ACADEMIA ROMÂNĂ

INSTITUTUL DE VIRUSOLOGIE

“Ştefan S. Nicolau”

RAPORT ANUAL

2017

Şos. Mihai Bravu nr. 285

www.virology.ro

Cuprins

INTRODUCERE

11 **I. ACTIVITATEA DE CERCETARE ŞTIINŢIFICĂ**

11 **Domenii de cercetare**

12 **Proiecte finanţate de Academia Română**

Programul 1

12 1.1 Studiul expresiei moleculelor mici de ARN necodificator (miRNA) în evoluția infecțiilor virale

13 1.2 Evaluarea rolului celulelor dendritice (CD) în infecția HIV

14 1.3 Impactul infecției cu virus citomegalic asupra disfuncțiilor neurocognitive la pacienți cu și fără infecție HIV

Programul 2

15 2.1 Investigarea efectului oncogenelor virale E6 și E7 HPV asupra hipoxiei celulare

16 2.2 Analiza variantelor ADN mitocondrial în leziuni de col uterin si cancer cervical

Programul 3

17 3.1 Investigarea genomică și proteomică a unor noi biomarkeri și elemente reglatorii cruciale pentru patogeneza neoplasmelor proliferative și diagnosticul precoce al tranziției către leucemia acută mieloidă

20 3.2 Caracterizarea efectului biologic al unor extracte naturale prin evidențierea modulării unor mecanisme celulare și moleculare

22 3.3 Evaluarea hidrogelurilor compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen în regenerarea tisulară

24 3.4 Studiul particulelor similare virusurilor (VLP) în ecosistemele acvatice antarctice

Programe fundamentale

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

Proiecte finanţate din fonduri structurale

25 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"

29 P1. Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET - HIVNANOVA

29 P2. Peptide derivate din Lactoferina umana cu activitate antivirala de spectru larg - PEPTIVIR

30 P3. Rolul oncogenelor virale E6/E7 HPV16 în reglarea activității componentelor complexului de remodelare cromatiniană NuRD (MBD2, MBD3)

32 P4. Transferul cunoaşterii privind investigarea proprietăţilor antiinfecţioase şi antitumorale ale unor noi formulări cosmetice și farmaceutice pe bază de extracte naturale (BeeHerE)

34 P5. Hidrogeluri compozite pe bază de nanoparticule anorganice şi colagen cu activitate antimicrobiană prelungită pentru prevenirea infecţiilor de plagă (NanoColaGel)

35 P6. Implementarea unui algoritm de diagnostic bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienții cu anormalități congenitale și de dezvoltare (CONGEN)

37 P7. Dezvoltarea unui sistem inteligent suport pentru reducerea riscului infectiilor congenitale (TORCH-IT)

Cooperări internaţionale

39 CI1. Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament (MYELOAL - EDIAPROT)

40 CI2. COST Actiunea CA16113 - CliniMark: "good biomarker practice" to increase the number of clinically validated biomarkers

40 CI3. H2020 – Putting Open Science into action - SwafS-10-2017; ID 788344; acronim: ABL-Action

41 CI4. Colaborare cu University of California, San Diego

41 CI5. Colaborare University of Limoges

41 CI6. ERA NET - HIVNANOVA

42 **Vizitatori din străinătate**

43 **Contracte extrabugetare**

48 **Realizări/activităţi care nu sunt cuprinse în alte secţiuni**

50 **Modul de valorificare a rezultatelor de cercetare și gradul de recunoaștere a acestora**

52 **II. RESURSE UMANE**

52 **III. BIBLIOTECA**

553 **IV. FINANCIAR - ADMINISTRATIV**

ANEXE

54-**Anexa A** Publicaţii, comunicări, postere, rapoarte în cadrul temelor de cercetare

63-**Anexa B** Lucrări elaborate în cursul anului 2017 în cadrul altor teme de cercetare

68-**Anexa C** Cărți (capitole de carte) editate în edituri din țară/străinătate

69-**Anexa D** Articole stiinţifice apărute în reviste de specialitate din străinătate

72-**Anexa E** Articole stiinţifice apărute în revistele Academiei Române sau capitol într-o carte publicată de Editura Academiei Române

73-**Anexa F** Articole ştiinţifice în reviste de specialitate din ţară

75-**Anexa G** Comunicări ştiinţifice la manifestări internaţionale

78-**Anexa H** Comunicări ştiinţifice la manifestări naţionale

81-**Anexa I** Rapoarte de interes public, preprinturi apărute în ţară, rapoarte de specialitate publicate pe Internet

82-**Anexa J** Articole citate în publicatii apărute în 2017 (nr. citări)

93-**Anexa K** Cooperări ştiinţifice naţionale şi internaționale, inclusiv în cadrul proiectelor, vizitatori din străinătate

95-**Anexa L** Manifestări ştiinţifice internaţionale/naționale organizate în 2017 de institut

96-**Anexa M** Conducere de doctorate, activităţi în teme de doctorat şi post doc. Activitate formare de tineri cercetători

103-**Anexa N** Membri în comitetul editorial al unei reviste de specialitate internaţionale sau a Academiei Române

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

105-**Anexa P** Brevete

106-**Anexa Q** Alte activități științifice

108-**Anexa R** Infrastructura de cercetare nouă achiziționată/completată în anul 2017

109-**Anexa S** Granturi/proiecte câștigate în competiții naționale/europene

110-**Anexa T** Greutăți, nemulțumiri

112- **Anexa U** Propuneri

114- **Anexa V** Lucrari propuse pentru premiere

INTRODUCERE

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

Anul 2017 a fost caracterizat în Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau (IVN) de un efort susţinut în scopul valorificării rezultatelor obţinute din temele de cercetare propuse Academiei Române, proiectele PNII, PNIII şi POS CCE care s-au desfășurat în acest an.

În vederea eficientizării activităţii, a îmbunătăţirii performanţei şi a îndeplinirii obiectivelor propuse, s-a urmărit:

– Realizarea la parametri optimi a proiectelor internaţionale şi naţionale în care Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” a fost implicat în anul 2017;

– Continuarea unor programe multidisciplinare în scopul dezvoltării colaborării cu institute CD din ţară şi străinătate, centre universitare etc.

Astfel, în anul 2017 au fost 4 obiective majore:

1. Îndeplinirea activităților prevăzute în planurile de cercetare fundamentală şi aplicativă. Ca indicatori de performanţă menţionăm: 9 proiecte de cercetare fundamentală şi un program prioritar aflate în planul Academiei Române; 7 parteneriate în domenii prioritare (2 PN II și 5 PN III); 5 cooperări internaţionale din care un proiect finanţat din fonduri structurale; 10 contracte extrabugetare; servicii de consultanţă şi diagnostic.

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

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

În anul 2017 au fost publicate 38 lucrări în reviste ISI (din tara si strainatate), și 4 cărți sau capitole de carte în edituri din țară sau străinătate.

În 2017, o serie de lucrări științifice elaborate de cercetători din institut au fost citate de 317 ori în reviste de specialitate din străinătate.

Au fost valorificate produse şi tehnologii rezultate din activităţi de cercetare prin publicarea in RO-BOPI nr. 6 din 30.06.2017 a unui brevet de invenție.

În anul 2017, cercetătorii institutului au colaborat cu numeroase colective de cercetare din ţară (spitale, universităţi, institute naţionale, institute clinice, fundaţii) și străinătate, precum și cu OMS.

3. Creşterea nivelului de competenţă profesională a personalului existent prin instruiri periodice, perfecţionare în centre naţionale şi internaţionale, școala doctorantură.

În anul 2017 cercetatorii din institut au fost implicați în evaluarea unor proiecte internaționale (3), în managementul proiectelor cu fonduri europene (4) și în susţinerea demersurilor necesare pentru continuarea colaborării cu instituţii din alte ţări.

Prin participarea la consorţii de cercetare, desfăşurate în anul 2017, s-au realizat schimburi de experienţă şi informaţii ştiinţifice în domenii de activitate complementare cu cercetători din institute din Germania, Franţa, Italia, Belgia, Austria şi SUA.

4. Consolidarea situaţiei economico-financiare a Institutului de Virusologie „Ștefan S. Nicolau a fost realizată prin creşterea veniturilor extrabugetare, îmbunătăţirea activităţii de investiţii şi de administrare a patrimoniului institutului.

În anul 2017 alocarea financiară a fost realizată în proporţie 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 preţuri minime, fără profit.

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

Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau" este instituţie organizatoare de doctorat în cadrul Şcolii de doctorat a Academiei Române (SCOSAAR). Coordonarea activităţii doctorale a contribuit la creşterea nivelului calitativ al activităţii de cercetare şi la îmbunătăţirea pregătirii individuale a tinerilor doctoranzi.

În acest an, cinci doctoranzi (2 din institut si 3 de la Centrul de imunologie) au susţinut public teza de doctorat. In noiembrie 2017 au fost admiși 4 doctoranzi.

În cadrul Catedrei de Virusologie a UMF Carol Davila, care funcţionează în Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau", are loc o susţinută activitate de instruire practică a specialiştilor (studenţi la Facultatea de Medicină Generală, rezidenţi în specialitatea Medicină de laborator şi boli infecţioase, medici ce urmează cursuri de perfecţionare). Cadrele universitare care aparţin colectivului „Viroze emergente" au fost implicate, de asemenea, în îndrumarea proiectelor de finalizare a lucrărilor de licenţă şi de absolvire şi evaluarea activităţilor didactice directe/conexe la toate formele de învăţământ.

