text aparut in volumul Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani / coord.: Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, Vol. 2, 3 - 2016. - ISBN 978-973-27-2556-6.

---

**2. Determinarea mutației V617F în JAK2 la pacienții cu neoplasme mieloproliferative.**

Beneficiar: SC Personal Genetics SRL.

Număr analize în 2016: 51

Valoare încasată (pentru analize grupate) în 2016: 4 080 lei

Beneficiar: Pacienți trimiși de clinicile de hematologie din București (Colțea, Colentina, Urgența, Fundeni, CFR2)

Număr analize în 2016: 16

Valoare încasată (pentru analiza individuală) în 2016: 2 080 lei

Neoplasmele Mieloproliferative (NMP) debutează ca boli cronice și evoluează în Leucemii Acute Mieloide Secundare (LAMs), fiind un model pentru studiul etapelor oncogenezei dar și provocari pentru managementul terapeutic al acestor bolnavi. Progresul cunoașterii “mecanismelor care stau la baza conceptului de îmbătrânire sănătoasă și a stării de boală”, și în „prevenirea, detecția, tratamentul și managementul bolii”, sunt unele dintre obiectivele principale ale programului UE Orizont 2020.

JAK2V617F reprezintă cea mai prevalentă mutație somatică driver în NMP BCR-ABL1 negative, fiind întâlnită în aproximativ două treimi din cazuri, având prevalență variabilă în funcție de subtipul NMP: >95% în policitemia vera și 50-60% în trombocitemia esențială și mielofibroza primară. Mutația mai poate fi detectată și în alte neoplazii mieloides (în special anemia refractară cu sideroblaști inelari și trombocitoză) precum și la pacienți cu tromboză de venă portă, fără anomalii hematologice. Genotiparea moleculară face parte din criteriile de diagnostic OMS pentru NMP, testarea mutației JAK2V617F fiind indicată în evaluarea inițială a pacienților cu suspiciune clinică de NMP și BCR-ABL1(-), precum și a celor cu poliglobulie, împreună cu nivelul seric de eritropoietină. Un rezultat pozitiv stabilește cu certitudine prezența unei boli clonale, dar nu permite diferențierea subtipurilor NMP.

În lotul de 67 pacienți cu suspiciune clinică de NMP trimiși spre testare în departamentul nostru în cursul anului 2016 s-a înregistrat o prevalență a mutației JAK2V617F de 52,4%.

**3. Determinarea viabilității celulelor CD34+ și CD45+ prin metoda citometriei în flux.**

Beneficiar: SC CBC Laboratories SA.

Transplantul de celule stem hematopoietice CD34+ reprezintă în ultima decadă o modalitate curentă de tratament la pacienții cu diferite afecțiuni hematologice și genetice, incluzând leucemii limfoide și mieloides, anemii aplazice și deficiențe metabolice. Printre sursele de celule stem, sângele de cordon ombilical reprezintă o opțiune viabilă datorită cantității mari de celule CD34+ pozitive și a

disponibilității acestui produs după naștere fără a necesita o metodă invazivă. Drept urmare, colectarea și stocarea sângelui de cordon ombilical a devenit o practică curentă în ultimii ani. Pentru a evita stocarea unui produs necorespunzător se impune testarea în prealabil a numărului de celule CD34 pozitive, precum și a viabilității acestora.

Institutul de Virusologie oferă posibilitatea testării numărului și a viabilității celulelor CD34+ prin citometrie în flux. Rezultatele testelor obținute în urma colaborării cu SC CBC LABORATORIES SA au arătat că procentul de celule CD34+ a fost de  $0.77 \pm 0.56\%$  cu o viabilitate de  $90.44 \pm 7.19\%$ . Viabilitatea celulelor CD45+ a fost în medie de  $88.71 \pm 4.66\%$ .

Aceste rezultate au arătat o viabilitate crescută după procedura de prelucrare și îngheț, ceea ce poate indica o grefare reușită în urma unei eventuale proceduri de transplant.

Numar probe in 2016: 23

Valoare incasata in 2016: 6 900 lei

#### **4. Extractia ADN de calitate superioara pentru studii genomice**

4.1. Beneficiar: SC Personal Genetics SRL.

Numar analize in 2016: 51

Valoare incasata in 2016: 2 550 lei

4.2. Beneficiar: Pacienti trimisi de clinicile de hematologie si clinici ORL din Bucuresti (Colea, Colentina, Urgenta, Fundeni, CFR2 etc)

Numar analize in 2016: 16

Valoare incasata in 2016: 800 lei

#### **5. Obținerea de granulocite si PBMC pentru utilizarea in studii moleculare si celulare**

5.1. Beneficiar: SC Personal Genetics SRL

Numar analize in 2016: 51

Valoare incasata in 2016: 6 120 lei

5.2. Beneficiar: Pacienti trimisi de clinicile de hematologie din Bucuresti (Colea, Colentina, Urgenta, Fundeni, CFR2)

Numar analize in 2015: 16

Valoare incasata in 2015: 1 920 lei

-----  
**6. Monitorizarea infecțiilor virale**, active și cronice, la pacienți ce s-au prezentat la Institutul de Virusologie în anul 2016, în urma recomandării unui medic specialist din clinică: total 208 pacienți. Pacienților li s-au prelevat probe biologice: sange, secreții conjunctivale, exudat nazal, exudat faringian, din leziuni cutanate, secreții vaginale, secreții uretrale, urină, lichid seminal; care au fost procesate conform instrucțiunilor producătorilor de teste de diagnostic și interpretate în funcție de tipul de test utilizat (imunofluorescență sau ELISA).

**Detectie Antigen Herpes simplex tip 1**

Număr analize în 2016: 194

Valoare încasată în 2016: 8 730 lei

Din cele 194 probe, 105 au fost pozitive, iar 89 negative.

**Detectie Antigen Herpes Simplex tip 2**

Număr analize în 2016: 167

Valoare încasată în 2016: 7 515 lei

Din cele 167 probe doar 6 au fost pozitive.

**Detectie Adenovirus**

Număr analize în 2016: 71

Valoare încasată în 2016: 3 763 lei

Toate cele 71 de probe au fost negative.

**Detectie Chlamidia Trahomatis**

Număr analize în 2016: 61

Valoare încasată în 2016: 2 013 lei

Toate probele au fost negative.

**Detectie Antigen pp65 CMV**

Număr analize în 2016: 8

Valoare încasată în 2016: 560 lei

**7. Servicii de consultanta si diagnostic**

In perioada ianuarie-decembrie 2016 in cadrul laboratorului “Viroze emergente” au fost efectuate 231 teste virusologice pentru diagnosticul infectiilor cu herpesvirusuri, cu virusuri hepatitice si al virozelor cu transmitere materno-fetala, solicitate de 55 pacienti cu varste cuprinse intre 21 si 71 de ani, ce s-au prezentat la cabinetul de consultanta si diagnostic al Institutului de Virusologie “Stefan S. Nicolau”

Au fost realizate testari pentru:

- 
- markeri serologici pentru screeningul infectiilor cu virusuri cu transmitere parenterala (HIV1/2, HBV, HCV) si cu transmitere materno-fetala (TORCH).
  - monitorizare virusologica in hepatite cronice
  - precizarea etiologiei virale in special in afectiuni oculare (keratite recurente, keratoconjunctivite, herpes ocular sau conjunctivite recurente) sau dermato- venerologice, cu identificarea de antigene virale specifice, majoritatea asociate reactivarilor infectiilor herpetice.

**Detecția Virusului hepatitei B (VHB)**

Număr analize în 2016: 11

Valoare încasată în 2016: 385 lei

Toate cele 8 probe au fost negative.

**Detecție AcHBs**

Număr analize în 2016: 7

Valoare încasată în 2016: 245 lei

**Detecție AcHBc**

Număr analize în 2016: 3

Valoare încasată în 2016: 105 lei

**Detecție ADN VHB**

Număr analize în 2016: 1

Valoare încasată în 2016: 390 lei

**Detecția Virusului Hepatitei C (VHC)**

Număr analize în 2016: 10

Valoare încasată în 2016: 350 lei

Toate probele au fost AcHCV negative.

**Detecția HIV**

Număr analize în 2016: 10

Valoare încasată în 2016: 300 lei

Toți pacienții au fost AcHIV 1, 2 negativi.

**Detecție AcHSV1 IgM**

Număr analize în 2016: 33

Valoare încasată în 2016: 1320 lei

**Detecție AcHSV1 IgG**

Număr analize în 2016: 32

Valoare încasată în 2016: 1280 lei

**Dectecție AcHSV2 IgM**

Număr analize în 2016: 31

Valoare încasată în 2016: 1240 lei

**Dectecție AcToxoplasma gondi IgM**

Număr analize în 2016: 11

Valoare încasată în 2016: 440lei

**Dectecție Ac Toxoplasma gondi IgG**

Număr analize în 2016: 11

Valoare încasată în 2016: 440 lei

**Dectecție Ac CMV IgM**

Număr analize în 2016: 8

Valoare încasată în 2016: 320 lei

**Dectecție Ac CMV IgG**

Număr analize în 2016: 8

Valoare încasată în 2016: 320 lei

**Dectecție Ac EBV IgM**

Număr analize în 2016: 4

Valoare încasată în 2016: 160 lei

**Dectecție Ac EBV IgG**

Număr analize în 2016: 5

Valoare încasată în 2016: 200 lei

**Dectecție Ac Treponema palidum Ig M**

Număr analize în 2016: 1

Valoare încasată în 2016: 40 lei

**Dectecție Ac Treponema palidum IgG**

Număr analize în 2016: 1

Valoare încasată în 2016: 40 lei

---

**Realizări/activități care nu sunt cuprinse în alte secțiuni**

1. Colaborare cu Spitalul Victor Babes pentru urmarirea complicatiilor neurologice in diferite infectii virale, in particular encefalite post infectii cu v. gripale si herpesvirusuri si pentru monitorizarea evolutie infectiei HIV si a aparitiei tulpinilor HIV rezistente la antiretrovirale.
2. Colaborarea cu Fundatia Baylor Marea Neagra pentru evaluarea aderenței la tratamentul antiretroviral, a eficientei programului de preventie a transmitere materno-fetala a infectiei HIV si pentru confirmarea rezultatelor obtinute in cadrul testarii voluntare pt infectiile cu HIV, VHB, VHC in populatia generala din Constanta.
3. Colaborare cu Institutul de Biochimie al Academiei Romane in vederea descifrării fazelor initiale ale replicării VHB. A fost depus un proiect de cercetare in cadrul competitiei PN III- proiecte experimental demonstrative (PED) „Human lactoferrin-derived peptides with broad spectrum antiviral activity” care a obtinut 91 de puncte in evaluarea individuala.
4. Membrii colectivului Viroze emergente sunt cadre didactice ale Disciplinei de Virusologie a UMF Carol Davila, realizand instruirea studentilor an III Facultatea de Medicina Generala (in limba romana si in engleza); indruma si pregatesc lucrările de licenta; instruiesc rezidenții în specialitatea Medicina de laborator și Boli infectioase; evalueaza activitatile didactice directe si conexe la toate formele de invatamant.
5. Monitorizarea infecției CMV, prin testarea antigenemiei pp65 la celulele mononucleare izolate din probele de sânge periferic, la pacienții cu transplant.  
Au fost testate 281 de probe de sânge periferic pentru evidențierea celulelor pp65 pozitive, probe primite pentru controlul statusului infecției CMV și pentru suspiciunea de infecție activă CMV. Majoritatea probelor au provenit de la secția de transplant renal din Institutul Clinic Fundeni. Din probele de sânge testate pentru pacienții cu transplant renal s-a observat ca 48,4 % au fost pozitive și 52,6 % negative. Datele obținute se înscriu în cadrul valorilor obținute și de alte echipe de cercetători la nivel internațional.



---

**Modul de valorificare a rezultatelor de cercetare si gradul de recunoastere a acestora**

Valorificarea rezultatelor de cercetare a fost realizata prin publicarea de articole, postere si comunicari orale in cadrul conferintelor nationale si internationale (a se vedea Anexele la acest Raport).

Participarea membrilor institutului la conferinte si congrese nationale si internationale.

Instruirea studenților Facultatea de Medicina Generala si a medicilor rezidenti/specialisti.

Participarea membrilor unor departamente stiintifice la diferite cursuri/specializari.

In Departamentul de **Viroze emergente** rezultatele cercetării au fost valorificate în 12 articole publicate în anul 2016, dintre care 10 în reviste cotate Web of Science – Thomson Reuters, care totalizează un factor de impact de 14,63. Cercetatorii din departament au participat la redactarea a 2 monografii. Doua dintre articolele publicate au fost premiate pentru rezultatele cercetării în 2016 de către UEFISCDI. Articolele publicate in ani anteriori au fost citate de 46 de ori in reviste indexate ISI Web of Science.

Rezultatele au fost valorificate prin publicarea a 3 articole în reviste indexate ISI, cu factor de impact. Colectivul departamentului de **Virusologie moleculară** a publicat 4 articole în reviste indexate ISI, 2 articole BDI, 3 articole in curs de evaluare la jurnale ISI, 3 capitole de carte în edituri straine. Datele preliminare obținute în cadrul unor teme de cercetare au fost diseminate prin comunicări la manifestari internaționale (6) și naționale (5).

Recunoșterea activității desfășurată în departament provine din numărul de citări (26) ale articolelor publicate, citări în reviste de prestigiu precum International Journal of Cardiology (IF 4,638), Journal of Inherited Metabolic Disease (IF= 3.365), Toxicology Letters (IF 3,522), Infect Genet Evol. (IF 2,591), Tumor Biology (IF= 2.926), Cell Immunol ( IF 2.399), Oncol Rep (IF= 2.486), Mol. Nutr. Food Res (IF= 4.551), Reproductive Sciences (IF= 2.429).

Recunoașterea impactului studiilor efectuate este dată și de premiarea unor rezultate: premiul “Marcela Eugenia Pitiș” la Al XI-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, Craiova, 21-24 septembrie 2016 si un premiu UEFISCDI (Premierea rezultatelor cercetării 2016).

In Departamentul de **Patologie celulara si moleculara** rezultatele cercetării au fost valorificate în 17 articole publicate în anul 2016 în reviste cotate Web of Science – Thomson Reuters, care totalizează un factor de impact de 36,386. Numai în acest an, articolele publicate de membrii departamentului de Patologie Celulară și Moleculară au fost citate de un număr de 252 publicații internaționale. Rezultatele cercetării au fost valorificate și prin comunicări științifice la manifestări internaționale și naționale. Trei articole au fost premiate pentru rezultatele cercetării în 2016 de către UEFISCDI. Trei articole au avut peste 18 citări, unul dintre acestea având 27 de citări în 2016.

Unele din rezultatele cercetărilor noastre, au fost lansate ca servicii de expertiză, la solicitarea clinicienilor sau beneficiarilor privați, atragând peste 47000 lei la bugetul institutului. Rezultatele obținute în acest an, vor putea fi lansate ca noi servicii de evaluare moleculară, la solicitarea clinicienilor sau beneficiarilor privați, fiind recunoscută deja expertiza noastră în domeniu.

Articole în reviste internaționale: 15 (14 ISI).

Articole în reviste din țară: 5 (3 ISI).

Comunicări științifice la manifestări internaționale: 9 (doua prezentari și 7 postere);

Capitole cărți la edituri străine: 2

Capitole cărți la Editura AR: 2

---

## **II. RESURSE UMANE**

Activitatea prezentată pentru anul 2016 a fost realizată cu participarea tuturor cadrelor cu studii superioare în cercetare, în număr de 36, din cei 77 de salariați angajați. În activitatea de cercetare sunt 36 cercetători științifici atestați (7 CSI, 5 CSII, 14 CSIII, 10 CS). În activitatea de cercetare mai lucrează 8 asistenți de laborator, (din care unul la Imunologie), 2 tehnicieni. În compartimentul financiar-contabil și în compartimentul administrativ sunt angajați 14 salariați (referenți, contabili, administrator, magaziner, portari). Datele privind personalul auxiliar cercetării, financiar-contabil și administrativ însumează și colectivul Centrului de Imunologie din cadrul Institutului de Virusologie. Acest Centru raportează activitatea științifică într-un raport separat.

## **III. BIBLIOTECA**

Biblioteca întreține relații de colaborare cu alte biblioteci, instituții academice, științifice de cercetare, și documentare din țară și străinătate, în interesul sporirii bazei informaționale și documentare: biblioteca Institutului Cantacuzino, biblioteca Institutului de Biologie și Patologie Celulară “ Nicolae Simionescu”, Biblioteca Centrala UMF Carol Davila București, cu Ludwig Institute for Cancer Research.

Institutul de Virusologie a avut acces gratuit la baze de date naționale (legislația României – Indaco) și la baze de date bibliografice internaționale, platforme de reviste științifice de cercetare în format on line furnizate prin intermediul internetului.

Accesul gratuit la resurse informaționale internaționale este asigurat prin proiectul structural “ Acces Național Electronic la Literatura Științifică de Cercetare- ANELIS” (ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Blackwell, ProQuest, OVID LWW High Impact Collection, Taylor and Francis, Oxford Journals Collection, Cambridge Journal Online).

De asemenea, a avut acces la următoarele baze de date: Baza de date bibliografică și bibliometrică – Thomson Web of Science ; Baza de date bibliografică și bibliometrică – Thomson Journal Citation Reports; baza de date bibliografică – Thomson Derwent Patent Index;

Biblioteca are în vedere achiziționarea publicațiilor românești și străine de profil în măsura în care bugetul permite acest lucru și în măsura în care se cunoaște apariția lor. Publicațiile străine de mare actualitate în domeniu cu valoare documentară vor fi propuse spre achiziționare de către personalul de cercetare din institut.

Acordarea de asistență utilizatorilor pentru clarificarea nevoilor de informare, identificarea

-----  
surselor unde pot fi găsite informațiile dorite, direcționarea și facilitarea accesului la documentele și resursele care vin în întâmpinarea nevoii lor de informare în sprijinirea activității de cercetare.

#### ***IV. FINANCIAR – ADMINISTRATIV***

Totalul alocațiilor bugetare pentru anul 2016 a fost de 7.216.591 lei, iar cheltuielile au fost de 6.780.291 lei, din care salarii 3.970.639 lei. Modificarile salariale fata de anul 2015 reprezinta un surplus in 2016 de 113.944 lei. Bunurile si serviciile au prevazut o alocare de 2.796.768 lei, care s-au primit si au fost cheltuiti in valoare de 1.079.586 lei. Nu au fost alocari din programe structurale. Fondurile provenite din temele de cercetare suplimentare au fost: sold la 01.01.2016 – 45.152 lei, incasat in 2016 – 1.552.918 lei, cheltuieli in 2016 – 1.100.005 lei.

\*\*\*

Ca și în anii precedenți, Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau este prezent pe Internet, atât prin site-ul propriu, [www.virology.ro](http://www.virology.ro), cât și prin informații și link-uri în alte site-uri.

**DIRECTOR,**  
**CSI Dr. Mihai Stoian**

**Secretar științific,**  
**CSI Dr. C.N. Zaharia**

## ANEXE

## Anexa A

## Publicații, comunicări, postere, rapoarte în cadrul temelor de cercetare

## Programul 1

## 1.1. Studiul expresiei moleculelor mici de ARN necodificator (miRNA) în evoluția infecțiilor virale

1. Rosca A, Anton G, Botezatu A, Temereanca A, Ene L, Achim C, Ruta S. miR-29a associates with viro-immunological markers of HIV infection in treatment experienced patients. *J Med Virol.* 2016. doi: 10.1002/jmv.24586. [Epub ahead of print] PMID: 27232693.FI= 2.34
2. Rosca A, Anton G, Ene L, Iancu I, Temereanca A, Achim CL Ruta SM Immunoassay and molecular methods to investigate DNA methylation changes in peripheral blood mononuclear cells in HIV infected patients on cART, *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 2016, DOI:10.1080/15321819.2016.1260587
3. Sultana C, Rosca A, Grancea C, Dita C, Ruta S. Expresia miRNA 125b in hepatita cronica C. A IX-a Conferinta Națională de Microbiologie și Epidemiologie, 20-22 oct 2016, P14, rezumat publicat în revista *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia*, Vol.61, nr. 3-4, 2016, p 73, ISSN: 1220-3696, revista B+ Romania
4. Sultana C. Rolul miRNA in progresia hepatitelor cronice virale si evolutia spre carcinom hepatocelular, Congresul UMF "Carol Davila", Editia 4, Bucuresti, 2-4 iunie 2016, rezumat publicat în revista *Maedica, A Journal of Clinical Medicine*, supliment 2016 ISSN 1841-9038 | e-ISSN 2069-6116, ISSN-L 1841-9038
5. Rosca A, Anton G, Dita C, Temereanca A, Ene L, Achim CL, Ruta S. MicroRNA profile in HIV-HBV coinfection. prezentarea orala la simpozionul Academician Nicolae Cajal, 17-19 Martie 2016, Bucuresti, publicat in *Journal of Translational Medicine and Research*, Vol 21, Suppl I, 2016, ISSN 2392-7232

---

**Programul 2****2.1. Factori de remodelare cromatiniană implicați în oncogeneza indusă viral**

Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Huică I, Socolov D, Anton G Epigenetic alterations in cervical carcinoma. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, OP 16, S18

**2.2. Studiu privind posibile asociații între infecția cu virus citomegalic (CMV) și boala cardiacă**

Raport de cercetare.

**Programul 3****3.1. Mecanisme moleculare implicate în patogeneza neoplasmelor mieloproliferative BCR-ABL1 negative**

Raport de cercetare.

**3.2. Testarea antigenemiei pp65 și a genotipului anumitor polimorfisme ale IL-10 la pacienți cu transplant renal**

Raport de cercetare.

**Programe fundamentale**

**STRATEGIA ACADEMIEI ROMÂNE 2016-2035 – Proiectul nr. 7. SĂNĂTATEA – DE LA BIOLOGIA MOLECULARĂ LA MEDICINA PERSONALIZATA DE VÂRF ÎN ROMÂNIA – Coordonator: Acad. Victor Voicu.**

1. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani Vol. 2; coord. Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, ISBN 978-973-27-2615-0. ”Sănătatea de la biologie moleculară la medicina personalizată de vârf în România”, colectiv autori Proiect 7: V. Voicu, M. Stoian, A.V. Sima, S. Ruta, G. Anton, CC Diaconu, 477 pg., 2016.

2. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani Vol. 3; coord. Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, ”Sănătatea de la biologie moleculară la medicina personalizată

de vârf în România”, colectiv autori Proiect 7: V. Voicu, M. Stoian, A.V. Sima, S. Ruta, G. Anton, CC Diaconu, I. Ghizdeanu, C. Tomescu, 2016.

### Proiecte/programe prioritare

#### Infectii cu transmitere parenterala la consumatorii de droguri de abuz intravenoase

1. Ruta S, Sultana C, Oprea C, Vagu C, Ceausu E, Cernescu C. HCV non-1b genotypes in injecting drug users from Romania. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10 (5):523-7. doi: 10.3855/jidc.7019. PMID: 27249529 FI= 1.3
2. Ianache, I; Calistru, P; Tardei, G ; Ruta, S; Oprea C Late presentation in HIV-infected injecting drug users - a huge challenge for the Romanian health-care system. *Rom. J. Legal Med.* 2016, 24 (2), 122-127, DOI: 10.4323/rjlm.2016.122 FI=0.14
3. Aura Temereanca, Luminita Ene, Carmen Diaconu, Adelina Rosca, Claudia Dita, Dana Chiriac, Petruta Mihaila, Cristian Achim, Simona Ruta. Antiretroviral resistance in a cohort of extensively -treated HIV -infected romanian patients. Oral Presentation. "Academician Nicolae Cajal" Symposium, 17-19 March 2016, Bucharest. Published in: *Journal of Translational Medicine and Research*, Vol 21, Suppl I, 2016, ISSN 2392-7232

### Proiecte finanțate din fonduri structurale

Proiect **POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P\_37\_798**, Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT)

Raport de progres.

### Programul ”Parteneriate in domeniile prioritare”

**P1. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET 4/2016- Designul rational al unui vaccin terapeutic anti HIV-1 bazat pe o formula inovativa de ARNm inglobat in nanoparticule / Rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1 based on a novel formulation of nanoparticle - protected mRNA” (HIV-NANOVA)**

1. Chiru D, Mambet C, Matei L, Bleotu C, Ruta S, Diaconu CC. Delivering the “Blueprints” or “DNA Repairing Kits” Instead of Drugs in the Treatment of Congenital Hemoglobinopathies Current Organic Chemistry, 2016, 20(999):1-1 DOI: 10.2174/1385272820666160511122404 FI=2.16

**P2. PN-III-P2-2.1-BG 116BG / 2016 - Transferul cunoașterii privind investigarea proprietăților antiinfecțioase și antitumorale ale unor noi formulări cosmetice și farmaceutice pe bază de extracte naturale (BeeHerE)**

Raport de progres.

**P3. PN-III-P2-2.1-PTE - 52 / 2016 - Hidrogeluri compozite pe bază de nanoparticule anorganice și collagen cu activitate antimicrobiană prelungită pentru prevenirea infecțiilor de plagă (NanoColaGel)**

Raport de progres.

**P4. PN-III-P2-2.1-31855/2016 – Dezvoltarea unui sistem inteligent suport pentru reducerea riscului infectiilor congenitale (TORCH-IT)**

Raport de progres.

**P5. PN-II-PT-PCCA-2011-proiect nr 88/2012, HepGen, cu titlul: “Investigation of viral and host markers of non-response to anti-viral treatment in chronic hepatitis C” (Investigarea unor markeri virali si de gazda corelati cu lipsa de raspuns la tratamentul antiviral in hepatita cronica C).**

1. Sultana C, Gabriela Oprișan, Monica Delia Teleman, Sorin Dinu, HepGen Project 88/2012 Team; Cristiana Oprea, Mihai Voiculescu and Simona Ruta. Impact of hepatitis C virus core mutations on the response to interferon-based treatment in chronic hepatitis, World J Gastroenterol 2016; 22(37): 8406-8413, URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i37/8406.htm>;

DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i37.8406> revista ISI, FI= 2.787

2. Camelia Sultana, Gabriela Oprișan, Camelia Grancea, Monica Delia Teleman , Cristiana Oprea, Simin Florescu, Sorin Dinu, Emanoil Ceausu, Simona Ruta. Interferon-gamma Inducible Protein 10 - biomarker for treatment outcome in chronic hepatitis C. *Romanian Biotechnological Letters*, , Acceptat 3 iulie 2016, in curs de publicare, revista ISI Romania, FI=0.404

---

**P6. PCCA 135/2012: Markeri moleculari ca predictorii ai evoluției post-terapeutice și prognosticului în managementul carcinomului tiroidian diferențiat**

1. Pleșa A, Iancu IV, Botezatu A, Huică I, Manda D, Vlădoiu S, Anton G, Corin Badiu V. microRNA-34b, -21 and -133a expression pattern in thyroid carcinoma. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract în European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, pp 480, E-P17.10. ISSN: 1018-4813, IF: 4.580
2. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic Alterations in Human Thyroid Oncogenesis. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract în European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, pp.364, p17.22. ISSN: 1018-4813, IF: 4.580
3. Schipor S, Vlădoiu S, Baciuc A, Niculescu A, Caragheorghopol A, Iancu I, Pleșa A, Popescu AI, Manda D. A comparative analysis of three methods used for RNA Quantitation. Romanian Reports in Physics, 2016, Vol. 68, No. 3, 1178–1188. IF: 1.367.
4. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic modifications in differentiated thyroid cancer. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, P-04, S51.
5. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Plesa A, Manda D, Huică I, Vlădoiu S, Anton G, Badiu C. Carcinogenesis in Human - The Multifactorial Foundation and Deciphering the Mechanisms-Mechanisms of oncogene activation, Book edited by: Dmitry Bulgin, ISBN 978-953-51-4382-6, Published: March 2, 2016 under CC BY 3.0 license.
6. Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic inactivation of tumour suppressor genes in thyroid cancer. Articol în curs de evaluare la Journal of Molecular Endocrinology, ISSN: 0952-5041, EISSN: 1479-6813, ISI Impact Factor: 3.081

**P7. PN-II-PT-PCCA-2013, 133/2014: Implementarea unui algoritm de diagnostic bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienții cu anormalități congenitale și de dezvoltare (CONGEN)**

1. Mambet C, Matei L, Necula LG, Diaconu CC. A link between the driver mutations and dysregulated apoptosis in BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. J Immunoassay Immunochem. 2016;37 (4):331-45. BDI
2. Botezatu A, Puiu M, Cucu N, Diaconu CC, Badiu C, Arsene C, Iancu IV, Plesa A, Anton G.



-----  
 Comparative molecular approaches in Prader-Willi syndrome diagnosis. *Gene* 575(2P1): 353-358, 2016, ISSN: 0378-1119, IF 2,235.

3. Diana Chiru, Cristina Mambet, Lilia Matei, Coralia Bleotu, Simona Ruta, Carmen C Diaconu.

Delivering the “Blueprints” or “DNA Repairing Kits” Instead of Drugs in the Treatment of Congenital Hemoglobinopathies, *Current Organic Chemistry* (e-pub ahead of print), 20

DOI: 10.2174/1385272820666160511122404, 2016; FI: 1,949.

4. Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Corina Elena Mihalcea, Augustin Marian Marincas, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Carmen Cristina Diaconu. TP53 somatic mutations and LOH profile in colorectal cancer in Romania, *Romanian Biotechnological Letters* (in press). FI 0,412

Prezentări orale susținute (manifestări internaționale):

1. Cristina Mambet, Laura G. Necula, Coralia Bleotu, Ioana M Aldea-Pitica, Ana I. Neagu, Lilia Matei, Denisa Dragu, Mihaela Chivu-Economescu, Carmen C. Diaconu, Stefan N Constantinescu. Profiluri de fosforilare proteică în neoplazmele mieloproliferative BCR-ABL1 negative, comunicare orală la ediția 11 a Simpozionului Academician Nicolae Cajal, București, Martie 2016.

2. Carmen C. Diaconu și Coralia Bleotu - Prezentarea profilului și proiectelor de medicina personalizata in cadrul conferintei “Personalized Medicine” Bruxelles, 1-2 iunie, 2016.

**P8. PN-II-PT-PCCA-2011-3.2; 89/2012; Studiu genomewide al bolii bipolare I și ghid pentru estimarea riscului genetic de boală bipolară I în populația românească (GWASBP)**

Prezentări orale susținute (manifestări internaționale):

1. Maria Grigoroiu-Serbanescu, Carmen C. Diaconu, Ana Iulia Neagu, Guia Guffanti Masetti, Common Genetic Variants and Prediction of Phenotype, and Therapeutic Response in Major Psychoses, comunicare orală la ediția 11 a Simpozionului Academician Nicolae Cajal, București, Martie 2016.

2. Carmen C. Diaconu - Prezentarea profilului și proiectelor de medicina personalizata in cadrul participării la conferința “Personalized Medicine” Bruxelles, 1-2 iunie, 2016 (<https://ec.europa.eu/digital-single-market/events/cf/personalised-medicine-conference-2016/person.cfm?personid=72643>).

3. Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Corina Elena Mihalcea, Augustin Marian Marincas, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Carmen Cristina Diaconu. TP53 somatic mutations and LOH profile in colorectal cancer in Romania, *Romanian Biotechnological Letters* (in press). FI 0,412

---

**P9. PN-II PT-PCCA 90/2012: „Rolul factorilor S100A4 si MAP4K4 in progresia adenocarcinomului ductal pancreatic (S100MAP)“**

1. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Diaconu CC, Anton G, Florea R, Ilie V, Sorop A, Tica V, Dima SO, Popescu I. LncRNAs expression profiles in pancreatic cancer. Epigenetic Alterations in Human Thyroid Oncogenesis. European Human Genetics Conference (ESHG) 2016, Barcelona, Spain, abstract in European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016 p 365, P17.33, ISSN: 1018-4813, IF: 4.580.
2. Botezatu A, Iancu I, Pleșa A, Diaconu CC, Anton G, Florea R, Ilie V, Sorop A, Bacalbașa N, Tica V, Dima SO, Popescu I. Possible epigenetics biomarkers in pancreatic oncogenesis. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat in Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, OP-02, S4.
3. Coralia Bleotu, Carmen Diaconu - Prezentarea profilului si proiectelor de medicina personalizata in cadrul participării la conferința “Personalized Medicine” Bruxelles, 1-2 iunie, 2016

**P10. PNII-RU-TE-2014-4-2502 : „Rolul oncogenelor virale E6/E7 HPV16 în reglarea activității componentelor complexului de remodelare cromatiniană NuRD (MBD2, MBD3)” (proiect Tinere echipe)**

1. Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Socolov D, Anton G. The levels of DNA methyltransferases and MBD genes expression in HPV-induced cervical lesions. Epigenetics & chromatin meetings and courses, 2016, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA, abstract in Epigenetics & chromatin, 2016, p 35.
2. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Socolov D, Anton G. Expression levels of PRC2 members in HPV-induced cervical lesions. Epigenetics & chromatin meetings and courses, 2016, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA, abstract in Epigenetics & chromatin, 2016, p 114.
3. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Huică I, Socolov D, Anton G. H19 and MALAT1 lncRNAs expression levels as prognostics factors in cervical oncogenesis. Congresul ISGE "17th World Congress of Gynecological Endocrinology". 2016, Florenta, Italia, abstract in Gynecological Endocrinology, 32:sup1, P-83, p 113. DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635 IF: 1.372.
4. Pleșa A, Iancu IV, Botezatu A, Huică I, Stoian M, Anton G. The involvement of epigenetic mechanisms in HPV induced cervical cancer. Book: Human Papillomavirus. Editura InTech/Croatia. 2016, p 191-241. ISBN 978-953-51-239-9.
5. Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huică I, Nastase A, Socolov D, Stănescu A, Pleșa A. LINC00277 and

-----  
 LINC01101 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. Articol în curs de evaluare la Journal of Gynecologic Oncology, 2016, IF 2,522

### Cooperări internaționale

#### **CI1. NIH grant 5R01MH094159-04 - Long term effects of chronic HIV infection on the developing brain (Efectele pe termen lung ale infecției HIV-1 cronice asupra creierului în curs de dezvoltare)**

1. Ene L, Marcotte TD, Umlauf A, Grancea C, Temereanca A, Bharti A, Achim CL, Letendre S, Ruta S. Latent toxoplasmosis is associated with neurocognitive impairment in young adults with and without chronic HIV infection. *Journal of Neuroimmunology* 2016, FI=2, 53

2. Aura Temereanca, Cristiana Oprea, Joel O. Wertheim, Irina Ianache, Emanoil Ceausu, Costin Cernescu, Sanjay R. Mehta, Simona Ruta. HIV transmission clusters among injecting drug users in Romania. *Romanian Biotechnological Letters*, in curs de publicare în decembrie 2016. FI=0.404, revista ISI Romania

3. Aura Temereanca, Adelina Rosca, Luminita Ene, Benchawa Soontornniyomkij, Carmen Diaconu, Claudia Dita, Cristian Achim, Simona Ruta. IP10- a possible biomarker for the progression of HIV infection. Oral presentation. 8th National HIV/AIDS Congress and the 3rd Central European HIV Forum, 5-7 May 2016, Sibiu, Romania, published in *BMC Infectious Diseases* 16(S3), June 2016 DOI: 10.1186/s12879-016-1480-8, IF 2.690

4. Aura Temereanca, Luminita Ene, Adelina Rosca, Camelia Grancea, Claudia Dita, Carmen Diaconu, Cristian L. Achim, Simona Ruta. The effect of lamivudine- versus tenofovir-containing antiretroviral regimen on hepatitis B infection in a cohort of HIV infected long term survivors. Oral presentation. 2nd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and co-infection with HIV, october 6-7, 2016, Bucharest, Romania

#### **CI2. Programul Organizației Mondiale a Sănătății de evaluarea calității pentru determinarea virusului gripal tip A prin metode moleculare (WHO External Quality Assessment Programme for the Detection of Influenza Virus Type A by PCR)**

Raport anual.