În anul 2017, s-a desfășurat acţiunea de recertificare şi acreditare a laboratoarelor de cercetare, amenajarea laboratoarelor conform noilor cerinţe 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:

- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.
- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

I. *ACTIVITATEA DE CERCETARE STIINTIFICA IN ANUL 2017*

Domenii de cercetare

1. Rolul factorilor epigenetici în evoluția infecțiilor virale: corelarea nivelului expresiei microARN cu stadiul infectiei virale; identificare de ținte posibile pentru obtinerea de markeri predictivi de evolutie si de medicamente antivirale
2. Testarea *in vitro* a unor noi antivirale cu acțiune largă derivate din lactoferina umană: determinarea acțiunii moleculelor de peptid derivat din lactoferina umană (HLP) cu diferite greutăți moleculare; identificarea modului de acțiune pe diferite virusuri (herpesvirusuri, adenovirus, VSV)
3. Studii asupra rolului celulelor dendritice in infectia HIV in vederea realizarii unor formule inovative de vaccinuri terapeutice
4. Monitorizarea virusologica a infecțiilor transmise parenteral (infecția HIV și co-infecții asociate): eficacitatea schemelor terapeutice și evoluția pe termen lung a pacientilor cu infectie HIV de lunga durata, achizitionata in copilarie; evaluarea impactul infecției cu virus citomegalic asupra disfuncțiilor neurocognitive
5. Supravegherea infectiilor transmise parenteral la consumatorii de droguri intravenoase - HIV, VHC, VHB si a unor comorbiditati asociate
6. Virusologia moleculară, interacția virusurilor cu căile de semnalizare
7. Genetica şi epigenetica: studii *in vitro* privind abordări epigenetice în cancer; biomarkeri asociați cancerelor umane de etiologie virală; studii *in vitro* asupra efectelelor epigenetice induse de diferiți compuși
8. Biologia celulară și moleculară: mecanisme celulare și moleculare implicate în progresia tumorală
9. Patologie celulară și moleculară
10. Genetică şi epigenetică
11. Biologie celulara
12. Medicină regenerativă

Proiecte finanţate 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. Investigarea țintelor potențiale ale miR29A în evoluția infecției HIV

Țintele miR-29a au fost identificate cu ajutorul unor metode computaționale, luind in calcul un număr de 632 ținte potentiale; între acestea se regăsesc ADN-metil-transferazele (DNMT3A și DNMT3B), enzime care intervin în expresia genică prin întreținerea unui profil optim de metilare. Intrucat foarte puține dintre aceste ținte au fost validate experimental, am investigat expresia metil-transferazelor la 190 pacienti infectati HIV, rezultatele noastre aratand că expresia miR-29a se coreleaza invers proporțional cu cea a țintelor sale DNMT3A (rho= -0.51, p=0.004) și DNMT1 (rho= -0.28, p=0.02). La pacienții cu peste 10 ani de terapie antiretrovirala, nivelul de metilare -apreciat prin procentul de 5-mC este corelat cu replicarea virală HIV (rho= -0.53, p=0.002) și numarul de celule CD4+ (rho=0.48, p=0.006) si cu raspunsul la tratament, pacienții cu succes terapeutic (CD4>500; încarcare virala HIV nedetectabilă) avand un nivel crescut de 5-mC (mediana; [IQR]: 0.86; [0.80-1]) fata de pacienții cu esec terapeutic (CD4<500 încarcare virala HIV detectabila) – 0.78; [0.64-0.82]; p=0.003). Aceste rezultate indică faptul că miR-29a poate să modifice profilul epigenetic al pacienților infectați HIV prin intermediul țintelor sale DNMT3A, DNMT3B si DNMT1, fiind insa necesara aprofundarea studiilor legate de impactul terapiei antiretrovirale pe termen lung asupra epigenomului.

Faza 2. Panel de miRNA pentru predicția evoluției infecției cu virusuri hepatitice

Scopul acestui studiu a fost investigarea relației între expresia factorilor epigenetici și progresia leziunilor hepatice induse de infecțiile cronice cu virusurile hepatitice B si C, mai ales in coinfecție cu HIV ceea ce asociază suplimentar riscul de evoluție agravată a leziunilor hepatice. In acest scop am evaluat o cohorta de 153 de pacienți coinfectați HIV-VHB la care a fost studiata expresia serica a miR-34a in paralel cu statusul infectiei VHB (fibroza hepatica, citoliza hepatică, viremia VHB). Pe ansamblul lotului, 52.3% dintre pacienti au fost purtatori cronici de AgHBs, dar numai 6.7% dintre acestia au prezentat fibroza hepatica (indice APRI>1), si 11.1% dintre pacienți au prezentat încarcare virală VHB semnificativă, cu valoare peste 1000 copii/ml plasma. Purtătorii cronici de AgHBs au supraexprimat semnificativ miR-34a comparativ cu pacienții ce au prezentat markeri serici de vindecare (expresie mediana miR-34a a fost 0.31

vs 0.08, p=0.05). Pentru purtătorii cronici de AgHBs expresia miR-34a a fost crescută la cei cu fibroză hepatică (0.87 vs 0.22, p=0.02) si citoliză hepatică (0.48 *vs* 0.14, p=0.01), ceea ce sugerează faptul ca expresia miR-34a pare sa fie corelata cu afectarea hepatocelulara, probabil prin apoptoza indusa de calea miR-34a/ SIRT1/p53. Expresia miR-34a se coreleaza cu infectia activa VHB si poate constitui un marker pentru aprecierea progresiei bolii hepatice în hepatita B.

1.2. Evaluarea rolului celulelor dendritice (CD) în infecția HIV

Responsabil: Dr. Claudia Diță

Faza 1. Optimizarea procedurilor de izolare și cultivare a subseturilor de CD umane din sânge periferic

Pentru generarea celulelor dendritice umane, dupa evaluarea mai multor protocoale din literatura de specialitate, s-a optat pentru obtinerea de celule pornind de la monocite din sangele periferic provenit de la subiecti sanatosi. Dupa izolarea PBMC pe gradient de densitate (Ficoll), celule aderente (monocite imbogatite) au fost cultivate in mediu imbogatit cu doi factori de crestere specifici: IL-4 si GM-CSF, testati in diferite concentratii, pentru obtinerea de celule dendritice imature. Aceasta populatie celulara cu morfologie caracteristica a fost stimulata in vederea diferentierii catre celule dendritice mature cu un cocktail de interleukine: TNF-α, IL-1β, IL-6, utilizate in diferite concentatii in vederea optimizarii procesului de maturare; fiind ulterior realizate testari ale viabilitatii celulare, examinarea microscopica si imunofenotiparea.

Faza 2. Rolul CD în coordonarea răspunsului imun în infecția HIV

Celule dendritice umane si murine sunt modele experimentale valoaroase pentru aprecierea captarii, procesarii si prezentarii de antigene virale catre limfocitele T naive si de memorie si reprezinta pasi importanti in incercarile de obtinere a unui vaccin eficient in infectia HIV. In cadrul unui proiect european in care colectivul nostru este partener se urmareste obtinerea unor nanoparticulelelor ce inglobeaza un ARNm specific HIV, ce codifica secvente conservate din structura virusului in vederea definirii unui unui vaccin candidat pentru utilizare terapeutica in infectia HIV. Pentru a putea realiza obiectivele acestui proiect am stabilit si testat un model in vitro bazat pe celule dendritice umane mature pe care am realizat transfectia unui vector de expresie pMX-IFNgR-GFP Analiza flow-citometrica a celulelor murine a confirmat obtinerea dupa maturare a unei populatii omogene in care nivelul CD11 si a moleculelor costimulatorii au crescut. Etapa urmatoare vizeaza reproducerea acestui efect pe celule dendritice obtinute de la pacienti HIV pozitivi si testarea unor sisteme variate de nanoparticule cuplate cu ARNm specific HIV.

1.3. Impactul infecției cu virus citomegalic asupra disfuncțiilor neurocognitive la pacienți cu și fără infecție HIV

Responsabil: Dr. Aura Temereancă

Faza 1. Evaluarea corelatiei dintre titrul anticorpilor specifici anti CMV si disfunctiile cognitive la pacienti cu si fara infectie HIV

La pacientii infectati HIV, reactivarea infectiei latente cu citomegalovirus (CMV) contribuie la activare imuna, care la randul sau poate duce la afectarea performantelor neurocognitive.

Prevalenta anticorpilor specifici anti CMV tip IgG (concentratia medie: 8,76 ui/ml) a fost de 93% in grupul participantilor HIV+ vs. 85% in grupul participantilor HIV- (concentratia medie: 4,85 ui/ml) (p= 0.06). La pacientii HIV+, subiectii cu titruri mai mari de anticorpi CMV IgG (> 8,76 UI / ml) au prezentat valori semnificativ mai reduse ale numarului curent de celule CD4 (367 vs 523, P = 0,02), ale raportului CD4 /CD8 (0,39 *vs* 0,74, p = 0,01) si ale CD4 nadir (45 vs 143, p = 0,003), precum si valori semnificativ mai mari ale ARN HIV zenith (5.3 vs 4.2, p = 0.001). Prevalenta disfunctiilor neurocognitive a fost semnificativ mai mare in grupul pacientilor HIV+ comparativ cu grupul pacientilor HIV- (35.5% vs. 13.3%; p= 0,004), fara asociere cu statusul CMV. Nu s-au inregistrat corelatii intre scorul de deficit global (GDS), precum si scorurile de deficit neurocognitiv pentru cele 7 domenii evaluate si titrul de anticorpi specifici anti-CMV IgG.

Lipsa asocierii dintre infectia cronica CMV si performanta neurocognitiva poate fi rezultatul unei bune reconstituiri a raspunsului imun in cursul terapiei cART, care, la randul sau, protejeaza impotriva declinului cognitiv accelerat.

Faza 2. Evaluarea replicarii virale asimptomatice la pacienti cu disfunctii neurocognitive

Am evaluat asocierea dintre afectarea neurocognitiva si replicarea CMV asimptomatica in celulele mononucleare din sangele periferic. Doar 18,9 % din participantii la studiu au prezentat nivele detectabile ale ADN CMV in PBMC. Nu a existat o corelatie semnificativa intre performanta neurocognitiva si nivelul replicarii CMV. Interesant, pacientii cu incarcare ARN HIV nedetectabila si functie neurocognitiva normala, nu au prezentat nivele ADN CMV detectabile in PBMC. Numarul redus de ADN CMV pozitiv din grupul nostru de studiu poate fi explicat prin distributia redusa a genomului si transcriptelor virale latente in celulele mononucleare izolate de la indivizi cu infectie cronica. pe de alta

parte, avand in vedere ca grupul nostru de studiu este compus din participanti tineri, absenta ADN-ului CMV in PBMC-uri poate fi si expresia unui raspunsul imun specific-CMV eficient, care previne reactivarea virala si replicarea in periferie. Lipsa asocierii dintre afectarea neurocognitiva si infectia latenta CMV in grupul nostru de adulti tineri sugereaza ca CMV poate sa nu influenteze functia cognitiva in populatia tanara.

Programul 2

2.1. Investigarea efectului oncogenelor virale E6 și E7 HPV asupra hipoxiei celulare
Responsabil: Dr Iulia Virginia Iancu

Faza 1. Model experimental pentru evaluarea efectelor induse de oncogenele virale asupra hipoxiei și selectarea unor factori implicați în acest proces.

În oncogeneza cancerului de col uterin un rol major este deținut de oncogenele virale E6 și E7 HPV de risc înalt, iar aceasta se datorează în principal acțiunii exercitate de ele asupra unor importante ținte celulare. Scăderea nivelului de oxigen sau hipoxia celulară este considerată un factor important implicat în progresia, agresivitatea dar și rezistența la tratament a tumorilor. Concentrații tisulare scăzute de O_2 au fost detectate în numeroase tipuri de cancer, procesul hipoxic fiind asociat cu formarea de noi vase de sânge și creșterea tumorală.