#### **CI3. POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P\_37\_798 - Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor**

---

**Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT)**

Raport de progres

Anna Ngo, Ann Zhufang Koay, Christian Pecquet, Carmen C. Diaconu, Yasmine Ould-Amer, Qiwei Huang, Congbao Kang, Anders Poulsen, David Jenkins, Andrew Shiau, Stefan N Constantinescu, Meng Ling Choong, A phenotypic screen for small-molecule inhibitors of constitutively active mutant thrombopoietin receptor implicated in myeloproliferative neoplasms, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 19, 2016 Oct 10. [Epub ahead of print].

**CI4. Water quality determination and air investigation in the Antarctic regions**

Raport de cercetare.

## Anexa B

## Lucrări elaborate în cursul anului 2016 în cadrul altor teme de cercetare

1. Florian PE, Rouillé Y, Ruta S, Nichita N, Roseanu A. Recent advances in human viruses imaging studies. *J Basic Microbiol.* 2016 Apr 5. doi: 10.1002/jobm.201500575. [Epub ahead of print] PMID: 27059598, FI= 1.82
2. Florian, PE; Petrareanu, G; Ruta, S; Roseanu, A. Optimization of Recombinant Lipoic Acid Ligase Expression from Bacterial Cells *Rom Biotechnol Lett.* 2016, 21 (3),11539-11542. FI=0.38
3. Popescu CP, Ceausu E, Florescu SA, Chirita D, Ruta S. Complications of Varicella in Unvaccinated Children from Romania, 2002-2013 - A Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016, 35(2), 211-212, doi:10.1097/INF.0000000000000969.PMID: 26544989, FI=2.58
4. Ruta S. Arboviroze emergente: Infecția cu virusul Zika. *A IX-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie*, 20-22 oct 2016, rezumat publicat în revista *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia*, Vol.61, nr. 3-4, 2016, p 50, ISSN: 1220-3696, revista B+ Romania
5. Vlădoiu S, Dinu Drăgănescu D, Botezatu A, Anton G, Oros S, Păun DL, Ianas O, Roșca R, Badiu C, Correlations between Polymorphisms of Estrogen 1, Vitamin D Receptors and Hormonal Profile in Infertile Men, *Acta Endo* 2016, 12 (2): 137-144, doi: 10.4183/aeb.2016.137, ISI, IF= 0.235
6. Mihai S, Codrici E, Popescu I, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu D, Albușescu, Anton G, Tanase C' Proteomic Biomarkers Panel: New Insights in Chronic Kidney Disease, *Dis Markers.* 2016, DOI: 10.1155/2016/3185232, ISI, IF = 2.137
7. Bostan M, Mihăilă M, Hotnog C, Bleotu C, Anton G, Roman V, Brașoveanu LI, Capitolul Modulation of Apoptosis in Colon Cancer Cells by Bioactive Compounds în cartea “Colorectal Cancer - From Pathogenesis to Treatment” edited by Luis Rodrigo, ISBN 978-953-51-2545-7, Print ISBN 978-953-51-2544-0, InTech, 2016
8. Vlădoiu S, Botezatu A, Dinu Drăgănescu D, Manda D, Oros S, Păun D, Roșca R, Badiu C, Anton G. Metilarea insulelor CPG din promotorul genei MTHFR este asociată cu infertilitatea masculină, comunicare prezentată la Al XI-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinica din România, Craiova, 21-24 septembrie 2016, lucrare premiată cu premiul “Marcela Eugenia Pitiș”
9. Plesa A, Socolov D, Anton G, Iancu IV, Huica I, Botezatu A, Type distribution of human papillomavirus among adult women with negative cytology in cancer screening,. Articol în curs de evaluare la *Asian Pacific Journal of Cancer prevention*, ISI, IF= 2.514

10. Mihailescu IN, Bociaga D, Socol G, Stan GE, Chifiriuc MC, Bleotu C, Husanu MA, Popescu-Pelin G, Duta L, Luculescu CR, Negut I, Hapenciuc C, Besleaga C, Zgura I, Miculescu F: Fabrication of antimicrobial silver-doped carbon structures by combinatorial pulsed laser deposition. *Int J Pharm* 515:592-606, 2016., FI: 3,994
11. Negut AC, Chifiriuc MC, Sandulescu O, Streinu-Cercel A, Oprea M, Dragulescu EC, Gheorghe I, Berciu I, Coralia B, Popa M, Otelea D, Talapan D, Dorobat O, Codita I, Popa MI: Bacteriophage-driven inhibition of biofilm formation in *Staphylococcus* strains from patients attending a Romanian reference center for infectious diseases. *FEMS Microbiol Lett* 363, 2016. FI: 1,858
12. Micu GV, Staniceanu F, Sticlaru LC, Popp CG, Bastian AE, Gramada E, Pop G, Mateescu RB, Rimbas M, Archip B, Bleotu C: Correlations Between the Density of Tryptase Positive Mast Cells (DMCT) and that of New Blood Vessels (CD105+) in Patients with Gastric Cancer. *Rom J Intern Med* 54:113-120, 2016., indexat BDI
13. Floroian L, Ristoscu C, Mihailescu N, Negut I, Badea M, Ursutiu D, Chifiriuc MC, Urzica I, Dyia HM, Bleotu C, Mihailescu IN: Functionalized Antimicrobial Composite Thin Films Printing for Stainless Steel Implant Coatings. *Molecules* 21, 2016. FI: 2,465
14. Georgescu M, Gheorghe I, Curutiu C, Lazar V, Bleotu C, Chifiriuc MC: Virulence and resistance features of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from chronic leg ulcers. *BMC Infect Dis* 16 Suppl 1:92, 2016. FI: 2,690
15. Balaure PC, Popa RA, Grumezescu AM, Voicu G, Radulescu M, Mogoanta L, Balseanu TA, Mogosanu GD, Chifiriuc MC, Bleotu C, Holban AM, Bolocan A: Biocompatible hybrid silica nanobiocomposites for the efficient delivery of anti-staphylococcal drugs. *Int J Pharm* 510:532-542, 2016. FI: 3,994
16. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Cristea VC, Bleotu C, Chifiriuc MC, Bezirtzoglou E, Lazar V: Antagonistic activities of some *Bifidobacterium* sp. strains isolated from resident infant gastrointestinal microbiota on Gram-negative enteric pathogens. *Anaerobe* 39:39-44, 2016. FI: 2,424
17. Rusu E., Necula L.G., Neagu A.I., Alecu M., Stan C., Albulescu R., Tanase C. Current status on stem cell therapy: opportunities and limitations. *Turkish Journal of Biology*, 2016 (in press), FI= 1,183.
18. Ngo A, Koay A, Pecquet C, Diaconu CC, Ould-Amer Y, Huang Q, Kang C, Poulsen A, Lee MA, Jenkins D, Shiau A, Constantinescu SN, Choong ML. A Phenotypic Screen for Small-Molecule Inhibitors of Constitutively Active Mutant Thrombopoietin Receptor Implicated in Myeloproliferative Neoplasms. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2016 Oct 10. FI: 1,041.
19. Tanase C, Necula LG, Neagu AI, Albulescu R. The Association Between Inflammation and

-----  
Angiogenesis in Human Pancreatic Adenocarcinoma. Journal of Translational Medicine and Research, Review 2, 2016. BDI.

20. Mambet C, Chivu-Economescu M., Matei L, Stoian M, Bleotu C: Strategies to Overcome Multi-Drug Resistance in Cancer Cells: the Contribution of siRNA and Nanotechnologies. Current Organic Chemistry 20:2971-2982, 2016. FI: 1,949.

21. Săndulescu O, Bleotu C, Matei L, Streinu-Cercel A, Oprea M, Drăgulescu EC, Chifiriuc MC, Rafila A, Pirici D, Tălăpan D, Dorobăț OM, Neagu AC, Oțelea D, Berciu I, Ion DA, Codiță I, Calistru PI, Streinu-Cercel A: Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. Microbial pathogenesis. in press. FI 1,888.

22. Gingasu, Dana; Mindru, Ioana; Mocioiu, Oana Catalina; Preda, Silviu; Stanica, Nicolae; Patron, Luminita; Ianculescu, Adelina; Opreb, Ovidiu; Nita, Sultana; Paraschiv, Ileana; Popa, Marcela; Saviuc, Crina; Bleotu, Coralia; Chifiriuc, Mariana Carmen Synthesis of nanocrystalline cobalt ferrite through soft chemistry methods: A green chemistry approach using sesame seed extract, Materials Chem Phys, 2016, 182, 219-230. FI: 2,101.

23. Mihailescu N, Stan GE, Duta L, Chifiriuc MC, Bleotu C, Sopronyi M, Luculescu C, Oktar FN, Mihailescu IN. Structural, compositional, mechanical characterization and biological assessment of bovine-derived hydroxyapatite coatings reinforced with MgF<sub>2</sub> or MgO for implants functionalization. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2016 Feb;59:863-74. FI: 3,420

24. Gionea A, Andronescu E, Voicu G, Bleotu C, Surdu VA. Influence of hot isostatic pressing on ZrO<sub>2</sub>-CaO dental ceramics properties. Int J Pharm. 2016;510(2):439-48. FI 3,994.

25. Coralia Bleotu, Mariana Carmen Chifiriuc, Diana Mircioaga, Oana Sandulescu, Ioana Madalina Aldea, Otilia Banu, Daniela Ion, Carmen Cristina Diaconu, Veronica Lazar - The influence of nutrient culture media on Escherichia coli adhesion and biofilm formation ability Romanian Biotechnological Letters. (Received for publication: April 1, 2015; Accepted: May 13, 2015) *in press*. FI: 0,412.

26. Gionea Alin; Andronescu, Ecaterina; Bleotu, Coralia; et al. The influence of yttria and thermal history on dental zirconia ceramics, Rom J Mater, 2016, 46(1) 17-24. FI: 0.612

27. Tanase C., Popescu I.D., Codrici E., Mihai S., Enciu A.M., Necula L., Preda A., Albulescu R.. Proteomic profile in prostate cancer – From translational research to precision medicine. European Journal of Cancer, Vol 61, Supl 1 (2016), S201.

28. Albulescu R., Necula L.G., Neagu A.I., Herlea V., Dima S.O., Tanase C., Popescu I. Angiogenic markers in hepatocellular carcinoma. European Journal of Cancer, Vol. 61, Supl 1 (2016), S75.

29. Necula LG, Neagu AI, Albulescu R, Pecheanu C, Mustafa ES, Herlea V, Dima SO, Tanase C, Popescu

I. Evaluation of tisular tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. Poster la Simpozionul Academician Nicolae Cajal, București 17-19 martie, 2016.

30. L. Ditu, M. Husein, M. Popa, E. Grosu, C. Bleotu, A. Ficai, G. Mihaescu, M. Chifiriuc Assessment of the anti-biofilm properties of biopolymeric matrices containing silver nanoparticles. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.

31. C. Curutiu, F. Iordache, A. Holban, L. Ditu, O. Bugnar, A. Stefan, C. Bleotu, V. Lazar, M. Chifiriuc. Influence of cell-to-cell interactions and QS molecules on *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* growth and adherence features. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.

32. O. Sandulescu, C. Bleotu, L. Matei, A. Streinu-Cercel, M. Chifiriuc, A. Rafila, D. Talapan, O. Dorobat, A. Negut, I. Berciu, A. Streinu-Cercel. Cluster adherence in *Staphylococcus* spp. – a significant bacterial trait. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.

33. M. Hussien, A. Holban, G. Socol, M. Popa, C. Bleotu, N. Mihailescu, L. Duta, G. Stan, V. Lazar, C. Hapenciuc, I. Negut, C. Ristoscu, I. Mihailescu, M. Chifiriuc. Titanium surfaces coated with carbon and silver nanoparticles inhibit colonization and biofilm formation of Gram positive bacteria. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.

34. Antipa C, Bleotu C, Grancea C, Rosu AO, Anton G, Ruta S. Viral serological and molecular data on possible involvement of herpes viruses in periodontal disease, *Singapore Dental Journal*, 2016, 37,15–19 <http://dx.doi.org/10.1016/j.sdj.2016.10.002>.



**Cărți (capitole de carte) editate în edituri din țară/străinătate**

1. Claudia Dița, Anca Coliță, Constantin Virgiliu Arion. Valoarea examenelor de laborator în leucemiile acute limfoblastice la copil, Editura Amaltea București, 2016, ISBN: 978-973-162-164-7.
2. Gabriela Oprișan, Sorin Dinu, Camelia Sultana, Simona Ruta, Cristiana Oprea, Echipa HepGen Manual de management al tratamentului in hepatita cronica C, Editura Hamangiu, Editura Hamangiu, Bucuresti - in curs de publicare noiembrie 2016.
3. Pleșa A, Iancu IV, Botezatu A, Huică I, Stoian M, Anton G. The involvement of epigenetic mechanisms in HPV induced cervical cancer. Book: Human Papillomavirus. Editura InTech/Croația. 2016, p 191-241. ISBN 978-953-51-239-9
4. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Plesa A, Manda D, Huică I, Vlădoiu S, Anton G, Badiu C. Carcinogenesis in Human - The Multifactorial Foundation and Deciphering the Mechanisms-Mechanisms of oncogene activation, Book edited by: Dmitry Bulgin, ISBN 978-953-51-4382-6, Published: March 2, 2016 under CC BY 3.0 license.
5. Bostan M, Mihăila M, Hotnog C, Bleotu C, Anton G, Roman V, Brașoveanu LI, Capitolul Modulation of Apoptosis in Colon Cancer Cells by Bioactive Compounds în cartea “Colorectal Cancer - From Pathogenesis to Treatment” edited by Luis Rodrigo, ISBN 978-953-51-2545-7, Print ISBN 978-953-51-2544-0, InTech, 2016
6. Coralia Bleotu, Demetra Socolov, Mariana Anton, Anca Botezatu, Adriana Plesa, Iulia Virginia Iancu, Lorelei Irina Brasoveanu, Gabriela Anton and Carmen Cristina Diaconu Gynecologic Cancers - Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Perspectives, Eds. Samir A. Farghaly, Cap II. Interplay of Epigenetics with Gynecological Cancer, ISBN 978-953-51-2254-8, 338 pages, Publisher: InTech, 2016
7. Tanase CP, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Necula L, Albulescu R. Chapter 9: Current Proteomic Studies for New Concept in Stem Cell Biology - Stem Cells between Regeneration and Tumorigenesis. Bentham Sciences Publishers 235-280, Editori Cristiana Tanase si Monica Neagu 2016, ISBN 978-1-68108-332-2.
8. Coralia Bleotu, Lilia Matei, Laura Denisa Dragu, Liana Grigorescu, Carmen Cristina Diaconu, Gabriela Anton, Methods for Plant Genetic Modification, *Volume 6: Genetically Engineered Foods*,

---

*acceptat spre publicare, aparitie 2017.*

9. Coralia Bleotu, Mariana Carmen Chifiriuc, Razvan Socolov, Demetra Socolov, Introduction in food safety biosecurity and hazard control, *Volume 16. Food control and biosecurity, acceptat spre publicare, aparitie 2017*

10. Dan Popescu, Loretta Ichim, Radu Fratila, Diana Gornea, chapter: *Image based Control of a Simple Mobile Robotic System*, book title: Recent Advances in Systems Safety and Security, Studies in Systems, Decision and Control (Eds. Pricop E., Stamatescu G.), vol. 62, pp. 117-137, 2016, ISBN: 978-3-319-32523-1, ISSN 2198-4182 Springer International Publishing, DOI: 10.1007/978-3-319-32525-5\_7

## Anexa D

## Articole științifice apărute în reviste de specialitate din străinătate

1. Sultana C, Opreșan G, Telean MD, Dinu S, HepGen Project 88/2012 Team; Oprea C, Voiculescu M, Ruta S. Impact of hepatitis C virus core mutations on the response to interferon-based treatment in chronic hepatitis, *World J Gastroenterol* 2016; 22(37): 8406-8413, URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i37/8406.htm>; DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i37.8406> revista ISI, FI= 2.787
2. Ene L, Marcotte TD, Umlauf A, Grancea C, Temereanca A, Bharti A, Achim CL, Letendre S, Ruta S. Latent toxoplasmosis is associated with neurocognitive impairment in young adults with and without chronic HIV infection. *Journal of Neuroimmunology* 2016, FI=2, 53
3. Rosca A, Anton G, Botezatu A, Temereanca A, Ene L, Achim C, Ruta S. miR-29a associates with viro-immunological markers of HIV infection in treatment experienced patients. *J Med Virol.* 2016. doi: 10.1002/jmv.24586. [Epub ahead of print] PMID: 27232693.FI= 2.34
4. Ruta S, Sultana C, Oprea C, Vagu C, Ceausu E, Cernescu C. HCV non-1b genotypes in injecting drug users from Romania. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10 (5):523-7. doi: 10.3855/jidc.7019. PMID: 27249529 FI= 1.3
5. Rosca A, Anton G, Ene L, Iancu I, Temereanca A, Achim CL Ruta SM. Immunoassay and molecular methods to investigate DNA methylation changes in peripheral blood mononuclear cells in HIV infected patients on cART, *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 2016, DOI:10.1080/15321819.2016.1260587
6. Florian PE, Rouillé Y, Ruta S, Nichita N, Roseanu A. Recent advances in human viruses imaging studies. *J Basic Microbiol.* 2016 Apr 5. doi: 10.1002/jobm.201500575. [Epub ahead of print] PMID: 27059598, FI= 1.82
7. Popescu CP, Ceausu E, Florescu SA, Chirita D, Ruta S. Complications of Varicella in Unvaccinated Children from Romania, 2002-2013 - A Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016, 35(2), 211-212, doi:10.1097/INF.0000000000000969.PMID: 26544989, FI=2.58
8. Florian, PE; Petrareanu, G; Ruta, S; Roseanu, A. Optimization of Recombinant Lipoic Acid Ligase Expression from Bacterial Cells *Rom Biotechnol Lett.* 2016, 21 (3),11539-11542. FI=0.38