Pentru de a investiga noi căi de semnalizare implicate în oncogeneza cervicală HPV indusă am folosit ca model experimental linia celulară Caski în care silențierea oncogenelor E6 și E7 HPV16 s-a realizat prin transfectarea cu molecule de shRNA. Analiza microarray a relevant modificări semnificative ale expresiei genice ale unor gene implicate în hipoxie: HIF1A (*hypoxia inducible factor 1 alpha subunit*), EPSA1 (*endothelial PAS domain protein 1, HIF2A*), HIF3A (*hypoxia inducible factor 3 alpha subunit*). Cele mai bune rezultate s-au obținut la 24 de ore post-transfecție, cand s-a observat o scădere semnificativă a expresiei HIF3A (n-fold= -1, 13) în celulele tratate, iar pentru HIF1A (n-fold=0, 509) și HIF2A (n-fold= 1, 37) s-a identificat o creștere a expresiei lor.

Faza 2. Testarea factorilor selectați în probe biologice

Expresia genică a HIF1A, HIF2A și HIF3A a fost cuantificată în lavaje de la 55 paciente cu infecție genitală cu HPV 16/18 (30 cu leziuni preneoplazice, vârsta 23 - 68 de ani și 25 paciente cu cancer cervical scuamos, vârsta 22 - 45 de ani), comparativ cu un lot control (20 paciente cu citologie NILM și HPV

negative, vârsta 21-52 de ani). Rezultate semnificative s-au înregistrat în cazul pacientelor cu SCC unde s-au înregistrat niveluri crescute ale HIF2A (n-fold= 1,468; p=0,0317) și HIF3A (n-fold=-0,302; p=0,0286). O creștere a expresiei genei HIF1A în cazul pacientelor cu SCC comparativ celor cu leziuni preneoplazice a fost observată, dar fără seminificație statistică. În urma acestui studiu nu s-a putut stabili influența genotipul HPV asupra nivelului expresiei factorilor studiați.

Într-o etapă urmatoare ne propunem să investigăm modul în care hipoxia celulară influențează oncogeneza cervicală. În acest scop, se va induce hipoxie în linii celulare prin tratarea acestora cu soluție de clorură de cobalt sau prin silențierea factorului HIF1A cu siARN.

Diseminări. Huică I, Iancu I, Botezatu A, Pleşa A, Socolov D, Teleman S, Anton G. Factors associated with the persistence of HPV genital infection in a small cohort of Romanian women. Acta Virol., ISSN: 0001-723X, submis, IF= 1,51.

2.2. Analiza variantelor ADN mitocondrial în leziuni de col uterin si cancer cervical

Responsabil Dr Anca Botezatu

Faza 1. Preparare de librării pentru secvențiere ADN mitocondrial prin tehnica NGS

ADN mitocondrial (ADNmt) este moștenit pe linie maternală și este prezent în mii de copii per celulă. Heteroplasmia descrie o mutație *de novo* în ADNmt, rar întâlnită, prezentă doar în câteva copii. Aceste mutații au fost identificate ca fiind implicate în diverse patologii precum cancer, boli neurodegenerative și îmbatrânire. Mitocondria este implicată direct în procesul de oncogeneză datorită rolului vital în producerea de energie, controlul căilor metabolice. Un aspect important din punct de vedere medical este identificarea apariției heteroplasmiei, definită ca fiind coexistența uneia sau a mai multor populații moleculare de ADNmt care diferă ușor prin compoziția de nucleotide în cadrul aceleași mitocondrii, celule, țesut sau individ. Implicarea mutațiilor ADNmt în patogeneza cancerelor cervicale sugerează prezența heteroplasmiei ADNmt ca potențial marker de prognostic. Detecția nivelelor scăzute de heteroplasmie în leziunile precursoare și tumori permite identificarea timpurie și progresia leziunilor preneoplazice către malignitate. Astfel, detecția sensibilă și cu acuratețe a heteroplasmiei poate stabili riscul individual.

ADN celular total a fost izolat din 16 probe biopsice provenite de la paciente cu leziuni precursoare (10) și cancer de col uterin (6), HPV 16 pozitive, cu ajutorul kit-ul comercial High pure PCR template preparation kit, urmând instrucţiunile producătorului. Concentraţia şi puritatea ADN izolat a fost apreciată prin citirea la spectofotometrul Nanodrop. Calitatea (integritatea) ADN pentru fiecare probă fost ulterior

verificată electroforetic şi prin reacţie PCR pentru amplificarea unui fragment dintr-o genă house-keeping (β-globină). Pentru analiza și secvențierea întregului genom mitocondrial (ADNmt) este necesară amplificarea acestuia în două reacții de PCR care generează două fragmente lungi corespunzătoare întregului genom mitocondrial de (16,569 bp). Ampliconii sunt ulterior cuantificați și combinați înainte de pregatirea bibliotecii. Bibliotecile obținute sunt secvențiate cu secvențiatorul de nouă generație MiSeq. În această etapă s-a realizat amplificarea probelor ADN purificate (100 pg/µl) cu primerii MTL-F1 (5'- AAA GCA CAT ACC AAG GCC AC -3)' si MTL-R1 (5'- TAT CCG CCA TCC CAT ACA TT -3'), respectiv MTL-F2 (5'- TTG GCT CTC CTT GCA AAG TT -3') si MTL-R2 (5'- AAT GTT GAG CCG TAG ATG CC -3') rezultând ampliconii specifici de 9.1 kb (pentru MTL-F1 + MTL-R1) si 11.2 kb (pentru MTL-F2 + MTL-R2), care cuprind întregul genom mitocondrial și obșinerea librăriilor.

Faza 2. Secvențiere NGS în paciente cu leziuni cervicale și cancer de col uterin pentru identificarea variantelor ADN mitochondrial

Scopul acestui studiu a constat în evaluarea pacientelor prin NGS (Illumina MiSeq) pentru a detecta și cuantifica heteroplasmia în leziunile precanceroase și în probele tumorale. Datele noastre au indicat o corelație puternică între proporția variantelor somatice și proporția variatelor moștenite într-o anumită regiune ($r = 0.65$; $p = 0.001$), indicânt faptul că anumite regiuni din genomul mitocondrial sunt mai susceptibile la mutații prin comparație cu alte regiuni. De asemenea s-au identificat variante non-sinonime în probele de displazie severă și în cancer ($p<0.001$). Probele tumorale prezintă o tendință mai mare de heteroplasmie față de leziunile benigne. Pentru regiunile ne-codificatoare (precum regiunile de control), inserțiile >4pb pot fi explicate prin lipsa de acurațete a polimerazei gamma, care duce la alunecarea în timpul replicării și reflectă astfel pattern-ul mutațional al ADNmt în celulele tumorale. Acest tip de mutație a fost observat în doar 2 probe. Observația că genomul mitocondrial conține și mutații (deleții) care conduc la inactivarea proteinelor reprezintă un avantaj selectiv și contribuie la expansiunea clonală a celulelor neoplazice.

Programul 3

3.1. Investigarea genomică și proteomică a unor noi biomarkeri și elemente reglatorii cruciale pentru patogeneza neoplasmelor proliferative și diagnosticul precoce al tranziției către leucemia acută mieloidă

Responsabil: Dr. Laura Necula/ Drd. Cristina Mambet

Faza 1. Identificarea și validarea unor noi biomarkeri implicați în patogeneza neoplasmelor proliferative

Neoplasmele Mieloproliferative (NMP) BCR/ABL negative (policitemia vera, trombocitemia esențială, mielofibroza primară) sunt maladii clonale ale celulelor stem de la nivelul măduvei osoase, caracterizate prin proliferarea uneia sau mai multor linii celulare mieloide, eritroide și megacariocitare. In ultimii ani au fost identificate mai multe modificări genetice în cazul pacienților cu NMP: mutația JAK2 V617F (aproximativ 95% din pacienții cu policitemie vera și 60% din pacienții cu trombocitemie esențială și mielofibroză primară), mutații JAK2 în exonul 12, dar și mutații în gena calreticulinei și gena receptorului pentru trombopoietină (MPL). Conform ultimilor statistici există un procent de 5%-10% din pacienții cu NMP care nu prezintă aceste mutații. Aceste modificări genetice sunt mutații driver care activează în principal kinaza JAK2, respectiv calea de semnalizare JAK/STAT. In plus, în cazul pacienților cu NMP au fost identificate mutatii somatice recurente în genele TET2, ASXL1, DNMT3A, CBL, LNK, IDH1/2, IKF1, EZH2, TP53, SRSF2, majoritatea implicate în mecanisme de reglare epigenetică și care pot precede mutațiile JAK2. Aceste observatii sugerează faptul ca dezvoltarea NMP este rezultatul unor dereglari genetice combinate.

Pentru stabilirea profilelor moleculare caracteristice NMP a fost analizată prin PCR cu specificitate alelica prezența mutației driver JAK2V617F într-un lot de 56 de pacienți cu suspiciune NMP, 29 barbați și 26 femei, cu vârste cuprinse între 17 și 85 ani. Rezultatele obținute au arătat că 27 (48%) dintre pacienții investigați au prezentat mutația JAK2 V617F. De asemenea a fost analizată prezența mutațiilor în gena CALR pe un lot de 30 de pacienți diagnosticați cu trombocitemie esențială sau mielofibroză primară. Rezultatele obținute prin secvențiere Sanger au indicat prezența delețiilor la nivelul exonului 9 al genei CALR în cazul unui procent de 13% (4/30) din pacienții incluși în studiu.

Pentru caracterizarea proteomică a NMP am evaluat nivelul plasmatic de citokine, chemokine, factori de creștere, markeri de angiogeneza și alte proteine umane solubile la un grup de pacienți cu fenotipuri clinice diferite de NMP (trombocitemie esențiala, mielofibroză primară și mielofibroza secundară) în comparație cu persoane clinic sănătoase. Rezultatele obținute prin tehnica dot-blot au evidențiat la pacienții cu NMP niveluri plasmatice semnificativ crescute de IL-8, IL-12, IL-15, VEGF, HGF, MIG.

Caracterizarea genomică și proteomică a NMP reprezintă un pas important în identificarea unor noi biomarkeri de diagnostic și răspuns la tratament în cazul acestor boli maligne.