9. Ianache, I; Calistru, P; Tardei, G ; Ruta, S; Oprea C Late presentation in HIV-infected injecting drug users - a huge challenge for the Romanian health-care system. *Rom. J. Legal Med.* 2016, 24 (2), 122-127, DOI: 10.4323/rjlm.2016.122 FI=0.14
10. Chiru D, Mambet C, Matei L, Bleotu C, Ruta S, Diaconu CC. Delivering the “Blueprints” or “DNA Repairing Kits” Instead of Drugs in the Treatment of Congenital Hemoglobinopathies *Current Organic Chemistry*, 2016, 20(999):1-1 DOI: 10.2174/1385272820666160511122404 FI=2.16
11. Mihai S, Codrici E, Popescu I, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu D, Albuiescu R, Anton G, Tănase C. Proteomic Biomarkers Panel: New Insights in Chronic Kidney Disease. *Dis Markers*. 2016, DOI: 10.1155/2016/3185232, ISI, IF=2.137
12. Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huică I, Năstase A, Socolov D, Stănescu A, Pleșa A. LINC00277 and LINC01101 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. *Articol în curs de evaluare la Journal of Gynecologic Oncology*, 2016, IF 2,522.
13. Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic inactivation of tumour suppressor genes in thyroid cancer. *Articol în curs de evaluare la Journal of Molecular Endocrinology*, ISSN: 0952-5041, EISSN: 1479-6813, ISI Impact Factor: 3.081
14. Plesa A, Socolov D, Anton G, Iancu IV, Huica I, Botezatu A, Type distribution of human papillomavirus among adult women with negative cytology in cancer screening,. *Articol in curs de evaluare la Asian Pacific Journal of Cancer prevention*, ISI, IF= 2.514
15. Mihailescu IN, Bociaga D, Socol G, Stan GE, Chifiriuc MC, Bleotu C, Husanu MA, Popescu-Pelin G, Duta L, Luculescu CR, Negut I, Hapenciuc C, Besleaga C, Zgura I, Miculescu F: Fabrication of antimicrobial silver-doped carbon structures by combinatorial pulsed laser deposition. *Int J Pharm* 515:592-606, 2016. FI: 3,994.
16. Negut AC, Chifiriuc MC, Sandulescu O, Streinu-Cercel A, Oprea M, Dragulescu EC, Gheorghe I, Berciu I, Coralia B, Popa M, Otelea D, Talapan D, Dorobat O, Codita I, Popa MI: Bacteriophage-driven inhibition of biofilm formation in Staphylococcus strains from patients attending a Romanian reference center for infectious diseases. *FEMS Microbiol Lett* 363, 2016. FI: 1,858
17. Floroian L, Ristoscu C, Mihailescu N, Negut I, Badea M, Ursutiu D, Chifiriuc MC, Urzica I, Dya HM, Bleotu C, Mihailescu IN: Functionalized Antimicrobial Composite Thin Films Printing for Stainless Steel Implant Coatings. *Molecules* 21, 2016. FI: 2,465
18. Georgescu M, Gheorghe I, Curutiu C, Lazar V, Bleotu C, Chifiriuc MC: Virulence and resistance features of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from chronic leg ulcers. *BMC Infect Dis* 16 Suppl 1:92, 2016. FI: 2,690

19. Balaure PC, Popa RA, Grumezescu AM, Voicu G, Radulescu M, Mogoanta L, Balseanu TA, Mogosanu GD, Chifiriuc MC, Bleotu C, Holban AM, Bolocan A: Biocompatible hybrid silica nanobiocomposites for the efficient delivery of anti-staphylococcal drugs. *Int J Pharm* 510:532-542, 2016. FI: 3,994
20. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Cristea VC, Bleotu C, Chifiriuc MC, Bezirtzoglou E, Lazar V: Antagonistic activities of some *Bifidobacterium* sp. strains isolated from resident infant gastrointestinal microbiota on Gram-negative enteric pathogens. *Anaerobe* 39:39-44, 2016. FI: 2,424
21. Rusu E., Necula L.G., Neagu A.I., Alecu M., Stan C., Albulescu R., Tanase C. Current status on stem cell therapy: opportunities and limitations. *Turkish Journal of Biology*, 2016 (in press), FI: 1.183.
22. Mambet C, Matei L, Necula LG, Diaconu CC. A link between the driver mutations and dysregulated apoptosis in BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. *J Immunoassay Immunochem.* 2016;37(4):331-45. BDI.
23. Ngo A, Koay A, Pecquet C, Diaconu CC, Ould-Amer Y, Huang Q, Kang C, Poulsen A, Lee MA, Jenkins D, Shiau A, Constantinescu SN, Choong ML. A Phenotypic Screen for Small-Molecule Inhibitors of Constitutively Active Mutant Thrombopoietin Receptor Implicated in Myeloproliferative Neoplasms. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2016 Oct 10. FI: 1,041.
24. Mambet C, Chivu-Economescu M., Matei L, Stoian M, Bleotu C: Strategies to Overcome Multi-Drug Resistance in Cancer Cells: the Contribution of siRNA and Nanotechnologies. *Current Organic Chemistry* 20:2971-2982, 2016. FI=2.16.
25. Săndulescu O, Bleotu C, Matei L, Streinu-Cercel A, Oprea M, Drăgulescu EC, Chifiriuc MC, Rafila A, Pirici D, Tălăpan D, Dorobăț OM, Neagu AC, Oțelea D, Berciu I, Ion DA, Codiță I, Calistru PI, Streinu-Cercel A: Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. *Microbial pathogenesis.* in press. FI 1,888.
26. Gionea A, Andronescu E, Voicu G, Bleotu C, Surdu VA. Influence of hot isostatic pressing on ZrO<sub>2</sub>-CaO dental ceramics properties. *Int J Pharm.* 2016;510(2):439-48. FI 3,994.
27. Gingasu, Dana; Mindru, Ioana; Mocioiu, Oana Catalina; Preda, Silviu; Stanica, Nicolae; Patron, Luminita; Ianculescu, Adelina; Opreb, Ovidiu; Nita, Sultana; Paraschiv, Ileana; Popa, Marcela; Saviuc, Crina; Bleotu, Coralia; Chifiriuc, Mariana Carmen Synthesis of nanocrystalline cobalt ferrite through soft chemistry methods: A green chemistry approach using sesame seed extract, *Materials Chem Phys*, 2016, 182, 219-230. FI 2,101.
28. Mihailescu N, Stan GE, Duta L, Chifiriuc MC, Bleotu C, Sopronyi M, Luculescu C, Oktar FN, Mihailescu IN. Structural, compositional, mechanical characterization and biological assessment of

-----  
bovine-derived hydroxyapatite coatings reinforced with MgF<sub>2</sub> or MgO for implants functionalization.  
Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2016 Feb;59:863-74. FI: 3,420

29. Antipa C, Bleotu C, Grancea C, Rosu AO, Anton G, Ruta S. Viral serological and molecular data on possible involvement of herpes viruses in periodontal disease, Singapore Dental Journal 2016, 37,15–19 <http://dx.doi.org/10.1016/j.sdj.2016.10.002>

**Articole științifice apărute în revistele Academiei Române sau capital într-o carte publicată de  
Editura Academiei Române**

1. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani Vol. 2; coord. Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, ISBN 978-973-27-2615-0. ”Sănătatea de la biologie moleculară la medicina personalizată de vârf în România”, colectiv autori Proiect 7:, V. Voicu, M. Stoian, A.V. Sima, S. Ruta, G. Anton, CC Diaconu, 477 pg., 2016.
2. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani Vol. 3; coord. Valentin-Ionel Vlad. Editura Academiei Române, ”Sănătatea de la biologie moleculară la medicina personalizată de vârf în România”, colectiv autori Proiect 7:, V. Voicu, M. Stoian, A.V. Sima, S. Ruta, G. Anton, CC Diaconu, I. Ghizdeanu, C. Tomescu, 2016.
3. Costin Cernescu ‘Progrese in Terapia cu Celule Stem’- Editura Academiei Romane, 2016, ISBN978-973-27-2649-5, 235 pagini
4. G. Marinescu, D. C. Culita, L. Patron, N. Stanica, S. Nita, A.M. Musuc, C. Bleotu, M. Popa, C. Kamerzan, M.C. Chifiriucd, Synthesis, characterization and evaluation of the antimicrobial and cytotoxic activity of two novel complexes of Gd(III) with piroxicam and meloxicam, *Rev. Roum. Chim.*, 2016, 61(10), 779-786
5. Loretta Ichim, Dan Popescu, *Optic disc localization based on feature sorting*, Memoirs of the Scientific Sections of the Romanian Academy, Tome XXXIX, pp. 63-70, 2016.

## Articole științifice în reviste de specialitate din țară

1. Temereanca A, Oprea C, Wertheim JO., Ianache I, Ceausu E, Cernescu C, Mehta SR, Ruta S. HIV transmission clusters among injecting drug users in Romania. *Romanian Biotechnological Letters*, in curs de publicare in decembrie 2016. FI=0.404, revista ISI Romania
2. Sultana C, Opreșan G, Grancea C, Teleman MD, Oprea C, Florescu S, Dinu S, Ceausu E, Ruta S. Interferon-gamma Inducible Protein 10 - biomarker for treatment outcome in chronic hepatitis C. *Romanian Biotechnological Letters*, FI=0.404, Acceptat 3 iulie 2016, in curs de publicare, revista ISI Romania
3. Schipor S, Vlădoiu S, Baciuc A, Niculescu A, Caragheorghopol A, Iancu I, Pleșa A, Popescu AI, Manda D. A comparative analysis of three methods used for RNA Quantitation. *Romanian Reports in Physics*, 2016, Vol. 68, No. 3, 1178–1188. ISI, IF: 1.367.
4. Vlădoiu S, Dinu Drăgănescu D, Botezatu A, Anton G, Oros S, Paun DL, Ianas O, Roșca R, Badiu C, Correlations between Polymorphisms of Estrogen 1, Vitamin D Receptors and Hormonal Profile in Infertile Men, *Acta Endo* 2016, 12 (2): 137-144, doi: 10.4183/aeb.2016.137, ISI, IF= 0.235
5. Tanase C, Necula LG, Neagu AI, Albușescu R. The Association Between Inflammation and Angiogenesis in Human Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine and Research*, Review 2, 2016. – revista B+
6. Micu GV, Staniceanu F, Sticlaru LC, Popp CG, Bastian AE, Gramada E, Pop G, Mateescu RB, Rimbas M, Archip B, Bleotu C: Correlations Between the Density of Tryptase Positive Mast Cells (DMCT) and that of New Blood Vessels (CD105+) in Patients with Gastric Cancer. *Rom J Intern Med* 54:113-120, 2016., indexat BDI.
7. Coralia Bleotu, Mariana Carmen Chifiriuc, Diana Mircioaga, Oana Sandulescu, Ioana Madalina Aldea, Otilia Banu, Daniela Ion, Carmen Cristina Diaconu, Veronica Lazar - The influence of nutrient culture media on *Escherichia coli* adhesion and biofilm formation ability *Romanian Biotechnological Letters*. (Received for publication: April 1, 2015; Accepted: May 13, 2015) *in press*. FI: 0,412.
8. Gionea Alin; Andronescu, Ecaterina; Bleotu, Coralia; et al. The influence of yttria and thermal history on dental zirconia ceramics, *Rom J Mater*, 2016, 46(1) 17-24. FI: 0.612
9. Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Corina Elena Mihalcea, Augustin Marian Marincas, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Carmen Cristina Diaconu. TP53 somatic mutations and LOH profile in colorectal cancer in Romania, *Romanian Biotechnological Letters* (in press). FI 0,412



**Comunicări științifice la manifestări internaționale**

1. Aura Temereanca, Adelina Rosca, Luminita Ene, Benchawa Soontornniyomkij, Carmen Diaconu, Claudia Dita, Cristian Achim, Simona Ruta. IP10- a possible biomarker for the progression of HIV infection. Oral presentation. 8th National HIV/AIDS Congress and the 3rd Central European HIV Forum, 5-7 May 2016, Sibiu, Romania, published in BMC Infectious Diseases 16(S3), June 2016 DOI: 10.1186/s12879-016-1480-8, IF 2.690
2. Aura Temereanca, Luminita Ene, Adelina Rosca, Camelia Grancea, Claudia Dita, Carmen Diaconu, Cristian L. Achim, Simona Ruta. The effect of lamivudine- versus tenofovir-containing antiretroviral regimen on hepatitis B infection in a cohort of HIV infected long term survivors. Oral presentation. 2nd Central and Eastern European Meeting on viral hepatitis and co-infection with HIV, October 6-7, 2016, Bucharest, Romania
3. Pleșa A, Iancu IV, Botezatu A, Huică I, Manda D, Vlădoiu S, Anton G, Corin Badiu V. microRNA-34b, -21 and -133a expression pattern in thyroid carcinoma. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract în European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, pp 480, E-P17.10. ISSN: 1018-4813, IF: 4.580
4. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic Alterations in Human Thyroid Oncogenesis. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract in European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016, pp.364, p17.22. ISSN: 1018-4813, IF: 4.580
5. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Diaconu CC, Anton G, Florea R, Ilie V, Sorop A, Tica V, Dima SO, Popescu I. LncRNAs expression profiles in pancreatic cancer. Epigenetic Alterations in Human Thyroid Oncogenesis. European Human Genetics Conference (ESHG,) 2016, Barcelona, Spain, abstract in European Journal of Human Genetics, vol 24-E supp 1, 2016 p 365, P17.33, ISSN: 1018-4813, IF: 4.580.
6. Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Socolov D, Anton G. The levels of DNA methyltransferases and MBD genes expression in HPV-induced cervical lesions. Epigenetics & chromatin meetings and courses, 2016, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA, abstract in Epigenetics & chromatin meetings, 2016, p 35
7. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Socolov D, Anton G. Expression levels of PRC2 members in HPV-induced cervical lesions. Epigenetics & chromatin meetings and courses, 2016, Cold Spring Harbour

-----  
 Laboratory, New York, USA, abstract in Epigenetics & chromatin, 2016, p 114.

8. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Huică I, Socolov D, Anton G. H19 and MALAT1 lncRNAs expression levels as prognostics factors in cervical oncogenesis. Congresul ISGE "17th World Congress of Gynecological Endocrinology". 2016, Florența, Italia, abstract în Gynecological Endocrinology, 32:sup1, P-83, p 113. DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635 IF: 1.372.
9. Cristina Mambet, Laura G. Necula, Coralia Bleotu, Ioana M Aldea-Pitica, Ana I. Neagu, Lilia Matei, Denisa Dragu, Mihaela Chivu-Economescu, Carmen C. Diaconu, Stefan N Constantinescu. Profiluri de fosforilare proteică în neoplazmele mieloproliferative BCR-ABL1 negative, comunicare orală la ediția 11 a Simpozionului Academician Nicolae Cajal, București, Martie 2016.
10. Maria Grigoriu-Serbanescu, Carmen C. Diaconu, Ana Iulia Neagu, Guia Guffanti Masetti, Common Genetic Variants and Prediction of Phenotype, and Therapeutic Response in Major Psychoses, comunicare orală la ediția 11 a Simpozionului Academician Nicolae Cajal, București, Martie 2016.
11. Tanase C., Popescu I.D., Codrici E., Mihai S., Enciu A.M., Necula L., Preda A., Albulescu R.. Proteomic profile in prostate cancer – From translational research to precision medicine. European Journal of Cancer, Vol 61, Supl 1 (2016), S201.
12. Albulescu R., Necula L.G., Neagu A.I., Herlea V., Dima S.O., Tanase C., Popescu I.. Angiogenic markers in hepatocellular carcinoma. European Journal of Cancer, Vol. 61, Supl 1 (2016), S75.
13. Necula LG, Neagu AI, Albulescu R, Pecheanu C, Mustafa ES, Herlea V, Dima SO, Tanase C, Popescu I. Evaluation of tisular tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. Poster la Simpozionul Academician Nicolae Cajal, București 17-19 martie, 2016.
14. L. Ditu, M. Husein, M. Popa, E. Grosu, C. Bleotu, A. Ficai, G. Mihaescu, M. Chifiriuc Assessment of the anti-biofilm properties of biopolymeric matrices containing silver nanoparticles. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.
15. C. Curutiu, F. Iordache, A. Holban, L. Ditu, O. Bugnar, A. Stefan, C. Bleotu, V. Lazar, M. Chifiriuc. Influence of cell-to-cell interactions and QS molecules on Candida albicans and Pseudomonas aeruginosa growth and adherence features. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.
16. O. Sandulescu, C. Bleotu, L. Matei, A. Streinu-Cercel, M. Chifiriuc, A. Rafila, D. Talapan, O. Dorobat, A. Negut, I. Berciu, A. Streinu-Cercel. Cluster adherence in Staphylococcus spp. – a significant bacterial trait. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.
17. M. Hussien, A. Holban, G. Socol, M. Popa, C. Bleotu, N. Mihailescu, L. Duta, G. Stan, V. Lazar, C. Hapenciuc, I. Negut, C. Ristoscu, I. Mihailescu, M. Chifiriuc. Titanium surfaces coated with carbon and

silver nanoparticles inhibit colonization and biofilm formation of Gram positive bacteria. Poster la ECCMID 2016, 9 - 12 April 2016, Amsterdam, Olanda.

18. Toparceanu F., Pasarica D., Popescu P., Caragheorgheopol A., Cristea C., Cotta M., Neurotrophin-3 as a support marker in evaluating the haemoleucogram changes in Romanian polar expeditioners, XXXIV SCAR Biennial Meetings including SCAR Open Science Conference, 20-30 august 2016, Kuala Lumpur, Malaysia, Abstract Book, S32. Human Biology and Medicine, page 779, ISBN 978-0-948277-32-0.

19. Toparceanu F., Cotta M., Popescu P., Hera C., Murariu D., Sidoroff M., Miauta N., Bojariu R., Purcarea C., Fendrihan S., Sava D., Marosy Z., Urdea P., Cotarlet M., Communicating Antarctic scientific and environmental information to the scientific community and decision factors, XXXIV SCAR Biennial Meetings including SCAR Open Science Conference, 20-30 august 2016, Kuala Lumpur, Malaysia, Abstract Book, S36. Antarctic Education, Outreach and Training, page 788, ISBN 978-0-948277-32-0.

20. Cotta M., Toparceanu F., Popescu P., Murariu D., Sava D., Corlade I., Corlade E., Marosy Z., Radu A., Magdalin A., Sacrieru R., Echim M., Valorization of national and international polar education and outreach programs to disseminate Antarctic information, XXXIV SCAR Biennial Meetings including SCAR Open Science Conference, 20-30 august 2016, Kuala Lumpur, Malaysia, Abstract Book, S36. Antarctic Education, Outreach and Training, page 799, ISBN 978-0-948277-32-0.

21. România (F. Topârceanu, A. Radu), IP 124 rev.1, Agenda Item ATCM 15, Proposal for a Cooperation of Romania with Argentina and Australia in Antarctica, Antarctic Treaty Consultative Meeting (ATCM) 39 / Committee for Environmental Protection (CEP) 19, 23 mai - 1 iunie 2016, Santiago, Chile ([http://www.ats.aq/devAS/ats\\_meetings\\_doc\\_database.aspx?lang=e&menu=2](http://www.ats.aq/devAS/ats_meetings_doc_database.aspx?lang=e&menu=2)).

22. România (F. Topârceanu, M. Cotta), IP 125 rev.1, Agenda Item ATCM 15, Prospectives of Romania cooperation with Australia in Antarctica, Antarctic Treaty Consultative Meeting (ATCM) 39 / Committee for Environmental Protection (CEP) 19, 23 mai - 1 iunie 2016, Santiago, Chile ([http://www.ats.aq/devAS/ats\\_meetings\\_doc\\_database.aspx?lang=e&menu=2](http://www.ats.aq/devAS/ats_meetings_doc_database.aspx?lang=e&menu=2)).

23. Dan Popescu, Loretta Ichim, Traian Caramihale, *Detection of exudates and hemorrhages using an efficient criterion for feature selection*, 39th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP) June 27-29, Vienna, Austria, pp. 711-715, 2016.

24. Loretta Ichim, Dan Popescu, Stefan Cirneanu, *Combining LBP and co-occurrence matrix information to accurate recognition of the optic disc in retinal images*, 13th Conference on Development and Application Systems (DAS 2016) May 19-21, Suceava, Romania, pp. 254-259, 2016.

25. Traian Caramihale, Dan Popescu, Loretta Ichim, *Detection of Regions of Interest in Retinal Images*

-----  
*Using Artificial Neural Networks and K-means Clustering*, 22th International Conference on Applied Electromagnetics and Communications, ICECom 2016, Dubrovnik, Croatia, pp. 1-6, 19 – 21 September 2016.

26. Rare plurimalformative syndrome marked by dermatological phenotype associated with unbalanced chromosomal anomaly, V. Plaiasu, D. Ozunu, G. Motei, A. Coltoiu, M. Stoian, P. Gurban, G. Dinulescu, C. Diaconu. Rezumatul lucrării publicat in *European Journal of Human Genetics*, vol. 24E, Supplement 1, May 2016, ISI, IF 4,580.

27. Distal 14q trisomy - cytogenetic and clinical assessment of a family with a recurrent t(14;15)(q31.1;q26), D. A. Ozunu, M. Gabriela, V. Plaiasu, M. Stoian, P. Gurban, G. Dinulescu, C. Diaconu. Rezumatul lucrării publicat in *European Journal of Human Genetics*, vol. 24E, Supplement 1, May 2016, ISI, IF 4,580.

28. Distal 4q partial trisomy vs. distal 10q monosomy - report of a family with a t(4;10)(q31.3;q24), G. Motei, D. Ozunu, V. Plaiasu. Rezumatul lucrării publicat in *European Journal of Human Genetics*, vol. 24E, Supplement 1, May 2016, ISI, IF 4,580.

**Comunicări științifice la manifestări naționale**

1. Camelia Sultana, Adelina Rosca, Camelia Grancea, Claudia Dita, Simona Ruta. Expresia miRNA 125b in hepatita cronica C. A IX-a Conferinta Națională de Microbiologie și Epidemiologie, 20-22 oct 2016, P14, rezumat publicat în revista Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, Vol.61, nr. 3-4, 2016, p 73, ISSN: 1220-3696, revista B+ Romania
2. Simona Ruta. Arboviroze emergente: Infectia cu virusul Zika. A IX-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie, 20-22 oct 2016, rezumat publicat în revista Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, Vol.61, nr. 3-4, 2016, p 50, ISSN: 1220-3696, revista B+ Romania
3. Camelia Sultana. Rolul miRNA in progresia hepatitelor cronice virale si evolutia spre carcinom hepatocelular, Congresul UMF "Carol Davila", Editia 4, Bucuresti, 2-4 iunie 2016, rezumat publicat în revista Maedica, A Journal of Clinical Medicine, suppliment 2016 ISSN 1841-9038 | e-ISSN 2069-6116, ISSN-L 1841-9038
4. Adelina Rosca, Gabriela Anton, Claudia Dita, Aura Temereanca, Luminita Ene, Cristian Achim, Simona Ruta. MICRORNA PROFILE IN HIV-HBV COINFECTION. Oral Presentation. "Academician Nicolae Cajal" Symposium, 17-19 March 2016, Bucharest. Published in: Journal of Translational Medicine and Research, Vol 21, Suppl I, 2016, ISSN 2392-7232
5. Aura Temereanca, Luminita Ene, Carmen Diaconu, Adelina Rosca, Claudia Dita, Dana Chiriac, Petruta Mihaila, Cristian Achim, Simona Ruta. antiretroviral resistance in a cohort of extensively -treated HIV -infected romanian patients. Oral Presentation. "Academician Nicolae Cajal" Symposium, 17-19 March 2016, Bucharest. Published in: Journal of Translational Medicine and Research, Vol 21, Suppl I, 2016, ISSN 2392-7232
6. Botezatu A, Iancu IV, Popa O, Pleșa A, Manda D, Bostan M, Vlădoiu S, Huică I, Anton G, Badiu C. Epigenetic modifications in differentiated thyroid cancer. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, P-04, S51.
7. Botezatu A, Iancu I, Pleșa A, Diaconu CC, Anton G, Florea R, Ilie V, Sorop A, Bacalbașa N, Tica V, Dima SO, Popescu I. Possible epigenetics biomarkers in pancreatic oncogenesis . Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19,

-----  
 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, OP-02, S4

8. Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Huică I, Socolov D, Anton G Epigenetic alterations in cervical carcinoma. Academician Nicolae Cajal Symposium of the Academy of Medical Sciences Romanian Academy Library, March 17 – 19, 2016. Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research Supplement I / Vol. 21 / 2016, OP 16, S18

9. Vlădoiu S, Botezatu A, Dinu Draganescu D, Manda D, Oros S, Paun D, Roșca R, Badiu C, Anton G, Metilarea insulelor CPG din promotorul genei MTHFR este asociata cu infertilitatea masculina, comunicare prezentata la Al XI-lea Congres al Asociatiei De Endocrinologie Clinica din Romania, Craiova, 21-24 septembrie 2016 , lucrare premiata cu premiul “Marcela Eugenia Pitiș”

10. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu E, Albulescu R, Voiculescu M, Radu I, Anton G, Tănase C, Proteomic study, - a tool in chronic kidney disease treatment, Comunicare la Al 11-lea Simpozion Academician Nicolae Cajal, Bucuresti, 17-19 martie 2016, Abstract publicat în Journal of Translational Medicine and Research, 2016, 21 (Supplement I), S 67, revistă indexata BDI

11. Better diagnostics by current genomic technology, Plaiasu Vasilica, Ozunu Diana, Motei Gabriela, Zeleniuc Monica, Cardos Georgeta, Gurban Petruta, Dinulescu Gabriel, Neagu Ana, Necula Laura, Mambet Cristina, Aldea Pitica Ioana, Matei Lilia, Diaconu Carmen. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrarii publicat in Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016.

12. ArrayCGH – a valuable instrument in clarifying chromosomal abberation identified by conventional karyotype in postnatal diagnosis, Monica Zeleniuc, Vasilica Plaiasu, Vlad Gorduza, Diana Ozunu, Motei Gabriela, Carmen C.Diaconu, Petruta Gurban, Gabriel Dinulescu, Georgeta Cardos. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrarii publicat in Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

13. Rare chromosomal inversions with phenotypic abnormalities – two unrelated cases, Ozunu Diana, Plaiasu Vasilica, Motei Gabriela, Zeleniuc Monica, Cardos Georgeta, Gurban Petruta, Dinulescu Gabriel, Neagu Ana, Necula Laura, Mambet Cristina, Aldea Pitica Ioana, Matei Lilia, Diaconu Carmen. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrarii publicat in Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

14. Complex cytogenetic assesment of a case with marker chromosome, Motei Gabriela, Ozunu Diana, Plaiasu Vasilica, Zeleniuc Monica, Cardos Georgeta, Gurban Petruta, Dinulescu Gabriel, Neagu Ana, Necula Laura, Mambet Cristina, Aldea Pitica Ioana, Matei Lilia, Diaconu Carmen. A IX a Conferință de

-----  
Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

15. ArrayCGH approach for investigating a case of der(8)dn chromosome, Petruta Gurban, Monica Zeleniuc, Vasilica Plaiasu, Diana Ozunu, Motei Gabriela, Carmen C.Diaconu, Laura Necula, Gabriel Dinulescu, Georgeta Cardos. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

16. ArrayCGH analysis of two genomic imbalances on chromosome 8, Gabriel Dinulescu, Monica Zeleniuc, Vasilica Plaiasu, Diana Ozunu, Motei Gabriela, Carmen C.Diaconu, Ana Neagu, Petruta Gurban, Georgeta Cardos. A IX a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, Alba Iulia, 22-24 Septembrie 2016, Rezumatul lucrării publicat în Romanian Journal of Rare Diseases Supplement 1/2016

## Anexa I

## Articole citate în publicații apărute în 2016 (nr. citări)

1. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*. 1998 Sep 5;352(9130):767-71. PubMed PMID: 9737281 (14 citari).
2. Sultana C, Opreșan G, Szmal C, Vagu C, Temereanca A, Dinu S, Teleman MD, Ruta S. Molecular Epidemiology of Hepatitis C Virus Strains from Romania. *J Gastrointest Liver Dis.*, 2011, 20(3) 261-66, PMID: 21961093, FI=1.88 (2 citari).
3. Oprea C, Ceausu E, Ruta S. Ongoing outbreak of multiple blood- borne infections in injecting drug users in Romania. *Public Health*, 2013, 127, 1048-50, DOI i: 10.1016/j.puhe.2013.08.018, PMID: 24239282, FI=1,47 (2 citari).
4. Tardei G, Ruta S., Chitu V , Rossi C. A., Tsai T.F., Cernescu C. Evaluation of IgM and IgG Enzyme Immunoassay in the serologic diagnosis of West Nile virus infection, *J. Clin. Microb.* 2000, 38, 6, 2232-39, PMID: 10834982, FI=3.45 (3 citari)
5. Sultana C, Vagu C, Temereanca A, Grancea C, Slobozeanu J, Ruta S. Hepatitis C virus genotypes in injecting drug users from Romania. *Cent Eur J Med*, 2011, 6(5), 672-78, DOI: 10.2478/s11536-011-0073-6, PMID: 23585824, FI=0.3 (1 citare).
6. Cernescu C, Nedelcu I., Tardei G., Ruta S, Tsai T. Continued transmission of West Nile virus to humans in southeastern Romania 1997 - 1998. *J Inf Dis* 2000,18 (2):710-2, PMID: 10669359, FI= 5.36 (1 citare).
7. Wiessing L, Ferri M, Grady B, et al Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One*. 2014, 9(7):e103345. doi: 10.1371/journal.pone.0103345. eCollection 2014. PMID: 25068274; PMCID: PMC4113410 (14 citari).
8. Vagu C, Sultana C, Ruta S. Serum Iron Markers in Patients With Chronic Hepatitis C Infection *Hepat Mon*, 2013, 5; 13(10): e13136.; doi: 10.5812/hepatmon.13136; PMID: 24348638, FI=1,36 (2 citari).
9. Ruta S, Cernescu C, “Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes. *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 38, pp. 10811–23, Oct. 2015 (4 citari).
10. Florian P. E., Galantonu R. N., Lazar C., Ruta S., Roseanu A, Nichita N, “Labeling of hepatitis B virus middle envelope protein with enhanced green fluorescent protein,” vol. 19, no. 6, pp. 9974–9983,



2014 (2 citari).

11. Popescu C. P., Ceausu E., Florescu S. A., Chirita D., Ruta S, “Complications of Varicella in Unvaccinated Children From Romania, 2002–2013,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 35, no. 2, pp. 211–212, Feb. 2016 (1 citare).

12. Botezatu A, Socolov D, Iancu IV, Huica I, Pleșa A, Ungureanu C, Anton G. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and promoter methylation in cervical oncogenic lesions and cancer. *J Cell Mol Med.* 2013, 17(4):543-9. doi: 10.1111/jcmm. 12032. ISSN: 1582-4934. IF- 4.014 (3 citari).

13. Botezatu A, Goia-Rusanu CD, Iancu IV, Huica I, Pleșa A, Socolov D, Ungureanu C, Anton G. Quantitative analysis of the relationship between microRNA -124a, -34b and -203 gene methylation and cervical oncogenesis *Molecular Medicine Reports*; January-February 2011, Volume 4 Number 1:121-128, Doi: 10.3892/mmr.2010.394. ISSN: 1791-2997. IF- 1.554 (7 citari).

14. Iancu IV, Botezatu A, Goia-Rușanu CD, Stănescu A, Huică I, Nistor E, Anton G, Pleșa A. TGF-beta signalling pathway factors in HPV-induced cervical lesions. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2010, 69(3):113-8. ISSN: 1222-3891 (2 citari).

15. Goia-Rușanu CD1, Iancu IV, Botezatu A, Socolov D, Huică I, Pleșa A, Anton G. Mitochondrial DNA mutations in patients with HRHPV-related cervical lesions. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2011 Jan-Mar;70(1):5-10 (1 citare).

16. Botezatu A, Puiu M, Cucu N, Diaconu CC, Badiu C, Arsene C, Iancu IV, Pleșa A, Anton G. Comparative molecular approaches in Prader-Willi syndrome diagnosis. *Gene.* 2016, 10;575(2 Pt 1):353-8. doi: 10.1016/j.gene.2015.08.058 (1 citare).

17. Hotnog D, Mihăila M, Botezatu A, Matei GG, Hotnog C, Anton G, Bostan M, Brașoveanu LI, Genistein potentiates the apoptotic effect of 5-fluorouracyl in colon cancer cell lines. *Romanian Biotechnological Letters.* 2013, 1;18(6):8751 (1 citare).

18. Arsene C, Zarnescu O, Puiu M, Anton G, Botezatu A, Popa C, Cucu N. Epigenetic approach of Prader-Willi syndrome diagnosis in Romanian population. *Romanian Biotechnological Letters.* 2012, 17(6):7847 (1 citare).

19. Huică I, Botezatu A, Iancu IV, Lupeanu E, Anton M, Goia CD, Anton G. Genetic and epigenetic aspects in cardio-vascular disease and ageing. *Romanian Biotechnological Letters.* 2011;16(5):6489 (1 citare).

20. Botezatu A, Bleotu C, Năstase A, Anton G, Bacalbașa N, Duda D, Dima SO, Popescu I. Epigenetic silencing of GNMT gene in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genomics-Proteomics.* 2015, 12(1):21-30 (2 citari).

21. Anton G, Peltecu G, Socolov D, Cornițescu F, Bleotu C, Sgarbura Z, Teleman S, Iliescu D, Botezatu A, Goia CD, Huică I. Type-specific human papillomavirus detection in cervical smears in Romania. *APMIs*. 2011, ;119(1):1-9 (1 citare).
22. Botezatu A, Socolov R, Socolov D, Iancu IV, Anton G. Methylation pattern of methylene tetrahydrofolate reductase and small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N promoters in oligoasthenospermia: a case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2014, 28(2):225-31. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.010 (4 citari).
23. Choong ML, Pecquet C, Pendharkar V, Diaconu CC, Yong JWY, Tai SJ, Wang SF, Defour J-P, Sangthongpitag K, Villeval J-L, Vainchenker W, Constantinescu SN, Lee MA: Combination treatment for myeloproliferative neoplasms using JAK and pan-class I PI3K inhibitors. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 17:1397-1409, 2013, ISSN: 1582-4934, IF: 4,014 (7 citari).
24. Pecquet C, Diaconu CC, Staerk J, Girardot M, Marty C, Royer Y, Defour J-P, Dusa A, Besancenot R, Giraudier S, Villeval J-L, Knoops L, Courtoy PJ, Vainchenker W, Constantinescu SN: Thrombopoietin receptor down-modulation by JAK2 V617F: restoration of receptor levels by inhibitors of pathologic JAK2 signaling and of proteasomes. *Blood* 119:4625-4635, 2012, ISSN: 1528-0020 , IF: 10,452 (3 citari).
25. Cichon S, Muehleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M, Miro X, Strohmaier J, Steffens M, Meesters C, Herms S, Weingarten M, Priebe L, Haenisch B, Alexander M, Vollmer J, Breuer R, Schmael C, Tessmann P, Moebus S, Wichmann HE, Schreiber S, Mueller-Myhsok B, Lucae S, Jamain S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B, Henry C, Kahn J-P, Heath S, Hamshere M, O'Donovan MC, Owen MJ, Craddock N, Schwarz M, Vedder H, Kammerer-Ciernioch J, Reif A, Sasse J, Bauer M, Hautzinger M, Wright A, Mitchell PB, Schofield PR, Montgomery GW, Medland SE, Gordon SD, Martin NG, Gustafsson O, Andreassen O, Djurovic S, Sigurdsson E, Steinberg S, Stefansson H, Stefansson K, Kapur-Pojksic L, Oruc L, Rivas F, Mayoral F, Chuchalin A, Babadjanova G, Tiganov AS, Pantelejeva G, Abramova LI, Grigoriu-Serbanescu M, Diaconu CC, Czerski PM, Hauser J, Zimmer A, Lathrop M, Schulze TG, Wienker TF, Schumacher J, Maier W, Propping P, Rietschel M, Nothen MM, Bipolar Disorder Genome Study Bi GS: Genome-wide Association Study Identifies Genetic Variation in Neurocan as a Susceptibility Factor for Bipolar Disorder (vol 88, pg 372, 2011). *American Journal of Human Genetics* 88:396-396, 2011, ISSN: 0002-9297, IF: 2,880 (18 citari).
26. Grigoriu-Serbanescu M, Herms S, Muehleisen TW, Georgi A, Diaconu CC, Strohmaier J, Czerski P, Hauser J, Leszczynska-Rodziewicz A, Jamra RA, Babadjanova G, Tiganov A, Krasnov V, Kapiletti S, Neagu AL, Vollmer J, Breuer R, Rietschel M, Propping P, Nothen MM, Cichon S: Variation in P2RX7 Candidate Gene (rs2230912) Is Not Associated With Bipolar I Disorder and Unipolar Major Depression

-----  
in Four European Samples. American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics 150B:1017-1021, 2009, ISSN: 1552-485X, IF: 3,416 (2 citari).