Faza 2. Identificarea unor biomarkeri utili pentru diagnosticul precoce al tranziției neoplasmelor mieloproliferative către leucemia acută mieloidă

Neoplasmele mieloproliferative BCR-ABL1 negative (NMP) reprezinta un grup heterogen de afectiuni hematologice clonale cu origine în compartimentul celulelor stem hematopoietice. Deși sunt caracterizate printr-o evoluție cronică și progresie lentă a bolii, NMP se pot transforma în leucemie acută mieloidă secundară (LAMs) – o complicație severă, cu resurse terapeutice limitate și care reduce dramatic durata de supraviețuire. Riscul de transformare leucemică în decurs de 10 ani de evoluție este variabil în funcție de fenotipul MPN: 1% în trombocitemia esențială (TE), 4% în policitemia vera (PV) și 20% în mielofibroza primară (MFP).

Studiile de genomică au arătat că LAMs prezintă un profil de mutații somatice parțial diferit de cel din leucemia acută de novo (LAMdn). Astfel, mutațiile NPM1 și FLT3 înregistrate frecvent la pacienții cu LAMdn sunt rar întâlnite în LAMs, în timp ce mutații somatice EZH2, IDH1/2, SRSF2, TET2, SH2B3, RUNX1, MYC, PTPN11, NRAS, SETBP, TP53 sunt detectate mai frecvent în celulele blastice din LAMs comparativ cu cele din LAMdn. În plus, prezența a 2 sau mai multe mutații somatice la debutul NMP este asociată cu un risc crescut de transformare în LAMs.

Luând în considerare fenotipul MPN, au fost raportați următorii factorii de risc pentru LAMs:

- TE: vârsta înaintată, trombocitoza extremă, anemia, leucocitoza și prezența mutațiilor TP53 și EZH2;
- PV: vârsta înaintată, leucocitoza, cariotipul anormal, prezența mutațiilor SRSF2 și IDH2, tratamentul cu pipobroman, clorambucil și fosfor radioactiv (P32);
- MFP: procentul crescut de blaști, trombocitopenia, cariotipul anormal, statusul triplu negativ pentru mutațiile driver, mutațiile SRSF2, RUNX1, CEBPA și SH2B3.

Inflamația cronică poate contribui de asemenea la evoluția clonală a NMP și posibil la transformarea în LAMs. Se presupune că activarea constitutivă a semnalizării JAK-STAT are drept consecință o producție aberantă de citokine și crearea unui mediu proinflamator atât în măduva osoasă cât și în circulație, ceea ce ar induce o instabilitate genomică și ar favoriza achiziția de noi mutații responsabile pentru progresia NMP către mielofibroză și LAMs.

Având în vedere agresivitatea LAMs și rezistența la chimioterapia clasică precum și la inhibitorii JAK2 este imperios necesară identificarea unor agenți terapeutici noi și a unor biomarkeri de prognostic. Pentru realizarea acestui scop este esențial să fie mai bine caracterizate evenimentele moleculare ce contribuie la transformarea leucemică a NMP.

În vederea unor analize extensive de genomică și proteomică, in aceasta etapa am analizat datele clinice si am selectat o serie de pacienti pentru includerea în lotul nostru de studiu.

Prezentare orala/Poster:

- Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, Bucuresti, 21-23 aprilie 2017, Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, CC Diaconu

- Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti

Refractory anaemia with excess of blasts associated with marked thrombocythemia – case report

Popa Codruta, Gheorghe Anca, Dobrete Nicoleta, Serban Catalin , Vasilache Didona, Grigoras Oana, Jardan Cerasela, Diaconu Carmen, Mambet Cristina, Tatic Aurelia.

Publicatii:

- Ngo A, Koay AZ, 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; 19(10):824-833. IF= 0,952- publicat 2017.

- Diaconu CC, Mambet C, Necula LG, Gurban P, Matei L, Aldea-Pitica IM, Neagu AI, Botezatu A, Bleotu C, Chivu-Economescu M, Roman V, Coriu D, Constantinescu S, Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight, Romanian Biotechnological Letters, doi: doi.org/10.26327/RBL20 17.12 (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404

3.2. Caracterizarea efectului biologic al unor extracte naturale prin evidențierea modulării unor mecanisme celulare și moleculare

Responsabil: Drd. Ioana Pitica (Aldea)

Faza 1. Evaluarea in vitro a citotoxicității și modificările ciclului celular

Efectele terapeutice ale plantelor sunt parțial atribuite conținutului lor ridicat de compuși bioactivi, cum sunt polifenolii, alcaloizii si flavonoizii. Acești compuși prezintă diferite efecte biologice: antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, antialergice, antitrombotice, cardioprotectoare și vasodilatatoare. Spectrul remarcabil de activități biochimice și farmacologice ale acestor compuși sugerează afectarea semnificativă a funcțiilor de bază ale celulelor, cum ar fi creșterea, diferențierea și / sau moartea celulară programată (apoptoza).

În cadrul acestui studiu a fost evaluată citotoxicitatea și influența asupra ciclului celular a unei serii de preparate obținute din diferite plante. În acest scop au fost utilizate metoda excluderii albastru tripan, metode de determinare a activității metabolice și evaluarea ciclului celular si a apoptozei prin

citometrie în flux şi real-time PCR. Toxicitatea preparatelor analizate a fost testată pe o serie de linii celulare din colecția Institutului de Virusologie Ștefan S. Nicolau. Conform rezultatelor obținute, toxicitatea extractelor analizate diferă în funcție de linia celulară utilizata. De asemenea, efectele asupra viabilității celulare și a ratei de proliferare au fost dependente de concentrație și timp. Extractele alcoolice au prezentat un efect mai puternic decât cele apoase. Acest lucru poate fi explicat prin concentrația mai mare a compușilor biologic activi în extractele alcoolice, compușii organici prezentând o solubilitate crescută în solvenții organici, de ex. alcoolul etilic, decât în extractele apoase. Extractele obținute din cătina roșie au determinat o blocare a ciclului celular în faza G2/M, dar fără a induce apoptoza, probabil datorită conţinutului de apigenin. Extractele alcoolice de rostopască și de lemn dulce au inhibat proliferarea și au blocat progresul ciclului celular în fazele G0/G1. Extractele de rozmarin induc blocarea ciclului celular în diferite faze în funcție de concentrație, tipul de extract și de linia celulară analizată.

Faza 2. Evaluarea in vitro a efectului pro/anti apoptotic

Moartea celulară face parte din procesul normal de dezvoltare a unui organism, în echilibru cu diviziunea celulară. În condiții fiziologice, apoptoza asigură îndepărtarea celulelor care nu mai sunt necesare la un moment dat în cursul embriogenezei celulelor anormale, autoreactive, a celor infectate cu virusuri sau transformate malign. Dereglarea mecanismelor apoptozei este asociată cu apariția unor stări patologice în cursul cărora se înregistreaza o prelungire a vieții celulelor (infecții cu herpesvirusuri, neoplazii, maladii autoimune) sau o scurtare a ciclului de viața, asociată cu depleția celulelor (în sindromul imunodeficienței dobândite). Extractele de rostopască au indus apoptoza în funcție de timp și concentrație. Ele determină scăderea nivelului de expresie a Bcl-2, Mcl-1 și creșterea expresiei Bax, activarea caspazei 3 și a caspazei 9 probabil ca efect al chelidoninei şi a altor alcoloizi din compoziţie. Apoptoza indusă de extractele de rozmarin a fost explicată prin creșterea nivelului Bax și a caspazei 3, iar în cazul extractului de armurariu, efectul a fost asociat cu reducerea nivelului proteinelor anti-apoptotice, Bcl-2 și Bcl-xl, și cu creșterea nivelului proteinei pro-apoptotice Bax și cu activarea caspazelor. Extractele de lemn dulce au indus apoptoza prin activarea caspazelor 8, 9 și 3, ceea ce indica activarea atât a căii intrinseci, cât și a celei extrinseci de inducere a apoptozei. În concluzie, extractele naturale prezintă capacități diferite în funcție de metoda de obținere, compoziția chimică, concentrația utilizată, timpul expunerii și de linia celulară analizată.

Publicatii:

- Abbas H, Pitică-Aldea IM, Popescu C, Matei L, Dragu D, Economescu M, Alexiu I, Crişan I, Diaconu CC, Bleotu C, Lupuleasa D. The Antiviral/ Virucidal Effects Of Alchoolic And Aqueous Extracts With

Propolis From Oradea, Romania. Farmacia (*in press*). IF= 1.348

Conferinte:

Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania

Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania

3.3. Evaluarea hidrogelurilor compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen în regenerarea tisulară

Responsabil: Dr. Lilia Matei

Echipa de lucru: Bleotu Coralia, Diaconu Carmen Cristina, Economescu Mihaela, Dragu Laura Denisa, Necula Laura, Aldea Ioana Mădălina, Musteţea Steluţa, Marginean Georgeta, Voicu Oana Luminița, Frăţilescu Milica, Doina Ivan, Maria Panait

Faza 1. Studiul *in vitro* al citotoxicității hidrogelurilor compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen

Hidrogelurile reprezintă matrici polimerice tridimensionale capabile să rețină cantități mari de apă, o caracteristică care le face similare cu țesuturile biologice. Ele pot fi utilizate în calitate de matrici pentru celule, repararea defectelor oaselor, promovarea diferențierii celulare *in vivo* etc. Hidrogelurile compozite cu nanoparticule reprezintă rețele polimerice cu structură tridimensională ce conțin nanoparticule sau nanostructuri. În prezent, o gamă largă de nanomateriale (polimerice, pe bază de carbon, metalice, ceramice) pot fi încorporate în rețeaua de hidrogel pentru a obține hidrogeluri nanocompozite. Scopul acestui studiu a fost evaluarea potențialului unor hidrogeluri compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen în regenerarea tisulară.

In prima etapă a studiului a fost evaluata citotoxicitatea hidrogelurilor compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen in culturi de celule (MG-63 și celule stem mesenchimale). Cuantificarea modificărilor integrității membranare ce apar ca urmare a morții celulare s-a realizat utilizand Kitul CellTox™ Green Cytotoxicity Assay (Promega), iar modificarea nivelurilor ROS in prezenta hidrogelurilor nanocompozite ROS-Glo™ H_2O_2 Assay (Promega).

Hidrogelurile compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen testate au prezentat

toxicitate crescută inducând moartea celulară corelată cu creșterea cantitativă a radicalilor liberi. Acumularea de specii reactive de oxigen (ROS), în combinație cu sistemul antioxidant al celulei, controlează parțial progresul ciclului celular. Supraproducția ROS are ca rezultat stresul oxidativ, un proces dăunător care poate fi un mediator important al deteriorării structurii celulare. O modificare în timpul diviziunii celulare poate duce la proliferarea anormală a celulelor. Spălarea în TFS a hidrogelurilor nanocompozite pentru îndepărtarea posibilelor impurități a scăzut toxicitatea acestora. In consecinta, pentru reducerea toxicitaţii este necesara scăderea reziduurilor (resturi de solvenți și a altor impurități) in procesul de fabricatie.