27. Staerk J, Kallin A, Royer Y, Diaconu CC, Dusa A, Demoulin JB, Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK2, the JAK2 V617F mutant and cytokine receptors. Pathol Biol (Paris). 2007 Mar;55(2):88-91. Review (1 citare).

28. Yamanaka S, Olaru AO, An F, Luvsanjav D, Jina Z, Agarwal R, Tomuleasa C, Popescu I, Alexandrescu S, Dima S, Chivu-Economescu M, Montgomery EA, Torbenson M, Meltzer SJ, Selaru FM. MicroRNA-21 inhibits Serpini1, a gene with novel tumour suppressive effects in gastric cancer. Digestive and Liver Disease, 44(7): 589-96, 2012. (ISSN 1590-8658). IF 2.805 (9 citari).

29. Vassos E, Steinberg S, Cichon S, Breen G, Sigurdsson E, Andreassen OA, Djurovic S, Morken G, Grigoriu-Serbanescu M, Diaconu CC, Czerski PM, Hauser J, Babadjanova G, Abramova LI, Muehleisen TW, Noethen MM, Rietschel M, McGuffin P, St Clair D, Gustafsson O, Melle I, Pietilainen OPH, Ruggeri M, Tosato S, Werge T, Ophoff RA, Rujescu D, Borglum AD, Mors O, Mortensen PB, Demontis D, Hollegaard MV, van Winkel R, Kenis G, De Hert M, Rethelyi JM, Bitter I, Rubino IA, Golimbet V, Kiemeny LA, van den Berg LH, Franke B, Jonsson EG, Farmer A, Stefansson H, Stefansson K, Collier DA, Grp C: Replication Study and Meta-Analysis in European Samples Supports Association of the 3p21.1 Locus with Bipolar Disorder. Biological Psychiatry 72:645-650, 2012 (4 citari).

30. Diaconu CC, Neagu AI, Lungu R, Tardei G, Alexiu I, Bleotu C, Economescu MC, Bumbacea RS, Pele I, Bumbacea D: Plasticity of regulatory T cells under cytokine pressure. Roum Arch Microbiol Immunol 69:190-196, 2010 (1 citare).

31. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, Domínguez J, Duarte R, Ernst M, Eyuboglu FO: Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. American journal of respiratory and critical care medicine 190:1168-1176, 2014 (27 citari).

32. Dima SO, Tanase C, Albulescu R, Herlea V, Chivu-Economescu M, Purnichescu-Purtan R, Dumitrascu T, Duda DG, Popescu I. An exploratory study of inflammatory cytokines as prognostic biomarkers in ductal pancreatic adenocarcinoma patients. Pancreas; 41: 1001-1007, 2012. (ISSN 0885-3177). IF 2.067 (9 citari).

33. Chivu Economescu M, Necula LG, Dragu D, Badea L, Dima SO, Tudor S, Nastase A, Popescu I, Diaconu CC. Identification of potential biomarkers for early and advanced gastric adenocarcinoma detection. Hepato-Gastroenterology; 58(104): 1453-1464, 2010 (ISSN: 0172-6390). IF 0.677 (3 citari).

34. Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu U, Necula LG, Bleotu C, Tanase C, Albulescu R, Ardeleanu C, Popescu I. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells

under differential exposure to liver-specific factors. *Translational Research*; 154:122–132, 2009 (ISSN 1931-5244). IF 2.903 (7 citari).

35. Lefter LP, Dima S, Sunamura M, Furukawa T, Sato Y, Abe M, Chivu M, Popescu I, Horii A, Transcriptional silencing of ETS-1 efficiently suppresses angiogenesis of pancreatic cancer, *Cancer Gene Therapy*;16(2):137-48, 2009. (ISSN 0929-1903). IF 3.744 (1 citare).

36. Zărnescu O, Brehar FM, Chivu M, Ciurea AV. Immunohistochemical localization of caspase-3, caspase-9 and Bax in U87 glioblastoma xenografts. *Journal of Molecular Histology*, Vol. 39, No 6, 561-569, 2008. (ISSN 1567-2379). IF 1.202 (4 citari).

37. Necula LG, Chivu-Economescu M, Stanciulescu EL, Bleotu C, Dima SO, Alexiu I, Dumitru A, Constantinescu G, Popescu I, Diaconu CC: IL-6 and IL-11 as Markers for Tumor Aggressiveness and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Patients without Mutations in Gp130 Subunits. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 21:23-29, 2012, F: 2,272 (8 citari).

38. Albulescu R, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Necula LG, Petrescu D, Teodoru M, Tanase CP: Cytokine Patterns in Brain Tumour Progression. *Mediators Inflamm*, 2013, IF: 3,236 (4 citari).

39. Tanase CP, Neagu AI, Necula LG, Mambet C, Enciu A-M, Calenic B, Cruceru ML, Albulescu R: Cancer stem cells: Involvement in pancreatic cancer pathogenesis and perspectives on cancer therapeutics. *World J Gastroenterol* 20:10790-10801, 2014, IF: 2,092 (5 citari).

40. Necula LG, Mambet C, Albulescu R, Diaconu CC: Epigenetics in gastric carcinogenesis: TET genes as important players. *J Immunoassay Immunochem* 36:445-455, 2015, IF: 0,727 (1 citare).

41. Tanase C, Albulescu R, Codrici E, Calenic B, Popescu ID, Mihai S, Necula L, Cruceru ML, Hinescu ME: Decreased expression of APAF-1 and increased expression of cathepsin B in invasive pituitary adenoma. *Onco Targets Ther* 8:81-90, 2015, IF: 2,31 (3 citari).

42. Tanase C, Albulescu R, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Enciu AM, Cruceru ML, Popa AC, Neagu AI, Necula LG, Mambet C, Neagu M: Circulating biomarker panels for targeted therapy in brain tumors. *Future Oncology* 11:511-524, 2015, IF: 2,48 (1 citare).

43. C Tanasescu, E Balanescu, P Balanescu, R Olteanu, C Badea, et al. IL-17 in cutaneous lupus erythematosus. *European journal of internal medicine* 21 (3), 202-207, 2010 (3 citari).

44. Matei L, Bleotu C, Baciu I, Draghici C, Ionita P, Paun A, Chifiriuc MC, Sbarcea A, Zarafu I: Synthesis and bioevaluation of some new isoniazid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21:5355-5361, 2013 (3 citari).

45. Matei L, Bleotu C, Baciu I, Diaconu CC, Hanganu A, Banu O, Ionita P, Paun A, Tatibouet A, Zarafu I: Synthesis and biological activities of some new isonicotinic acid 2-(2-hydroxy-8-substituted-tricyclo

7.3.1.0(2.7) tridec-13-ylidene)-hydr azides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23:401-410, 2015 (2 citari).

46. Voicu G, Crica LE, Fufa O, Moraru LI, Popescu RC, Purcel G, Stoilescu MC, Grumezescu AM, Bleotu C, Holban AM, Andronescu E: Magnetite nanostructures functionalized with cytostatic drugs exhibit great anti-tumoral properties without application of high amplitude alternating magnetic fields. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 55:357-362, 2014 (1 citare).

47. Voicu G, Anghel AG, Badea M, Bordei E, Crantea G, Gavrilă RI, Grecu A, Jercan DA-M, Nicolae BC, Vochitoaia GC, Tchinda K, Holban AM, Bleotu C, Grumezescu AM: Silica network improve the effect of fludarabine and paclitaxel on HCT8 cell line. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 55:545-551, 2014 (2 citari).

48. Holban A-M, Bleotu C, Chifiriuc MC, Bezirtzoglou E, Lazar V: Role of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing (QS) molecules on the viability and cytokine profile of human mesenchymal stem cells. *Virulence* 5:303-310, 2014 (7 citari).

49. Grumezescu V, Socol G, Grumezescu AM, Holban AM, Ficaï A, Trusca R, Bleotu C, Balaure PC, Cristescu R, Chifiriuc MC: Functionalized antibiofilm thin coatings based on PLA-PVA microspheres loaded with usnic acid natural compounds fabricated by MAPLE. *Applied Surface Science* 302:262-267, 2014 (13 citari).

50. Grumezescu AM, Ghitulica CD, Voicu G, Huang K-S, Yang C-H, Ficaï A, Vasile BS, Grumezescu V, Bleotu C, Chifiriuc MC: New silica nanostructure for the improved delivery of topical antibiotics used in the treatment of staphylococcal cutaneous infections. *International Journal of Pharmaceutics* 463:170-176, 2014 (3 citari).

51. V Grumezescu, AM Holban, AM Grumezescu, G Socol, A Ficaï, BS Vasile, et al. Usnic acid-loaded biocompatible magnetic PLGA-PVA microsphere thin films fabricated by MAPLE with increased resistance to staphylococcal colonization. *Biofabrication* 6 (3), 035002, 2014 (7 citari).

52. Grumezescu AM, Cartelle Gestal M, Holban AM, Grumezescu V, Vasile BS, Mogoanta L, Iordache F, Bleotu C, Mogosanu GD: Biocompatible Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Increases the Efficacy of Amoxicillin Delivery against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Molecules* 19:5013-5027, 2014 (11 citari).

53. Badea M, Calu L, Chifiriuc MC, Bleotu C, Marin A, Ion S, Ionita G, Stanica N, Marutescu L, Lazar V, Marinescu D, Olar R: Thermal behaviour of some novel antimicrobials based on complexes with a Schiff base bearing 1,2,4-triazole pharmacophore. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 118:1145-1157, 2014 (1 citare).

54. C Saviuc, AM Grumezescu, A Holban, C Bleotu, C Chifiriuc, P Balaure, et al. Phenotypical studies of

raw and nanosystem embedded Eugenia carryophyllata buds essential oil antibacterial activity on Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus strains. Biointerface Res Appl Chem 1 (3), 111-118, 2011 (2 citari).

55. Prodan AM, Iconaru SL, Chifiriuc CM, Bleotu C, Ciobanu CS, Motelica-Heino M, Sizaret S, Predoi D: Magnetic Properties and Biological Activity Evaluation of Iron Oxide Nanoparticles. Journal of Nanomaterials, 2013 (1 citare).

56. Mihaiescu DE, Grumezescu AM, Andronescu E, Voicu G, Ficai A, Vasile OR, Bleotu C, Saviuc C: Prosthetic Devices with Functionalized Anti-biofilm Surface Based NanoAg@C18. Current Organic Chemistry 17:105-112, 2013 (1 citare).

57. Holban A-M, Chifiriuc MC, Cotar AI, Bleotu C, Grumezescu AM, Banu O, Lazar V: Virulence markers in Pseudomonas aeruginosa isolates from hospital-acquired infections occurred in patients with underlying cardiovascular disease. Romanian Biotechnological Letters 18:8843-8854, 2013 (7 citari).

58. Grumezescu AM, Andronescu E, Ficai A, Grumezescu V, Bleotu C, Saviuc C, Mihaiescu DE, Chifiriuc CM: Biocompatible Magnetic Hollow Silica Microspheres for Drug Delivery. Current Organic Chemistry 17:1029-1033, 2013 (4 citari).

59. Bleotu C, Chifiriuc MC, Grigore R, Grancea C, Popescu CR, Anton G, Cernescu C: Investigation of Th1/Th2 cytokine profiles in patients with laryngo-pharyngeal, HPV-positive cancers. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 270:711-718, 2013 (2 citari).

60. AM Holban, AI Cotar, MC Chifiriuc, C Bleotu, O Banu, V Lazar. Variation of virulence profiles in some Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa stains isolated from different clinical patients. Afr J Microbiol Res 7, 3453-3460 (1 citare).

61. Voicu G, Hadanoiu AI, Andronescu E, Bleotu C: Binding Properties and Biocompatibility of Accelerated Portland Cement for Endodontic Use. Revista De Chimie 63:1031-1034, 2012 (1 citare).

62. Nitulescu GM, Draghici C, Chifiriuc MC, Marutescu L, Bleotu C, Missir AV: Synthesis and antimicrobial screening of N-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-thiourea derivatives. Medicinal Chemistry Research 21:308-314, 2012 (2 citari).

63. Grumezescu AM, Andronescu E, Ficai A, Bleotu C, Mihaiescu DE, Chifiriuc MC: Synthesis, characterization and in vitro assessment of the magnetic chitosan-carboxymethylcellulose biocomposite interactions with the prokaryotic and eukaryotic cells. International Journal of Pharmaceutics 436:771-777, 2012 (5 citari).

64. AM Grumezescu, AM Holban, E Andronescu, A Ficai, C Bleotu, et al. Water dispersible metal oxide nanobiocomposite as a potentiator of the antimicrobial activity of kanamycin. Lett Appl NanoBioSci 1

-----  
(4), 77-82, 2012 (1 citare).

65. Anghel I, Limban C, Grumezescu AM, Anghel AG, Bleotu C, Chifiriuc MC: In vitro evaluation of anti-pathogenic surface coating nanofluid, obtained by combining Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/C-12 nanostructures and 2-((4-ethylphenoxy)methyl)-N-(substituted-phenylcarbamothioyl)-benzamide s. *Nanoscale Research Letters* 7, 2012 (1 citare).

66. R Cristescu, C Popescu, G Socol, I Iordache, IN Mihailescu, DE Mihaiescu, et al. Magnetic core/shell nanoparticle thin films deposited by MAPLE: investigation by chemical, morphological and in vitro biological assays. *Applied Surface Science* 258 (23), 9250-9255 (1 citare).

67. Osakwe CE, Bleotu C, Chifiriuc MC, Grancea C, Otelea D, Paraschiv S, Petrea S, Dinu M, Baicus C, Streinu-Cercel A, Lazar V: TH1/TH2 cytokine levels as an indicator for disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection and response to antiretroviral therapy. *Roumanian archives of microbiology and immunology* 69:24-34, 2010 (4 citari).

68. Olar R, Badea M, Marinescu D, Chifiriuc M-C, Bleotu C, Grecu MN, Iorgulescu E-E, Lazar V: N,N-dimethylbiguanide complexes displaying low cytotoxicity as potential large spectrum antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45:3027-3034, 2010 (1 citare).

69. Olar R, Badea M, Marinescu D, Chifiriuc C-M, Bleotu C, Grecu MN, Iorgulescu EE, Bucur M, Lazar V, Finaru A: Prospects for new antimicrobials based on N,N-dimethylbiguanide complexes as effective agents on both planktonic and adhered microbial strains. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45:2868-2875, 2010 (6 citari).

70. Balanescu P, Balanescu E, Tanasescu C, Nicolau A, Tanasescu R, Grancea C, Vagu C, Ruta S, Bleotu C: T helper 17 cell population in lupus erythematosus. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne* 48:255-259, 2010 (3 citari).

71. Limban C, Chifiriuc M-CB, Missir A-V, Chirita IC, Bleotu C: Antimicrobial activity of some new thiourea derivatives derived from 2-(4-chlorophenoxy)methyl benzoic acid. *Molecules* 13:567-580, 2008 (4 citari).

72. Pasarica D, Gheorghiu M, Toparceanu F, Bleotu C, Ichim L, Trandafir T: Neurotrophin-3, TNF-alpha and IL-6 relations in serum and cerebrospinal fluid of ischemic stroke patients. *Roumanian archives of microbiology and immunology* 64:27-33, 2005 (1 citare).

73. Calu L, Badea M, Chifiriuc MC, Bleotu C, David G-I, Ionita G, Marutescu L, Lazar V, Stanica N, Soponaru I, Marinescu D, Olar R: Synthesis, spectral, thermal, magnetic and biological characterization of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a Schiff base bearing a 1,2,4-triazole pharmacophore. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 120:375-386, 2015 (4 citari).

74. Beuran M, Negoii I, Paun S, Ion AD, Bleotu C, Negoii RI, Hostiuc S: The epithelial to mesenchymal

-----  
transition in pancreatic cancer: A systematic review. *Pancreatology* 15:217-225, 2015 (19 citari).

75. Badea M, Vlaicu ID, Olar R, Constand M, Bleotu C, Chifiriuc MC, Marutescu L, Lazar V, Grecu MN, Marinescu D: Thermal behaviour and characterisation of new biologically active Cu(II) complexes with benzimidazole as main ligand. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 118:1119-1133, 2014 (2 citari).

76. MC Chifiriuc, L Dițu, O Banu, C Bleotu, O Drăcea, M Bucur, C Larion, et al. Subinhibitory concentrations of phenyl lactic acid interfere with the expression of virulence factors in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Roum Arch Microbiol Immunol* 68 (1), 27-33 (2 citari).

77. C Chifiriuc, V Lazar, C Bleotu, I Calugarescu, AM Grumezescu, et al. Bacterial adherence to the cellular and inert substrate in the presence of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/oleic acid-core/shell. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 6 (1), 37-42, 2011 (3 citari).

78. F Iordache, C Iordache, MC Chifiriuc, C Bleotu, D Smarandache, et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of some probiotic fractions with potential clinical application. *Archiva Zootechnica* 11 (3), 41-51 (1 citare).

79. Gheorghiu M, Bără C, Păsărică D, Brașoveanu L, Bleotu C, Toparceanu F, Ethanol-induced dysfunction of hepatocytes and leukocytes in patients without liver failure. *Roumanian Archives of Microbiology and Immunology* 63 (1-2), 5-33, 2004 (1 citare).

80. Mutiu A, Alexiu I, Chivu M, Petica M, Anton G, Bleotu C, Diaconu C, Popescu C, Jucu V, Cernescu C. Detection of human papillomavirus gene sequences in cell lines derived from laryngeal tumors, 5, 1, 49–59, 2001 (1 citare).