Faza 2. Refacerea tisulară în model murin utilizând hidrogeluri compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen

Regenerarea tisulară reprezintă unul dintre cele mai complexe procese biologice care determină activarea a multiple căi biologice. La om, vindecarea rănilor este un proces continuu. Imediat după rănire, se inițiază procese inflamatorii. Celulelor inflamatorii elimină factori care activează procesele de proliferare, migrare și angiogeneză a celulelor. După reepitelizarea și formarea de țesuturi noi există o fază de remodelare care implică atât apoptoza, cât și reorganizarea proteinelor matricei cum ar fi colagenul.

Complexitatea vindecării rănilor nu poate fi examinată în prezent *in vitro*, acest lucru necesitând utilizarea modelelor animale. Astfel, refacerea tisulară utilizând hidrogeluri compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen a fost testată în model murin. În acest scop, au fost realizate excizii ale țesutului cutanat în partea dorsală a șoarecelui, peste care s-au aplicat hidrogelurile compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen testate. Procesul de regenerare tisulară a fost monitorizat zilnic. Exciziile țesutului cutanat în partea dorsală a șoarecelui s-au cicatrizat fără a prezenta urme de infecție sau de inflamație locală, în unele cazuri observându-se granulom de fir.

Publicații:

Dragu DL, Chivu-Economescu M, Bleotu C, Necula LG, Matei L, Stoian M, Diaconu CC. Establishing a mouse disease model for future studies regarding gastric anti-cancer therapies. Romanian Biotechnological Letters, 2017; DOI: 10.26327/RBL2017.21. (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404

Conferințe:

- Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, București, România
- Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives

with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, București, România

3.4. Studiul particulelor similare virusurilor (VLP) în ecosistemele acvatice antarctice

Responsabil: Dr. Florica Topârceanu

Faza 1. Caracterizarea fizico-chimică a habitatelor antarctice studiate

Raport pentru Faza 1.

Faza 2. Identificarea electrono-morfologică a VLP din ecosistemele antarctice limnetice

Raport pentru Faza 2.

Programe fundamentale

STRATEGIA ACADEMIEI ROMÂNE 2016-2035 – Proiectul nr. 7. SĂNĂTATEA – DE LA BIOLOGIA MOLECULARĂ LA MEDICINA PERSONALIZATA DE VÂRF ÎN ROMÂNIA – OBIECTIVE STRATEGICE PENTRU URMATOARELE DOUA DECENII – Coordonator: Acad. Victor Voicu.

Echipa de lucru: Acad. Victor Voicu, Secretar general al Academiei Romane, presedintele Sectiei de stiinte medicale a Academiei Române

Dr Mihai Stoian, CS I, Director, Institutul de Virusologie "Ştefan S. Nicolau", Bucureşti

Dr Anca V. Sima, CSI, membru corespondent al Academiei Române, şef al Departamentului Lipidomică, Institutul de Biologie şi Patologie Celulară "Nicolae Simionescu", Bucureşti

Prof. Dr. Ion Ghizdeanu, CS I, Institutul de Prognoza Economica, Academia Română

Dr Carmen Cristina Diaconu, CS I, Director adjunct Institutul de Virusologie "Ştefan S. Nicolau", Bucureşti

Prof Dr Simona Ruta, UMF Carol Davila, Institutul de Virusologie "Ştefan S. Nicolau", Bucureşti

Dr Gabriela Anton, CS I, Institutul de Virusologie "Ştefan S. Nicolau", Bucureşti

Dr. Cristina Tomescu, CS II, Institutul pentru Calitatea Vieţii, Academia Română

Dr. Adina Mihailescu

Principalii indicatori de sănătate din România arată o tendinţă vizibilă de îmbătrânire a populației, țara noastră situându-se pe ultimele locuri în lista statelor europene atât ca speranţă de viaţă calculată la naştere, 74 ani în România vs. 76 ani în regiunea europeană OMS, cât şi ca speranţă medie de viaţă sănătoasă, 63 ani, rezultând o medie de 11 ani marcaţi de boli şi dizabilităţi. În plus, mortalitatea este cu

circa 25% mai ridicată comparativ cu media UE (12 decese ‰ locuitori în 2011 – conform *Ministerul Sănătăţii: ms.gov.ro*). Provocările ridicate de aceste schimbări demografice, de schimbările climatice care facilitează apariţia de noi agenţi infecţioşi şi schimbările în spectrul patologiilor (cu creşterea morbidităţii prin boli nontransmisibile) vor conduce la perturbări majore în sustenabilitatea și echitatea sistemului de sănătate și, implicit, în calitatea vieții cetățenilor. Sistemul medical din România se va confrunta si va trebui sa rezolve aceste probleme care afectează sănătatea populației. Interdependenţa între sistemul de sănătate şi dezvoltarea durabilă a economiei româneşti evidentiaza rolul important al serviciilor de sănătate în reproducerea forţei de muncă.

Dezvoltarea durabilă în sistemul de sănătate implică creșterea numerică și calitativă a rețelelor de servicii medicale publice şi private, eficientizarea serviciilor de diagnostic și tratament, identificarea și prioritizarea domeniilor care pot beneficia rapid de implementarea noilor tehnologii pentru **trecerea practicii clinice într-o nouă fază – medicina de precizie, cu accent pe identificarea timpurie, prevenție și creșterea predictibilității eficacității terapiei.**

In acest an s-a finalizat Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani cu redactarea Proiectului 7 in volumul de sinteza si de asemenea din volumul cu Sumarul Executiv, ambele publicate de Editura Academiei Romane.

Publicatii:

- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.
- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

Proiecte finanţate 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 OPERAŢIONAL 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*; Elena Ionel - Responsabil economic si 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 Europeana 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 primelor trei cereri de rambursare pana in 11/2017: 605.912,44 lei

Proiectul s-a derulat conform cererii de finantare si modificarilor efectuate in urma aprobarii unor notificarii MCI/DGOI. Au fost continuate activitatile de dezvoltare a bazei de date si a bancii de probe cu completata cu rapoartele clinice dar si cu rezultatele obtinute prin prelucrarea probelor de sange in diferite componente si verificarea calitatii acestora pentru experimentele din etapele urmatoare. In scopul selectarii cohortei pentru realizarea investigatiilor genomice, transcriptomice si proteomice au fost initiate studii de stabilire a profilului molecular al pacientilor cu neoplasm mieloproliferativ inclusi in biobanca proiectului. Genotiparea mutațiilor JAK2 V617F si CALR exon 9 a fost efectuata prin PCR cu specificitate alelică și respectiv secvențiere Sanger. De asemenea, am evaluat nivelul plasmatic al 105 citokinelor, chemokinelor, factorilor de crestere, markerilor de angiogeneza si a altor proteine umane solubile la un grup de pacienti cu fenotipuri clinice diferite de neoplasme mieloproliferative (MPN). Comparativ cu persoanele clinic sanatoase, pacientii cu MPN au prezentat in plasma niveluri semnificativ crescute de GM-CSF, IL-8, IL-12, IL-15, IL-19 (citokine), SDF1-alfa/CXCL12, TARC/CCL17, MIF,

MIG (chemokine), VEGF, HGF, PDGF-AB/BB, EMMPRIN/CD147 si Flt-3 ligand. Comparand profilurile de proteine intre pacienti cu fenotipuri clinice si stadii diferite de MPN, s-au identificat unele molecule care ar putea fi biomarkeri ai progresiei catre mielofibroza. Aceste investigatii vor continua pe lotul extins de pacienti.

Au fost realizate diferite instruiri legate direct de activitatile proiectului, doctoranzii si postoctoranda din echipa avand sansa de a-si actualiza cunostintele tehnice in cadrul unor cursuri si conferinte internationale la care au participat in aceasta etapa.

Au fost discutate participari la diferite grupuri de lucru in cadrul retelei COST Actiunea CA16113 si a fost submisa propunerea de proiect H2020 intr-un parteneriat international (H2020 – Putting Open Science into action - SwafS-10-2017; ID 788344; acronim: ABL-Action).

Pana in prezent, au fost analizate rezultatele unui caz interesant si a fost prezentat un poster la Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti; s-au facut doua prezentari orale la Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017 si la Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, organizat de diaspora in Bucuresti, 21-23 aprilie 2017. A fost publicat un articol in jurnalul ISI: Romanian Biotechnological Letters cu titlul: „Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight", rezultat intr-o colaborare public-privat (Personal Genetics SRL, Ludwig Institute for Cancer Research).

Prezentari la simpozioane/conferinte/congrese

- Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017

Molecular Profiling of Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia for Designing Early Diagnostic, Prognostic and Treatment Strategies – initiating the project COP A1.1.4, Stefan N. Constantinescu, Carmen C. Diaconu, Daniel Coriu, Gabriela Anton, Simona Ruta, C. N. Zaharia, Coralia Bleotu, Lorelei Brasoveanu, Cristiana Tanase, Elena Ionel, Felicia Iordache

- Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, Bucuresti, 21-23 aprilie 2017, Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, CC Diaconu

- Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti

Refractory anaemia with excess of blasts associated with marked thrombocythemia – case report

Popa Codruta, Gheorghe Anca, Dobrete Nicoleta, Serban Catalin , Vasilache Didona, Grigoras Oana, Jardan Cerasela, Diaconu Carmen, Mambet Cristina, Tatic Aurelia.

Publicatii:

- Diaconu CC, Mambet C, Necula LG, Gurban P, Matei L, Aldea-Pitica IM, Neagu AI, Botezatu A, Bleotu C, Chivu-Economescu M, Roman V, Coriu D, Constantinescu S, Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight, Romanian Biotechnological Letters, doi: doi.org/10.26327/RBL20 17.12 (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404.

Programul „Parteneriate in domenii prioritare"

P1. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET - HIVNANOVA contract 4/2016 - Designul rational al unui vaccin terapetic 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 2017: 258.542 lei

In vederea definirii si testarii preliminare a unui vaccin candidat pentru utilizare terapeutica in infectia HIV, consortiul international a formulat multiple sisteme de nanoparticule incarcate cu mRNA specific HIV si a testat capacitatea celulelor dendritice de prezentare a proteinelor codificate. Au fost evaluate mai multe modele experimentale, urmarindu-se preluarea si procesarea nanoparticulelor in vitro, atat pe linii de celule dendritice murine, cat si pe celule dendritice murine izolate din maduva osoasa hematogena si pe celule dendritice umane diferentiate din monocite izolate din sange venos periferic, de la persoane sanatoase si de la pacienti HIV pozitivi infectati cu subtipul B prevalent in Europa si cu subtipul F dominant in Romania.

P2. Proiect PN-III-P2-2.1 /PED nr. 150/3.01.2017 - Peptide derivate din Lactoferina umana cu activitate antivirala de spectru larg - PEPTIVIR

Perioada: 2017 - 2018

Consortiu: Institutul de Biochimie al Academiei Romana (coordonator), Director: Dr. Catalin Lazar, Institutul de Virusologie St. S. Nicolau (partener), Responsabil: dr. Sultana Camelia

Buget IVN: 300.000 lei

Suma pentru anul 2017: 187.000 lei

Lactoferina umană (HLf) este o glicoproteină din familia transferinei prezentă în majoritatea secreţiilor umane, iar activitate sa antivirala este tot mai mult raportată. Totusi, nu se cunoaste cu exactitate daca efectul antiviral este corelat cu molecula de lactoferina completa sau doar cu regiuni active ale acesteia. Utilitatea testarii derivatilor de HLf in infectia herpetica este asociata cu imposibilitatea eliminarii infectiei latente de catre tratamentului actual (Acyclovir sau derivati). Obiectivul acestei etape a fost determinarea activitatii antiherpetice a unui peptid sintetic al HLf care contine aminoacizii 1–9 ai moleculei (HLP 1-9). Rezultatele noastre arata ca HLP 1-9 nu este toxic pentru cultura de celule, iar pretratarea celulelor cu HLP 1-9 nu pare sa modifice semnificativ replicarea HSV-1 in celulele tinta, o reducere a replicarii virale fiind evidentiata numai HLP1-9 a fost adaugat dupa adsorbtia virusului. Etapa urmatoare va investiga efectul antiviral pentru alte portiuni ale moleculei de lactoferina, incepand cu HLP1-23, care in studii anterioare ale consortiului au aratat efecte inhibitorii asupra replicarii virusului hepatitei B.

P3. Proiect Tinere Echipe PNII-RU-TE-2014-4-2502 - Rolul oncogenelor virale E6/E7 HPV16 în reglarea activităţii componentelor complexului de remodelare cromatiniană NuRD (MBD2, MBD3)

Coordonator: Institutul de Virusologie "Ştefan S. Nicolau"

Director proiect: Dr Anca Botezatu

Valoarea totală a proiectului: 550.000 lei

Valoare 2017: 228.066 lei

Etapa III. Prepararea librăriilor de secvenţiere cu kitul Truseq DNA. Secvenţierea librăriilor. Generarea fişierelor de tip Fastq. Identificarea şi adnotarea peak-urilor de legare pentru MBD2 şi MBD3. Cartarea profilelor de legare a MBD2 şi MBD3

Complexul NuRD prezintă o combinaţie multifuncţională şi conservată de activităţi de modificare a cromatinei şi conţine şapte subunităţi: histon-deacetilazele HDAC1 si HDAC2- proteine de miez, histone de legare a proteinelor RbAp46 şi RbAp48, proteine asociate metastazării MTA1 (sau MTA2 / MTA3), proteine care conţin domeniul de legare la insulele CpG metilate MBD3 (sau MBD2) şi helicaze care conţin cromodomenii de legare la ADN CHD3 (Mi-2alpha) sau CHD4 (Mi-2beta). HDAC2 interacţionează cu proteina virală E7HPV16 prin intermediul proteinei Mi2β şi astfel mediază transformarea celulară. Proteinele MBD2 si MBD3 din cadrul complexului NuRD prezintă domenii de legare la insulele CpG metilate care mediază interacţiunea cu secvenţele de ADN metilat. Această interacţie constituie un semnal pentru modificarea histonelor. La nivel molecular, proteina MBD2 se leagă de secvenţele de ADN metilat (la nivelul 5-metilcitozinei -5mC), în timp ce proteina MBD3 se leagă de

ADN la nivelul 5-hidroximetilcitozinei (5 hmC). Având în vedere numărul de date în creştere privind diferenţele şi asemănările funcţionale dintre MBD2 şi MBD3, în această etapă am urmărit să evaluăm influenţa oncogenelor virale asupra pattern-ului global de legare al MBD la nivelul insulelor CpG din promotori, regiuni de control ale genelor, enhanceri, gene întregi.

După silenţierea oncogenelor E6/E7 HPV16 cu shRNA specifici în linia celulară SiHa (model experimental), detecţia pattern-ului global de legare la ADN al MBD2, MBD3 (ex: promotori, regiuni de control al genelor, enhanceri, gene întreagi) s-a realizat prin tehnologia secvențierii de nouă generație cu ajutorul secvențiatorului MiSeq. Studiul comparativ între pattern-ul global de legare la ADN al MBD2 și MBD3 și integrarea datelor privind ţintele celulare în contextul infecţiei virale s-a realizat prin software dedicate identificării peak-ului: SPP, PeakSeq, MAC (15-17), HOMER. În urma aplicării acestor algoritmi, rezultatele ne-au condus la clasificarea regiunilor bazate pe numărul de citiri sau prin calculul semnificaţiei îmbogăţirii (ex: valoarea *p* şi rata falsă de descoperire). Algoritmii de identificare a peak-urilor sunt caracterizaţi de modele statistice diferite în calculul valorii *p* şi a ratei false de descoperire. Rezultatele obținute au indicat un pattern diferit al anumitor regiuni cromatiniene controlate de catre complexul NURD în modelul experimental utilizat, indicând influența oncoproteinelor virale E6 și E7 HPV16 asupra remodelării cromatinei gazdă, oncoproteina E6 având o influență semnificativ crescută comparativ cu oncoproteina E7.

Datele au fost disemninate prin prezentări la manifestări internaționale și publicarea unui articol în revistă indexată ISI.

1.Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huica I, Nastase A, Socolov DG, Stanescu AD, Dima SO, Bacalbasa N, Pleșa A. LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. J Cell Mol Med. 2017 Aug 2. doi: 10.1111/jcmm.13288. [Epub ahead of print], ISSN: 1582-4934, ISI (IF= 4,499)

2.Iancu IV, Botezatu A, Pleșa A, Socolov D, Anton G. Long non-coding RNAs expression pattern in cervical oncogenesis. 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", 2017, Jerusalem, Israel, abstract în The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl.1) P.3.2-013, pg 222, DOI: 10.1111/febs.14174, IF= 3.902.

3.Botezatu A, Iancu IV, Pleșa A, Socolov D, Anton G. The effect of hrHPV infection on DNA methylation process durin cervical oncogenesis. 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", 2017, Jerusalem, Israel, abstract în The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-014, pg 222, DOI: 10.1111/febs.14174, IF= 3.902.

4. Pleșa A, Botezatu A, Iancu IV, Pitica I, Socolov D, Anton G. MOZ/MORF complex components

expression levels in HPV-cervical cancer. 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", 2017, Jerusalem, Israel, abstract în The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-024, pg 225, DOI: 10.1111/febs.14174, IF= 3.902.

P4. PN-III-P2-2.1-BG 116BG / 2016 - Transferul cunoaşterii privind investigarea proprietăţilor antiinfecţioase şi 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 2017: 90.750 lei

Proiectul propune elaborarea unei metodologii inovative de testare a activităţii antimicrobiene, antivirale, antitumorale şi imunomodulatoare, precum şi de elucidare a mecanismelor de acţiune la nivel celular şi molecular a unor extracte naturale vegetale şi 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 ştiinţifice din literatura de specialitate şi pe rezultatele experimentale originale ale tuturor partenerilor implicaţi, privind obținerea, caracterizarea și comercializarea unor produse /compuși naturali cu actiune terapeutică sau profilactică. În această etapă s-a realizat evaluarea caracteristicilor antivirale/virucide a extractelor de propolis (alcoolice și apoase), precum si studiul mecanismelor epigenetice de acţiune al acestor extracte in celula infectata cu HPV.

Pentru evaluarea caracteristicilor antivirale/virucide, în testele noastre au fost utilizate trei tulpini de virus: HSV1 (tulpina VR # 3), Varicela-zoster și Adenovirus tip 5. Celulele utilizate în fiecare experiment au fost selectate în funcție de capacitatea lor de a produce titruri virale crescute pentru virusurile selectate. Au fost utilizate concentrații non-citotoxice de extract de propolis astfel încât efectul toxic să nu se suprapună peste efectul citopatic. Dupa tratament, titrul viral a fost determinat prin monitorizarea zilnică a apariției și evoluției efectului citopatic și prin imunofluorescență. La concentrațiile non-citotoxice nu s-a observat o reducere semnificativă a titrului viral, astfel că pre-/post-tratamentul cu extract de propolis nu asigură protecție pentru virusurile testate. Ca virucid, tinctura de propolis a prezentat o puternică

activitate impotriva HSVsi VZV atunci când a fost pusă în contact direct cu virusul, similară cu cea a aciclovirului, şi a acizilor cafeic și chlorogenic. Extractul apos de propolis a fost mai puțin eficient impotriva HSV și VZV, chiar și în contact direct, dar a prezentat cel mai puternic efect inhibitor ca pre-tratament urmat de infecţia celulelor cu ADV5.

Pentru studiul mecanismelor epigenetice de acţiune s-au utilizat linii celulare HPV pozitive (CaSki și HeLa) și linia HaCaT. In aceste linii celuare, inducerea apoptozei a fost evaluată prin qRT-PCR pentru caspazele 3, 7, 9. Activarea modificărilor epigenetice a fost determinată prin cuantificarea procentului de metilare a promotorului DAPK (Q-MSP direct) iar nivelurile de expresie ale DNMT 1, 3A, 3B (qRT-PCR). Cel mai semnificativ efect citotoxic a fost observat în celulele HeLa ca urmare a tratamentelor cu tincture de propolis care au condus la o viabilitate <40%, in corelatie inversa cu nivelele de expresie ale caspazelor 7 și 9. Extractele APE au indus un răspuns limitat în liniile celulare CaSki și HaCaT (viabilitate> 90%), în timp ce tincturile au diminuat viabilitatea la 75%. Acestea s-au corelat cu reducerea nivelurilor de expresie a caspazei-3, cresterea caspazei-7 în celulele CaSki și HaCaT tratate cu 30% APE și scaderea semnificativă ca caspazelor-3 si 7 indusa de tratamentele cu 50% PT. Tratamentele cu 50% APE și cu tincturi de propolis induc in linia de celule HeLa o creştere semnificativă a procentului de metilare a DAPK (p = 0,0121). În celule HeLa tratate s-a observat scăderea semnificativa a nivelelor de expresie a ADN metiltransferazelor *de novo*, DNMT3a și DNMT3b, spre deosebire de CaSki si HaCaT unde scaderea este putin redusa. Profilul de expresie al oncogenei virale E7 indus de diferitele tratamente a fost similar în ambele linii celulare imortalizate cu HPV, APE inducând creșterea nivelurilor oncogenei virale (efectul mai pronunțat în HeLa), iar PT inducând inhibarea acesteia în special la concentrații mai mari. Profilul de expresie al oncogenei virale E7 indus de expunerea pe durată scurtă de timp (24h) la extractele de propolis s-a asociat cu scăderea viabilităţii celulare, acesta putand reprezenta mecanismul de acțiune al propolisului în celulele infectate cu HPV.