## Anexa J

**Cooperări științifice naționale și internaționale, inclusiv în cadrul proiectelor,  
vizitatori din străinătate**

1. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET 4/2016- Designul rational al unui vaccin terapeutic anti HIV-1 bazat pe o formula inovativa de ARNm inglobat in nanoparticule/Rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1 based on a novel formulation of nanoparticle-protected mRNA” (HIV-NANOVA).

2. Long Term Effects of Chronic HIV Infection on the Developing Brain/ Efectele pe termen lung ale infectiei HIV-1 cronice asupra creierului in curs de dezvoltare

Partener principal: Universitatea din California, San Diego, USA.

3. În perioada 21.03 – 22.04.2016 Cristina Mambet a efectuat o deplasare la unitatea condusă de Prof. Dr. Ștefan N. Constantinescu, din de Duvé Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgia, în cadrul proiectului PN-II-PT-PCCA-133/2014 Implementarea unui algoritm de diagnostic bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienții cu anormalități congenitale și de dezvoltare (CONGEN).

În această perioadă de timp a desfășurat următoarele activități:

1. Evaluarea rezultatelor obținute la investigațiile moleculare ale pacienților cu malformații congenitale ce asociază și anomalii hematologice. A fost analizată posibila semnificație patogenică a unor aberații identificate prin cariotip molecular (aCGH) ce interesează gene care codifică receptori pentru citokine și intervin în activarea căii JAK-STAT (CRLF2), precum și în diferențierea și funcția granulocitelor și macrofagelor (CSF2RA). Analiza prezintă importanță

mai ales pentru faptul că anomalii ale acestor gene pot deține un rol în patogenia leucemiei acute limfoide a copilului, prin inducerea activării proteinelor STAT și cu posibil răspuns la terapia cu inhibitori JAK.

2. Aplicarea unui test de genotipare TaqMan SNP pentru analiza unui polimorfism al genei JAK2 (R1063H) în probe succesive de ADN provenite de la un copil cu sarcom mieloid și de la rudele de gradul I ale acestuia. Pacientul a moștenit de la mamă mutația heterozigotă R1063H din domeniul kinazic JAK2 și a dobândit cea de a doua alelă mutantă în cursul dezvoltării sarcomului mieloid. Statusul homozigot

-----  
pentru R1063H JAK2 a fost identificat în probele de ADN extras din tumora cutanată, precum și din măduva osoasă în momentele de recădere a bolii. După obținerea remisiunii complete genotiparea efectuată din proba de măduvă osoasă a indicat dispariția celei de a doua alele mutante, cu menținerea statusului heterozigot moștenit de la mamă. Vor fi continuate studii funcționale pentru a evalua potențialul oncogenic al acestei mutații JAK2 și cooperarea cu alte aberații genetice.

Într-o primă etapă a fost analizată prezența variantei R1063H JAK2 în probe provenite la 180 pacienți cu leucemie acută mieloidă la debut și stocate în banca ADN a Clinicilor Universitare Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Brussels.

3. Analiza activității transcripționale STAT5 prin testul luciferazei în celule MEK p53-/p53- după transfecție cu plasmide ce conțin diverși mutanți p53, a căror prezență a fost descrisă anterior la pacienții ce au dezvoltat leucemie acută secundară unui neoplasm mieloproliferativ. Scopul a fost acela de a evalua modul în care mutații p53 asociați cu transformarea leucemică afectează activitatea transcripțională STAT5.

#### **Vizitatori din strainatate**

- Prof Marco Salemi, College of Medicine, University of Florida, USA;
- Prof. Stefan N. Constantinescu de la Ludwig Institute for Cancer Research, Fonds National de la Recherche Scientifique Belgium (FNRS) și Université catholique de Louvain;
- Prof. Stanislav Avdieiev De la Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Departament of Functional Genomics.

**Manifestări științifice internaționale/naționale organizate în 2016 de institut**

1. A XIa ediție Simpozion cu participare internațională Academician Nicolae Cajal, 17 –19 martie 2016, București.
2. Seminar organizat în parteneriat cu Promega, cu tema „qPCR: Amplify and quantify successfully – qPCR basics and best practices for effective planning, realization and data analysis (Part 1: Basics RT-qPCR, Part 2: Best Practices) și susținut de Dr. Marta Tomek, Scientific Support Central / Eastern Europe Promega GmbH. (21.oct 2016).
3. În cadrul proiectului nr. 7. AL ACADEMIEI ROMANE: SĂNĂTATEA – DE LA BIOLOGIA MOLECULARĂ LA MEDICINA PERSONALIZATA DE VÂRF ÎN ROMÂNIA au fost organizate 3 seminarii ținute la Institutul de Virusologie, după cum urmează: *Seminarul 1* (30.09.2016) – Prezentarea strategiei la cele 3 orizonturi de timp în trei scenarii: Scenariul de consens “optimist”; Scenariul cu elemente majore de risc, “pesimist”; Scenariul între consens și risc, “realist” (mediu ponderat, cu precizarea rezervelor pentru cazuri de forță majoră/catastrofe). *Seminarul 2* (21.10.2016) – Identificarea indicatorilor strategici; decalaje ce trebuie depășite pentru dezvoltarea României până la atingerea nivelului mediu în UE, prin comparație cu nivelurile de dezvoltare ale unor țări care sunt în prezent pe pozițiile medii (14-15) în diferite domenii (de exemplu Italia, Cehia). *Seminarul 3* (10.11.2016) – Posibilități de integrare a strategiilor guvernamentale elaborate pe termen scurt/mediu/lung și Sinteza direcțiilor strategice de dezvoltare a României pe următorii 20 de ani.
4. Proceedings of the symposium „Modern trends in the technical education of youngsters – the safety case”, 23 – 29 october 2016, Bucharest, Institute of Virology (Co-organizator).

**Anexa L**

**Conducere de doctorate, activități în teme de doctorat și post doc  
Activitate formare de tineri cercetători**

**A.** In Institutul de Virusologie activeaza 7 conducatori științifici de doctorat in doua domenii:

Medicină

Acad. Victor Voicu

Prof. dr. Costin Cernescu, m.c.Acad. Română

CSI dr. Mihai Stoian

Prof. dr. Simona Ruță

CSI dr. Gabriela Anton

CSI dr. Lorelei Irina Brașoveanu

Medicină veterinară

Acad. Nicolae Manolescu

**B.** Doctoranzi admisi in 2016: Nica M. Remus-Iulian si Moraru V. Aurelian-Corneliu la Acad. Victor Voicu, Carasava G. Marian la Acad. Nicolae Manolescu, Grigorescu I. Liana Ioana si Iacob GBI Diana-Gabriela la Prof. dr. Simona Ruță, Gurban D. Petruta-Elisabeta la Dr. CSI Mihai Stoian, .

**C.** Teze de doctorat sustinute in anul 2016

**C1.** Claudia Dița – 22.01.2016, susținerea publică a tezei de doctorat: “Valoarea examenelor de laborator in stabilirea grupelor de risc, a tratamentului si a prognosticului in leucemiile acute limfoblastice la copil” – conducător științific Prof. Dr. Constantin Arion.

*Scurt rezumat.* In Romania, prognosticul copiilor cu LAL s-a imbunatatit considerabil in conditiile tratamentelor actuale, insa aceste progrese se realizeaza cu ajutorul unor tratamente dificile si agresive, iar LAL continua sa reprezinte o provocare pentru medicina din intreaga lume.

Teza de doctorat este un raspuns la necesitatea observata si prin studierea literaturii de specialitate in ceea ce priveste diagnosticul LAL, stratificarea riscului si terapia adaptata pe caracteristicile proprii fiecarui pacient. Avand in vedere polimorfismul prin care debuteaza leucemiile acute, am dorit sa subliniez importanta covarsitoare pe care metodele moderne de diagnostic o au in identificarea cu precizie a liniei

fenotipice și a factorilor prognostici în LAL. Partea generală a lucrării cuprinde 6 capitole cu informații din literatura de specialitate. Partea specială este reprezentată de un studiu descriptiv și observational (noninterventiv) realizat pe un lot de pacienți pediatrici (copii și adolescenți <18 ani) nou diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică (LAL), consecutiv internați și tratați conform protocoalelor moderne de tratament (ALL IC-BFM 2002 și Interfant 06) în perioada 01.09.2008 – 31.12.2011, în Clinica de Pediatrie a Institutului Clinic Fundeni. Scopul acestui studiu a fost identificarea parametrilor clinico-biologici, a anomaliilor citogenetice și moleculare din LAL pediatrică, în corelație cu evoluția, rezultatele tratamentului și prognosticul. Obiectivele principale urmărite pentru a atinge scopul propus au fost: evaluarea cazurilor cu LAL și relevarea importanței examenelor de laborator pentru alegerea conduitei terapeutice, predicția răspunsului la tratament și pentru stabilirea prognosticului, cercetarea factorilor de prognostic în LAL și integrarea datelor care definesc caracteristicile celulelor maligne în LAL pentru adaptarea tratamentului la grupa de risc individual.

**C2.** Rosca Adelina, susținerea publică (31.10.2016) a tezei de doctorat: microARN în infecția virală, conducător științific Dr Gabriela Anton.

Scopul prezentei teze a constat în identificarea influenței unor factori epigenetici implicați în patogenia infecției HIV și a complicațiilor sale, într-o cohortă de supraviețuitori de lungă durată, poliexperimentați terapeutic. Nivelul expresiei miR-29a a fost invers corelat cu statusul virusologic, respectiv cu replicarea virală activă ( $p=0.002$ ) și a variat în funcție de statusul imun al pacienților. A fost observată o corelație directă între nivelul miR-29a și numărul curent de limfocite CD4+ ( $p=0.003$ ) și raportul CD4/CD8 ( $p=0.02$ ). La pacienții poliexperimentați terapeutic, succesul terapiei antiretrovirale (încărcare virală HIV nedetectabilă în plasmă și status imun restaurat) s-a corelat cu cel mai înalt nivel al expresiei miR-29a. Rezultatele studiului arată că miR-29a poate să modifice profilul epigenetic al pacienților infectați HIV prin intermediul țintelor sale, enzime implicate în menținerea pattern-urilor de metilare: ADN-metiltransferaze (DNMT3A, DNMT3B) și enzimele de translocare (TET3). În studiul de față s-a evidențiat o rată relativ crescută de apariție a complicațiilor neurocognitive ale infecției virale. Acestea au afectat aproximativ o treime dintre pacienți, în pofida unui status virusologic și imunologic bun (încărcare virală nedetectabilă și număr normal de celule CD4). S-a observat existența unei relații directe între nivelul scăzut al miR-29a și afectarea neurocognitivă globală și în domenii specifice, în plus observându-se existența unei corelații între expresia crescută a enzimelor implicate în menținerea profilului de metilare ADN și afectarea neurocognitivă a pacienților.

---

**D. Activitate de pregătire a tezelor de doctorat**

În calitate de conducător de doctorat, Dna Dr Gabriela Anton a realizat următoarele activități:

- coordonarea doctoranzilor înmatriculați, urmărind pregătirea pentru examenele din cadrul Școlii doctorale, analiza rezultatelor obținute în cadrul realizării temelor de cercetare personală, valorificarea rezultatelor prin publicații și comunicări în cadrul unor manifestări științifice;
- coordonarea susținerii unei teze de doctorat (Drd Adelina Ana Roșca).

Teza de doctorat susținută de Adelina Ana Roșca în anul 2016, intitulată “microARN în infecția virală”, a urmărit identificarea influenței unor factori epigenetici implicați în patogenia infecției virale și a complicațiilor sale, într-o cohortă de pacienți HIV pozitivi, supraviețuitori de lungă durată, infectați parenteral în copilărie, poliexperimentați terapeutic. În contextul unui interes crescut pentru elucidarea acestor mecanisme, doctoranda și-a propus următoarele obiective:

1. Evaluarea expresiei unui microARN celular, miR-29a, în lotul de pacienți cu infecție HIV și determinarea unor potențiale asocieri a acestei micromolecule cu markeri de progresie a infecției naturale și sub tratament.
2. Investigarea expresiei unor enzime importante pentru menținerea pattern-urilor de metilare ADN: (metilazele DNMT 3A/3B și enzime de translocare TET3), ca ținte ale miR-29a, și corelarea acestora cu profilul de metilare (apreciat prin procentul de 5-mC și expresia DNMT1).
3. Investigarea relației dintre apariția unui deficit cognitiv ca urmare a infecției HIV de lungă durată achiziționată în copilărie și expresia miR-29a și a țintelor sale implicate în menținerea pattern-urilor de metilare ADN:

Rezultatele obținute de doctorandă au arătat că nivelul de expresie al miR-29a poate fi utilizat ca factor independent de predicție a succesului terapeutic în infecția HIV, iar expresia țintelor micromoleculei necodificatoare implicate în realizarea profilului de metilare sunt influentate de durata și tipul tratamentului antiretroviral. De asemenea, Dra Rosca a stabilit corelații semnificative statistic între miR-29a, expresia DNMT1 și DNMT3A și afectarea neurocognitivă globală și în domenii particulare (verbal, al învățării, motor și al vitezei de procesare a informațiilor) a pacienților infectați HIV. Datele din această teză de doctorat creează premisele inițierii unor noi direcții de cercetare în ceea ce privește interacțiunea miRNomului celular cu factori virali și posibila identificare a unor ținte terapeutice noi capabile să conducă la eliminarea rezervoarelor virale

**E. Teme de doctorat**

**E1** – Studiul mecanismelor celulare și moleculare implicate în răspunsul la acțiunea unor compuși cu activitate antivirală – Ioana- Mădălina Aldea-Pitica, noiembrie 2013 – prezent; Coordonator: Institutul de

-----  
Virusologie Ștefan S. Nicolau, Academia Română, Conducător științific: Dr. Gabriela Anton, C.S. I.

Scopul principal al lucrării constă în explorarea mecanismelor celulare și moleculare prin care compușii cu activitate virucidă și/sau antivirală își exercită această acțiune precum și evaluarea răspunsului celular ca urmare a tratamentului cu acești compuși anterior sau postinfecție virală. Mecanismele implicate vor fi studiate prin teste de identificare fenotipică, teste funcționale, evidențierea modificărilor ce apar la nivelul căilor de semnalizare, precum și a potențialului efect imunomodulator al compușilor. Studiul poate astfel contribui la identificarea unor compuși cu activitate antivirală precum și a mecanismelor ce stau la baza acestei acțiuni.

Drd. Aldea Ioana Mădălina (căsătorită Pitica), cercetător doctoral, a fost membru al grupului țintă al proiectului “Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)”, Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/137390, având ca temă de cercetare: “Studiul mecanismelor celulare și moleculare implicate în răspunsul la acțiunea unor compuși cu activitate antivirală” din iunie 2014, timp de 18 luni. În cadrul proiectului s-a urmărit obținerea de rezultate ce urmează a fi folosite în cadrul tezei de doctorat. Astfel, s-au urmărit următoarele obiective: testarea *in vitro* a capacității virucide a compușilor luați în studiu; evaluarea efectelor citotoxice ale compușilor; evaluarea căilor de semnalizare activate prin tratamentul celulelor cu compușii studiați.

**E2** – Studiul profilului molecular al celulelor stem tumorale, Drd Laura-Denisa Dragu, 2009 – prezent;  
Coordonator: Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau, Academia Română, Conducător științific Dr Mihai Stoian, CSI.

Una din preocupările principale în cercetarea oncologică este reprezentată de identificarea și izolarea unei populații de celule tumorale care posedă proprietăți funcționale asemănătoare cu cele ale celulelor stem, fiind capabile de regenerare și diferențiere.

Date recente au arătat că doar o populație minoră de celule din masa tumorală este capabilă de inducerea procesului tumoral. Teoria celulelor stem tumorale este susținută și de rezultatele unor studii privind tumorile maligne hematologice, în care s-a observat că doar o fracție redusă de celule tumorale CD34+CD38- (fenotip de celule stem) poate induce formarea unei noi tumori. În cazul tumorilor solide, în cancerul de sân, s-a reușit identificarea unor celule cu fenotip CD44+CD24-/low, capabile de tumorigeneză în șoareci imunodeficienți, în timp ce restul de celule din masa tumorală nu au indus formarea unei noi tumori, chiar și injectate în număr mult mai mare.

În mod tradițional, tratamentul cancerului se bazează pe distrugerea celulelelor proliferante, fără discriminare. Terapiile antitumorale actuale nu țin cont de potențialele diferențe existente între CSC și celelalte celule tumorale, în ceea ce privește capacitatea de proliferare sau rezistența la medicamente.

Teorie celulelor stem tumorale are profunde implicații teoretice și terapeutice. Terapiile antitumorale actuale au drept țintă celulele aflate în fază proliferativă, care constituie cea mai mare parte a masei tumorale neafectând fracția de celule stem care ulterior reușește să refacă masa tumorală. Datorită exprimării pompelor de eflux capabile să elimine diferite medicamente antitumorale, CST sunt în general rezistente la terapiile convenționale și se pare că sunt responsabile de natura incurabilă a multor tumori solide.

Scopul principal al acestei lucrări este studiul celulelor stem tumorale în vederea indentificării unor gene/proteine modificate care ar putea constitui ținte moleculare în elaborarea unor noi terapii antitumorale și elaborarea unor strategii terapeutice.

**E3** – Biomarkeri in Neoplasmele Mieloproliferative; Drd. Cristina Mambet, 2012 – prezent; Coordonator: Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, Disciplina de Biologie Celulară, Moleculară și Histologie, Conducător științific: Prof. Dr. Ștefan N. Constantinescu

Scopul studiului este de a identifica biomarkeri moleculari și proteomici cu valoare prognostică la pacienți cu neoplasme mieloproliferative (NMP) BCR-ABL1 negative clasice și de a stabili corelații ale acestora cu diverse fenotipuri de boală, cu riscul de a dezvolta complicații (evenimente trombotice sau hemoragice, transformarea în mielofibroză sau în leucemie acută secundară) și cu susceptibilitatea de a răspunde la un anumit tratament. O direcție importantă de cercetare este studierea contribuției componentei inflamatorii la patogenia NMP, prin analiza de citokine, chemokine și factori angiogenici.

Activitatea de cercetare s-a concentrat pe genotiparea probelor de ADN provenite de la 455 pacienți cu neoplasme mieloproliferative (NMP) stocate în banca de probe IVN, atât pentru mutațiile driver cât și pentru alte mutații și polimorfisme JAK2. De asemenea, în cadrul deplasării în perioada 14.09-12.11. 2016 la unitatea condusă de Prof. Dr. Ștefan N. Constantinescu, din de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgia a inițiat experimente privind potențialul oncogenic al polimorfismelor JAK2 detectate la pacienți.