Publicații:

Abbas H, Pitică-Aldea IM, Popescu C, Matei L, Dragu D, Economescu M, Alexiu I, Crişan I, Diaconu CC, Bleotu C, Lupuleasa D. The Antiviral/ Virucidal Effects Of Alchoolic And Aqueous Extracts With Propolis From Oradea, Romania. Farmacia (*in press*). IF= 1.348

Conferinta/Poster:

- Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania
- Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives

with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania

P5. PN-III-P2-2.1-PTE - 52 / 2016 - Hidrogeluri compozite pe bază de nanoparticule anorganice şi colagen cu activitate antimicrobiană prelungită pentru prevenirea infecţiilor 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 2017: 164.941 lei

Obiectivele propuse în cadrul parteneriatului au în vedere proiectarea şi obţinerea de hidrogeluri colagenice ce conţin nanoparticule anorganice metalice şi oxidice (Ag, ZnO şi SiO2@ZnO) cu proprietăţi antimicrobiene ce favorizează vindecarea rănilor, activitate particularizată prin dezvoltarea unei tehnologii simple şi rapide de obţinere într-un singur pas pentru hidrogelurile cu nanoparticule de Ag şi respectiv în două etape pentru probele cu ZnO, în cadrul Sanimed Internaţional Impex S.R.L. şi implementabilă pe echipamente de nivel industrial.

In aceasta etapa a fost stuadiată eficacitatea hidrogelurilor compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen în refacerea tisulară după excizia chirurgicala a pielii utilizând un model murin. În acest scop, hidrogelurile compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen au fost aplicate la nivelul exciziilor cutanate, de aproximativ 0,5 cm2, realizate dorso-toracal. Procesul de reparare a fost monitorizat prin analiza histopatologică, imunohistochimie, RT-PCR, pe piese bioptice recoltate la nivelul plagii. Evaluarea acestora indică refacerea completă a epiteliului și a vascularizării acestuia. De asemenea, nu s-a observat nici un infiltrat inflamator evident. Studiile noastre au arătat că hidrogeluri compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen sustin refacerea completă a epiteliului și vascularizării acestuia indiferent de concentraţia de ZnO sau Ag înglobată în hidrogeluri. Acestea indică biocompatibilitatea hidrogeluri compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen testate.

Publicații:

Dragu DL, Chivu-Economescu M, Bleotu C, Necula LG, Matei L, Stoian M, Diaconu CC. Establishing a mouse disease model for future studies regarding gastric anti-cancer therapies. Romanian

Biotechnological Letters, 2017; DOI: 10.26327/RBL2017.21. (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404

Conferința/Poster:

- Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, București, România
- Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, București, România

P6. 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 2017: 40.572 lei

În această etapă, s-au realizat integral activităţile propuse în proiect, echipele partenere colaborând la completarea băncii de probe și a bazei de date (105 probanzi; la 46 dintre aceștia probele au fost introduse în biobancă și alte 88 probe ale membrilor familiilor). Probele de sânge au fost prelucrate pentru obţinerea de celule, ADN si ARN, verificate din punct de vedere calitativ și stocate în banca de probe.

Au fost investigat peste 1000 de cazuri cu anomalii congenitale în 2017 aplicând citogenetică clasică urmată de metoda FISH, apoi cazurile selectate pentru banca de probe, corespunzătoare din punctul de vedere al calităţii AND-ului, au fost investigate prin tehnicile aCGH și/sau prin metodele MLPA, FISH, NGS.

Datele de genetică moleculară au fost analizate și apoi discutate în cadrul unor întâlniri de management și al unui worshop organizat în comun de toţi partenerii, cu integrarea acestora într-un algoritm genomic de diagnostic care să permită investigarea completă a sindroamelor plurimalformative şi a cazurilor cu dismorfie craniofacială într-un mod secvenţiat, cu aplicarea diverselor metode începând cu cele convenţionale, de screening şi terminând cu cele complexe şi

costisitoare acolo unde numai acestea pot aduce detalii moleculare utile diagnosticului.

Toţii partenerii au fost activ implicaţii în diseminarea rezultatelor acestui an dar şi a algoritmului bazat pe analiza complexă a profilului genomic prin participarea în organizarea unor manifestări ştiinţifice (IVN: Workshop „Algoritm bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienţii cu anormalităţi congenitale şi de dezvoltare", Bucuresti, 22.08.2017), publicarea a 5 articole (4 ISI şi 1 BDI (PubMED) şi un articol in pregătire pentru un jurnal ISI), prezentarea unor rezultate la conferinţe naţionale şi internaţionale cu publicarea unor rezumate în jurnale cotate ISI -Thomson Reuters (de ex. European Journal of Human Genetics).

Publicatii:

- Ngo A, Koay AZ, 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;19(10):824-833. IF= 0,952- publicat 2017.
- 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, Volume 21, Number 1, January 2017, pp. 74-85(12). IF= 1.924.
- 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, Received for publication, August 17, 2016. Accepted, August 27, 2016. Epub 09.2017, IF= 0,404
- Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Corina-Elena Mihalcea, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Elena Lacramioara Radu, Lilia Matei, Denisa Laura Dragu, Laurentiu Simion, Marian Augustin Marincas, Mihaela Chivu-Economescu, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Coralia Bleotu, Carmen Cristina Diaconu, Characterization of TP53 polymorphisms in the Romania colorectal cancer patients. Romanian Biotechnological Letters. Received for publication, February 22, 2017, Accepted, March 2, 2017. Epub 09.2017, IF= 0,404
- Butnariu Lăcrămioara Ionela, Grămescu Mihaela, Caba Lavinia, Pânzaru Monica Cristina*, Braha Elena Emanuela, Popescu Roxana, Popa Setalia, Rusu Cristina, Cardos Georgeta, Zeleniuc Monica, Vasilica Cristina, Diaconu Carmen, Martiniuc Violeta, Plăiaşu Gorduza Eusebiu Vlad. Using of Multiple Chromosomal and Molecular Analyses to Elucidate the Etiology of Plurimalformative Syndromes Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2017 – vol. 121, no. 3: 581-593 (PubMED) ISSN 0048-7848.

Conferinte internationale cu rezumat publicat in jurnal ISI:

- Zeleniuc Monica, Gurban Petruţa, Dinulescu G, Plăiaşu Vasilica Cristina, Gorduza Eusebiu Vlad, Diaconu Carmen, Ozunu Diana Aurelia, Moţei Gabriela, Popa Setalia, Cardos Georgeta. Array-CGH study of romanian patients with intellectual disability, developmental delay and malformations. Prezentare poster. Abstract in European Journal of Human Genetics. European Human Genetics Conference, Copenhaga, Danemarca, Mai 27 – 30, 2017
- 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. Prezentare poster. Rare genetic alterations involving chromosome 8 – three pediatric cases. Abstract in European Journal of Human Genetics. European Human Genetics Conference, Copenhaga, Danemarca, Mai 27 – 30, 2017.
- Zeleniuc Monica, Gurban Petruţa, Dinulescu G, Plăiaşu Vasilica Cristina, Gorduza Eusebiu Vlad, Diaconu Carmen, Ozunu Diana Aurelia, Moţei Gabriela, Popa Setalia, Cardos Georgeta, Evaluation by array-CGH of Romanian patients with developmental disability and congenital anomalies. Prezentare orală. Abstract publicat in Romanian Journal of Rare Diseases suppl 2/2017, Conferinţa Naţională de Genetică Medicală 2017, Craiova, Septembrie 6 – 8, 2017.

P7. 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 2017, IVN: 120.000 lei

Proiectul își propune dezvoltarea unei platforme website care să vină în sprijinul femeilor din România care doresc să fie însărcinate, a gravidelor sau a publicului larg, prin informații despre infecțiile congenitale cuprinse in TORCH și funcționalități suplimentare, utile utilizatorilor. Această etapă are ca scop definirea sistemului TORCH-IT dedicat femeilor care doresc sa conceapă.

Evaluarea intentiei care se dorește de la website, pornind de la nevoile actuale ale pieței, identifică utilizatorii țintă, și ajunge la cerințele de conținut, de sistem și de funcționalitate. Ulterior sunt prezentate

modalitățile de **Error! Reference source not found.**, și scenariile de validare pe baza cerințelor.

Motivația proiectului este reprezentată în principal de lipsa de informare a populației legat de subiectul medical TORCH, adică, gravitatea bolilor din grupul TORCH, în special în contextul unei sarcini, și influențele acestor boli asupra produsului de concepție – copilul noul născut.

Au fost identificate opt tipuri de utilizatori care ar putea beneficia de website.

Aparent, în România există un nivel extrem de scăzut referitor la aderența pentru analize de tipul TORCH, ceea ce se traduce prin dezinteres față de subiect. De aceea, proiectul se adresează fiecărei categorii identificate, inclusiv celor neinteresați, dar în mod diferit: 1) persoanelor interesate, care au sau nu o nevoie legată de subiect: a) prin informații, unelte și funcționalități puse la dispoziție pe website, care pot fi descoperite prin accesarea website-ului; b) prin posibilitatea creării unui cont pe website, care permite explorarea de funcționalități suplimentare; 2) celor interesați doar datorită unor necesități, website-ul le oferă ajutorul în găsirea răspunsurilor la întrebările lor adresate pe motoarele de căutare și ulterior să utilizeze website-ul TORCH pentru a găsi răspunsuri și la alte neclarități pe care le mai au; 3) pe cei neinteresați - se încearcă atragerea lor prin prezență pe social media și trimiteri către website; 4) profesioniștii beneficiază de: a) o selectare diferită a resurselor website-ului, pentru a se focaliza pe uneltele specifice lor; b) de funcționalități complementare celor ale utilizatorilor publici, pentru a-i ajuta să interacționeze cu aceștia, de exemplu, primirea și interpretarea analizelor; 5) neprofesioniștii cu pregătire superioară și medie pot beneficia: a) în funcție de nivelul de interes, de toate funcționalitățile oferite utilizatorilor publici; b) în funcție de nivelul de pregătire, de toate informațiile existente pe website; 6) neprofesioniștii cu pregătire elementară: a) au la dispoziție meniuri de „ajutor" ~~a~~ pentru a descoperi funcționalitățile; b) găsesc articole descriptive scrise de profesioniști „pe înțelesul tuturor".