## F. Activitati postdoc

Desfășurarea lucrărilor practice de Epigenetică în cadrul Institutului de Virusologie, având ca formator Dr. Anca Botezatu. Lucrările practice de Epigenetică sunt parte a Proiectului: “Dezvoltarea Competențelor în Transplant”, POSDRU/186/3.2/S/155295.

Tematica constând în diverse tehnici și abordări noi în domeniul epigeneticii s-a adresat medicilor și asistenților medicali și a fost următoarea:

- Izolarea ADN din culturi celulare (MiaPaca, BxPC3, celule stelate) tratate cu 5-azacitidină.



- Tratatamentul probelor de ADN pentru conversia citozinei s-a realizat cu ajutorul kit-ului EpiTect Bisulfite (Qiagen, Valencia, California, USA) și EZ-LIGHTING DNA KI.
- Design-ul primerilor utilizați care discriminează între statusul metilat/nemetilat al insulelor CpG din secvența țintă s-a realizat cu software-ul MethPrimer (<http://www.urogene.org>).
- Cuantificarea gradului de metilare a probei de ADN izolate utilizând tehnica real-time PCR
- Izolare ARN. Studiul procesului de metilare ADN la nivelul unor gene țintă.
- Estimarea profilului de expresie a long non-coding ARN. Realizarea unui profil de expresie a 86 long-noncoding RNA, din genomul uman la probe tumorale versus țesut normal.
- Tehnica de imunoprecipitare a cromatinei. Imunoprecipitarea cromatinei în probe de culturi celulare. Purificarea probelor ADN imunoprecipitate și pregătirea librăriilor în scopul secvențierii de nouă generație.

## Anexa M

**Membri în comitetul editorial al unei reviste de specialitate internațională sau a Academiei Române**

- Prof. dr. C Cernescu este membru al colectivului de redactie Proceedings of the Romanian Academy, series B.
- Prof. dr. Simona Ruta este membru al colectivului de redactie Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, indexata Pub Med si a Infectio.ro, indexata EBSCO.
- Dr. Carmen Cristina Diaconu - Membru in Colectivul Editorial al revistelor: Romanian Biotechnological Letters (ISI) <http://www.rombio.eu/editorial%20board.pdf>, Journal of Contemporary Clinical Practice ISSN 2457-7200 <http://www.jccp.ro/en/Pages/Editorial-board-19>; BioAccent BAOJ HIV (<https://bioaccent.org/hiv/editorialboard.php>); Herald Scholarly Open Access Journal of Antivirals, Antiretrovirals Research & Therapy (<http://www.heraldopenaccess.us/journals/Antivirals-Antiretrovirals-Research-&-Therapy/editorial-board.php>).
- Dr. Coralia Bleotu - Membru in Colectivul Editorial al revistei: Journal of Contemporary Clinical Practice ISSN 2457-7200 <http://www.jccp.ro/en/Pages/Editorial-board-19>; Romanian Archives of Microbiology and Immunology, RAMI Editorial Board <http://www.roami.ro/?q=board>; Letters in applied NanoBioScience <http://nanobioletters.com/journal-info/editorial-board>.
- Dr. Mihaela Chivu-Economescu - Membru in Colectivul Editorial al revistelor: „World Journal of Stem Cells (WJSC)” (ISSN 1948-0210 (online). [http://www.wjgnet.com/1948-0210/edboard\\_425.htm](http://www.wjgnet.com/1948-0210/edboard_425.htm); Journal of biotherapy <http://www.journalofbiotherapy.org/index.php/JBT/about/editorialTeam>.
- Dr Gabriela Anton – membru in bord-ul editorial al Romanian Archives of Microbiology and Immunology, RAMI <http://www.roami.ro/?q=board>
- Dr Anca Botezatu este membru în comitetul editorial al “Jurnal of Solid Tumors”, doi: 10.5430/jst.v4n2p25.

**Aprecieri din străinătate/țară, premii din țară sau străinătate**

**A.** Premiul “Marcela Eugenia Pitiș” pentru lucrarea “Metilarea insulelor CPG din promotorul genei MTHFR este asociată cu infertilitatea masculină” Vlădoiu S, Botezatu A, Dinu Drăgănescu D, Manda D, Oros S, Păun D, Roșca R, Badiu C, Anton G, prezentată la Al XI-lea Congres al Asociației De Endocrinologie Clinică din România, Craiova, 21-24 septembrie 2016.

**B.** Lucrari premiate UEFISCDI 2016:

1. Gionea A, Andronescu E, Voicu G, Bleotu C, Surdu VA. Influence of hot isostatic pressing on ZrO<sub>2</sub>-CaO dental ceramics properties. *Int J Pharm.* 2016;510(2):439-48. IF 3,994.
2. Grigoroiu-Serbanescu M, Diaconu CC, Heilmann-Heimbach S, Neagu AI, Becker T. Association of age-of-onset groups with GWAS significant schizophrenia and bipolar disorder loci in Romanian bipolar I patients. *Psychiatry Res.* 230(3): 964-7. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.08. (2015) IF 2,466.
3. Floroian L, Ristoscu C, Mihailescu N, Negut I, Badea M, Ursutiu D, Chifiriuc MC, Urzica I, Dyia HM, Bleotu C, Mihailescu IN: Functionalized Antimicrobial Composite Thin Films Printing for Stainless Steel Implant Coatings. *Molecules* 21, 2016. FI: 2,465
4. Mihai S, Codrici E, Popescu I, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu D, Albulescu, Anton G, Tanase C. Proteomic Biomarkers Panel: New Insights in Chronic Kidney Disease, *Dis Markers.* 2016, DOI: 10.1155/2016/3185232, IF = 2.137
5. Popescu CP, Ceausu E, Florescu SA, Chirita D, Ruta S. Complications of Varicella in Unvaccinated Children from Romania, 2002-2013 - A Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016, 35(2), 211-212, doi:10.1097/INF.0000000000000969.PMID: 26544989, FI=2.58
6. Ozaras R, Corti G, Ruta S, Lacombe K, Mondelli M, Irving W, Puoti M, Khalighi A, Santos ML, Harxhi A, Lazaravic I, Soriano V, Gervain J, Leblebicioglu H, Salmon D, Arends J, on behalf of ESCMID Study Group for Viral Hepatitis, Differences in Availability of Diagnostics and Treatment Modalities for Chronic Hepatitis B Across Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2015, pii: S1198-743X(15)00692-8.doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.002. [Epub ahead of print] PMID: 26166544, FI=5,768

Anexa O

**Realizări importante/excelente**

- Voicu V (coordonator); colectiv: Stoian M, Sima A, Ruta S, Diaconu CC, Anton G, Constantinescu SN. Editura Academiei Române, Strategia Academiei Romane 2016- 2035, Vol. 2-3, 2016, ISBN 978-973-27-2556-6.
- Publicarea a doua capitole de carte în edituri străine și trimiterea spre verificare și înregistrare a unui brevet de invenție (A/00927/28.11.2016); peste 250 de citari în 2016; o lucrare publicată în 2014 cu 27 citări în 2016.
- O monografie publicata in Editura Academiei Romane, Costin Cernescu ‘Progrese in Terapia cu Celule Stem’- Editura Academiei Romane 2016, ISBN978-973-27-2649-5, 235 pagini

**Anexa P**

**Brevete**

Trimiterea spre evaluare/înregistrare a brevetului: **Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic**, autori din IVN: Carmen Cristina Diaconu, Lilia Matei, Laura Denisa Dragu, Coralia Bleotu, Mihaela Chivu-Economescu, Ioana Madalina Aldea-Pitica, Laura Georgiana Necula, Cristina Mambet, Ana Iulia Neagu (A/00927/28.11.2016).

### Alte activități științifice

1. Colaborarea cu Fundatia Baylor Marea Neagra, [Baylor Pediatric AIDS Initiative, Houston, TX, USA](#), pentru confirmarea rezultatelor obtinute in cadrul testarii voluntare pt infectiile cu HIV VHB VHC in populatia generala din Constanta
2. Colaborare cu Institutul de Biochimie al Academiei Romane pentru marcarea virusului hepatitic B in vederea descifrării fazeleor initiale ale replicării virale
3. Colaborare cu Spitalul Victor Babes pentru urmarirea complicatiilor infectiilor cu virus varicelo zosterian
4. Membrii colectivului Viroze emergente sunt cadre didactice ale Disciplinei de Virusologie a UMF Carol Davila, realizand instruirea studenților an III Facultatea de Medicina Generala (in limba romana si in engleza); indruma si pregatesc lucrările de licenta; instruiesc rezidenții în specialitatea Medicina de laborator și Boli infectioase; evalueaza activitatile didactice directe si conexe la toate formele de invatamant. [Simona Ruta este expert evaluator ECDC si UEFISCDI, si membru in comisia de medicina a Consiliul National pentru Dezvoltare si Inovare.](#)
5. Dr Anton G a fost expert evaluator al unor proiecte depuse în competiția internațională EuroNanoMed III – Transnational research for nanomedicine – 2016 ( Lisabona, 22-23 iunie).
6. Cercetătorii din echipa Departamentului Patologie Celulară și Moleculară sunt **experți evaluatori** în Comisia Europeană (Carmen C. Diaconu) și UEFISCDI (Carmen C. Diaconu, Coralia Bleotu, Mihaela Chivu Economescu), în comisia profesional – științifică, învățământ și legislație - Ordinul biochimiștilor, biologilor și chimiștilor în sistemul sanitar din România (Coralia Bleotu), Carmen C. Diaconu, Mihaela Chivu Economescu, Coralia Bleotu au un index-Hirsh peste 11.
7. Participari la Simpozionul “Academician Nicolae Cajal” organizat de Academia de Științe Medicale cu tema “Mecanisme Moleculare ale Bolilor Acute și Cronice” în perioada 17-19 martie 2016: Carmen C. Diaconu (moderator), Mambet Cristina, Economescu Mihaela, Bleotu Coralia, Pitica Ioana, Matei Lilia, Necula Laura, Ataman Marius, Neagu Ana Iulia, Dragu Denisa, Alina Nastasie.
8. Curs „Medicina moleculară personalizată și rolul ei în diagnosticul și tratamentul patologiilor oncologice” desfășurat la Institutul Național de Patologie Victor Babeș în perioada 21-23 aprilie 2016: Pitica Ioana, Matei Lilia, Necula Laura.
9. Seminarul Live Cell Imaging desfășurat în perioada 18-20 octombrie 2016 la Institutul Național de

-----  
Patologie Victor Babeș: Economescu Mihaela, Bleotu Coralia, Pitica Ioana, Matei Lilia, Necula Laura, Ataman Marius, Neagu Ana Iulia, Dragu Denisa.

10. Organizator de sesiune invitată la manifestarea internațională ICSTCC 2016, October 13-15, Sinaia, Romania, dr. Loretta Ichim

11. Alte activitati ale Dr. Loretta Ichim

- Reviewer la Journal *International of Computer Assisted Radiology and Surgery*, manuscript no. CARD-D-16-00311

- Referent științific la revista *UPB Scientific Bulletin – Series C*, ID: 4318

- Reviewer la *39th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP 2016)* ID: 59, ID: 125, ID: 232

- Reviewer la *4th International Workshop on Systems Safety and Security (IWSSS 2016)* ID: 3

- Reviewer la *20th International Conference on System Theory, Control and Computing – (ICSTCC 2016)* ID: 171

- Chair la *39th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP 2016)*: la sesiunea: „Monitoring and Control Based on Image Processing”

- Chair la *20th International Conference on System Theory, Control and Computing – (ICSTCC 2016)*

**Anexa R**

**Infrastructura de cercetare nouă achiziționată/completată în anul 2016**

- Ultracongelator New Brunswick U410 Premium cu sistem back-up CO2 si 10 rack-uri (39 942.00 lei) decontat din proiect PNII 88/2012
- Spectrofotometru cu modul luminescență și fluorescență – aprox 20000 Eur.



## Anexa S

**Greutăți**

- Personal de cercetare insuficient, care să poată realiza activitățile propuse în cadrul proiectelor în desfășurare și să poată participa la proiectele internaționale la care suntem solicitați, propunem: creșterea numărului de cercetători; scoaterea la concurs de posturi de CSIII, CSII și CSI pentru cercetători științifici cu doctorat și realizări deosebite;
- Lipsa cadrului legislativ pentru participarea la programele nucleu și la programele finanțate de Ministerul Sănătății și lipsa integrării direcțiilor de cercetare în direcțiile majore din sănătatea publică;
- Absența surselor de finanțare pentru publicarea în reviste Open Access sau care necesită taxa de publicare, care limitează posibilitatea publicării în reviste din Top 50%, ceea ce împiedică participarea la competițiile naționale;
- Suport financiar pentru reactivi și echipamente pentru realizarea temelor propuse Academiei Române nesemnificativ în raport cu necesitățile derulării unor studii competitive pe plan internațional.
- Statut neclar al clădirii Institutului, generator de probleme pentru acreditare, obținere de autorizații;
- Finanțare redusă din bugetul Academiei Române pentru reactivi și pentru echipamente.

**Nemulțumiri**

- Birocrație internă excesivă;
- Aglomerarea sarcinilor administrative, de cercetare, publicistice, didactice și de reprezentare;
- Lipsa prioritizării cheltuielilor și lipsa unui program coerent de renovare și investiții;
- Lipsa indexării ISI pentru revista Academiei – Proceedings of the Romanian Academy series A.
- Lipsa Granturilor Academiei Române care ar oferi șansa tinerilor cercetători să capete experiența necesară pentru participarea la proiecte naționale și internaționale (unde se solicită existența experienței anterioare în management de proiecte).

## Propuneri

### La nivel intern:

- Organizarea unor întâlniri științifice periodice în care să se prezinte rezultatele și direcțiile de cercetare ale Institutului;
- Dezvoltarea autofinanțării, prin înființarea unei Fundații a IVN care să permită desfășurarea de servicii de analize medicale, inclusiv (în timp ) acreditate de Casa de asigurări;
- Asigurarea unui sistem informațional pentru colectarea, centralizarea și raportarea datelor provenite din toate departamentele;
- Asigurarea vizibilității rezultatelor obținute prin publicarea lor pe website-ul instituției;
- Creșterea numerică a personalului de cercetare, cu atragerea de medici tineri;
- Asigurarea unui personal tehnico-administrativ calificat care să asigure funcționarea corectă a laboratoarelor (în mod particular BSL3) și echipamentelor;
- Simplificarea procedurilor birocratice.

### La nivelul Academiei Române:

- O mai mare implicare a Academiei Române în creșterea vizibilității rezultatelor cercetării din cadrul Institutelor sale, asigurand interfața între comunitatea științifică din institutele de cercetare și alte foruri naționale și internaționale;
- Lansarea unor competiții pentru proiecte de cercetare finanțate de Academia Română, organizarea unor proiecte interne de colaborare între institutele de cercetare afiliate Academiei Române;
- Lansarea unor competiții de burse pentru tineri cercetători.
- Reînființarea Granturilor Academiei Române;
- Demersuri pentru indexarea ISI a revistei Academiei – Proceedings of the Romanian Academy series B;
- Creșterea numărului de cercetători; scoaterea la concurs de posturi de CSIII, CSII și CSI pentru cercetători științifici cu doctorat și realizări deosebite.

### La nivel extern:

- Organizarea unor campanii de informare a publicului larg cu privire la principalele activități desfășurate de Institut și rezultatele de interes public obținute;
- Atragerea populației în procesul de cercetare științifică prin intermediul unei platforme online sau offline de “cercetare alimentată de oameni” (people-powered research) asemanător altor platforme europene.

**Lucrari propuse pentru premiere****1. Suita de lucrări în domeniul geneticii și epigeneticii în carcinogeneză.**

Necula LG, Mambet C, Albulescu R, Diaconu CC: Epigenetics in gastric carcinogenesis: TET genes as important players. *J Immunoassay Immunochem* 36:445-455, 2015, ISSN: 1532-4230.

Tanase C, Albulescu R, Codrici E, Calenic B, Popescu ID, Mihai S, Necula L, Cruceru ML, Hinescu ME: Decreased expression of APAF-1 and increased expression of cathepsin B in invasive pituitary adenoma. *Onco Targets Ther* 8:81-90, 2015, ISSN: 1178-6930, IF: 2,31.

Tanase C, Albulescu R, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Enciu AM, Cruceru ML, Popa AC, Neagu AI, Necula LG, Mambet C, Neagu M: Circulating biomarker panels for targeted therapy in brain tumors. *Future Oncology* 11:511-524, 2015, ISSN 1479-6694, IF: 2,48.

Dragu DL, Necula LG, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M: Therapies targeting cancer stem cells: Current trends and future challenges. *World J Stem Cells* 7:1185-1201, 2015, ISSN1948-0210.

**2. Suita de lucrări în domeniul sintezei și testării activității anti-infecțioase și anti-tumorale a unor noi compuși.**

Matei L, Bleotu C, Baci I, Diaconu CC, Hanganu A, Banu O, Ionita P, Paun A, Tatibouet A, Zarafu I: Synthesis and biological activities of some new isonicotinic acid 2-(2-hydroxy-8-substituted-tricyclo 7.3.1.0(2.7) tridec-13-ylidene)-hydr azides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23:401-410, 2015. ISSN: 0968-0896, IF: 2.793.

Bleotu C, Chifiriuc MC, Lazar V, Dragusel R, Matei L, Aldea IM, Dragu LD, Ionescu B, Diaconu CC, Cernescu C, Mogoanta CA, Popescu CR, Popescu B, Grigore R, Bertesteanu. SVG: Influence of *Staphylococcus aureus* attachment to the herpes simplex virus infected cells. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 56:433-437, 2015. (ISSN (print) 1220-0522 / ISSN (on-line) 2066-8279) IF: 0.659.

Nitulescu GM, Draghici C, Olaru OT, Matei L, Ioana A, Dragu LD, Bleotu C: Synthesis and apoptotic activity of new pyrazole derivatives in cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23:5799-5808, 2015, ISSN: 0968-0896, IF: 2.793.