Se identifică următoarele tipuri de conținut care va fi prezent pe website-ul TORCH: I. a) Static, informațional, despre bolile TORCH, sub formă de articole descriptive; b) Informații despre centre medicale de analiză, spitale și institute de cercetare: adresă, coordonate GPS, hărți, număr de telefon, interval orar de activitate etc.; c)Date statistice legate de bolile TORCH; c) Trimiteri în interiorul website-ului sau către alte website-uri; II. Funcționalități dinamice, pentru utilizatorii autentificați: a) Informații specifice fiecărui utilizator, de exemplu, profil, fișiere atașate, datele, colectate prin screening, pentru medici; b) Conținut obținut prin interacțiunea cu alți utilizatori, de exemplu, discuții sau schimb de fișiere cu alți utilizatori. III. Conținut auxiliar, care nu este direct legat de scopul proiectului, de clarificare și ajutor pentru utilizator: meniurile „ajutor" și „contribuții", pagina de „credite", „termeni și condiții".

Pe baza nevoilor actuale identificate, a posibililor utilizatori și a conținutului propus, se definesc cerințele tehnologice de sistem, necesare construcției aplicației – website-ului – funcționale și

nefuncționale.

În cadrul implementării s-a ales sistemul de management al conținutului WordPress, ca platformă de proiectare a arhitecturii și de programare. Tipurile de conținut posibil, identificate anterior, vor fi afișate astfel: a) Articolele descriptive; b) Datele statistice c) Conținutul auxiliar: paginile „ajutor", „contribuții", „credite", „termeni și condiții" si post-uri - manualul utilizatorului. Articolele descriptive sunt grupate în categorii și subcategorii; Baza de cunoștințe; Termenii din dicționar.

Harta website-ului este accesibilă utilizatorilor sau roboților care explorează website-ul. Website-ul va include mai multe funcții de căutare: in website, in baza de cunoștințe, în afara website-ului. Raportul etapei cuprinde un numar de 22 anexe cu peste 100 pg.

Cooperări internaţionale

CI1. 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; Elena Ionel - Responsabil economic si 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 Europeana și Ministerul Fondurilor Europene prin intermediu ANCSI ca autoritate de management.

Perioada de implementare: 26.10.2016 – 25.10.2020.

Valoarea totală: 8.672.500 lei

Valoarea primelor trei cereri de rambursare pana in 11/2017: 605.912,44 lei

Proiectul se desfășoara sub conducerea unui cercetător cu 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 secundara (LAMs), precum și ale LAM de novo cu cariotip normal (LAMdn), într-un institut medical din Academia Română.

In cadrul proiectului au fost realizate diferite instruiri legate direct de activitatile proiectului, doctoranzii si postoctoranda din echipa avand sansa de a-si actualiza cunostintele tehnice in cadrul unor cursuri si conferinte internationale la care au putut participa.

CI2. Au fost discutate participari la diferite grupuri de lucru in cadrul retelei COST Actiunea CA16113 - CliniMark: "good biomarker practice" to increase the number of clinically validated biomarkers (ClinMARK), alaturi de alte centre de cercetare din EU si coordonata de Dr. Theo M. Luider din Olanda. Proiectul, la care am aderat impreuna cu Centrul de Imunologie, va incerca uniformizarea procedurilor de detectie majore si utilizarea biomarkerilor pentru obtinerea unui cost cat mai eficient in urma implementarii in practica medicala. Programul de cercetare vizeaza designul, sinteza si identificarea unor noi inhibitori de tirozin kinaze cu potential anticancerigen, intr-o gama diversa de tipuri de cancer in care tirozin protein kinaza ABL-1 este supraexprimata: cancer de plaman, de ficat, mamar, ovarian, prostata, leucemii (ex. leucemia mieloida cronica-CML). Echipa institutului nostru se va ocupa de testarea noilor produsi sintetizati, cu posibila functie inhibitorie a tirozin kinazelor, de statusul fosforilat/nefosforilat al acestora, intr-o serie de linii celulare tumorale.

CI3. A fost submisa propunerea de proiect H2020 intr-un parteneriat international condus de Italia (H2020 – Putting Open Science into action - SwafS-10-2017; ID 788344; acronim: ABL-Action).

Prin obiectivele sale proiectul H2020 propus va permite identificarea de tinte specifice care ar putea bloca progresia bolii si care vor putea ajuta la cunosterea mai aprofundata a mecanismelor malignitatii, intr-o gama diversa de tipuri de cancer, extinzand aplicarea rezultatelor obtinute in proiectul POC P 37_798 in intelegerea mecanismelor unor maladii inrudite cu cele studiate in cadrul acestui proiect.

Diseminare:

- Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017, Molecular Profiling of Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia for Designing Early Diagnostic, Prognostic and Treatment Strategies – initiating the project COP A1.1.4, Stefan N. Constantinescu, Carmen C. Diaconu, Daniel Coriu, Gabriela Anton, Simona Ruta, C. N. Zaharia, Coralia Bleotu, Lorelei Brasoveanu, Cristiana Tanase, Elena Ionel, Felicia Iordache.
- Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, Bucuresti, 21-23 aprilie 2017, Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, CC Diaconu.
- Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti, Refractory anaemia with excess of blasts associated with marked thrombocythemia – case report, Popa Codruta, Gheorghe Anca, Dobrete Nicoleta, Serban Catalin , Vasilache Didona, Grigoras Oana, Jardan Cerasela, Diaconu Carmen, Mambet Cristina, Tatic Aurelia.

Publicatii:

- Diaconu CC, Mambet C, Necula LG, Gurban P, Matei L, Aldea-Pitica IM, Neagu AI, Botezatu A, Bleotu C, Chivu-Economescu M, Roman V, Coriu D, Constantinescu S, Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight, Romanian Biotechnological Letters, doi: doi.org/10.26327/RBL20 17.12 (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404.

CI4. Colaborare cu University of California, San Diego, pentru identificarea unor factori predictivi ai deficitului neurocognitiv la pacienti infectati HIV in copilarie.

CI5. Colaborare University of Limoges, Inserm U1092, Limoges, Franta, Laboratoire de Bactériologie-Virologie- French National Reference Center for Cytomegaloviruses, pentru studiul relatiei intre reactivarea infectiei CMV si boala CV

CI6. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET - HIVNANOVA contract 4/2016 - Designul rational al unui vaccin terapetic 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 2017: 258.542 lei

Proiect realizat in colaborare cu departamentul de Viroze emergentedin IVN.

Publicatii:

- 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, Volume 21, Number 1, January 2017, pp. 74-85(12). IF= 1.924-

Conferințe:

- Ana I. Neagu, Denisa Dragu, Coralia Bleotu, Lilia Matei, Carmen C. Diaconu, Simona Ruta, Bone Marrow-Derived Mouse Dendritic Cells – an in vitro Model for the Assessment of mRNA Loaded Nanoparticles. Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", 30 martie-1 aprilie 2017, Bucuresti.
- Denisa Dragu, Ana I. Neagu, Coralia Bleotu, Lilia Matei, Simona Ruta, Carmen C. Diaconu. Flow cytometric characterization of human and murine Dendritic Cells - a necessary step in the development of a rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1. Poster la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 octombrie 2017, București.

Vizitatori din strainatate

- 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 2017, proiectul POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P_37_798, se desfășoara în perioada: 26.10.2016 – 26. 10.2020 sub conducerea domniei sale în calitate de coordonator străin.

- Prof. Sarah Ferber, Cordonatorul Endocrine Research Unit, Sheba Academic Medical Center, Israel, vizita de lucru pentru discutarea unor potentiale colaborari in scopul investigarii diferentierii celulelor pancreatice si hepatice, 15 noiembrie 2017.

- Dr. Mohammad Intakhab Alam, PhD in Virology, University of Koeln, Germania a sustinut lucrarea: *Latest Antiviral Research Strategies to Overcome Current Antiviral Drug Failure to Control Influenza and HCV* in Institutul de Virusologie Stefan S. Nicolau, 31 Ianuarie 2017

.

Contracte extrabugetare

1. Dr Mihai Stoian, Dr. Carmen Diaconu, Dr. Simona Ruta, 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) in acest an fiind publicate volumele:

- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.
- Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

2. Servicii de consultanta si diagnostic

In cadrul laboratorului **Viroze emergente** pe perioada ianuarie-decembrie 2017 au fost efectuate 240 teste virusologice pentru diagnosticul unor infectii virale cutanate si oculare, de etiologie majoritar herpetica- keratite recurente, keratoconjunctivite, herpes ocular sau conjunctivite recurente; leziuni genitale multirecidivante, herpes labial; precum pentru diagnosticul unor infectii cu transmitere parenterala si perinatala solicitate de pacienți cu varste cuprinse intre 8 si 83 de ani, ce s-au prezentat la cabinetul de consultanta si diagnostic al Institutului de Virusologie "Stefan S. Nicolau".

3. Determinarea viabilităţii celulelor CD34+ şi 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 mieloide, 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 dupa 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 0,92±0.51% cu o viabilitate de 66,72± 28,3%. Viabilitatea celulelor CD45+ a fost în medie de 67,07± 18%.

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

Număr probe 2017: 11 probe

Valoare încasată în 2017: 3.300 lei

4. Neoplasmele Mieloproliferative (NMP) reprezinta un grup de boli cronice maligne cu posibilitate de evolutie spre Leucemie Acuta Mieloida Secundara (LAMs), fiind un model pentru studiul etapelor oncogenezei. Studiul mecanismelor care stau la baza conceptului de îmbătrânire sănătoasă și a stării de boală, și totodata identificarea unor metode de prevenire, detecție, tratament și management al bolii, reprezinta 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. In prezent genotiparea moleculară face parte din criteriile de diagnostic WHO 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 41 pacienți cu suspiciune clinică de NMP trimiși spre testare în departamentul nostru în cursul anului 2017 s-a inregistrat o prevalență a mutației JAK2V617F de 48.21%.

5. Determinarea mutației V617F în JAK2 la pacienții cu neoplasme mieloproliferative.

5.1. Beneficiar: SC Personal Genetics SRL.

Număr analize în 2017: 25

Valoare încasată în 2017: 2.000 lei

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

Număr analize în 2017: 16

Valoare încasată (pentru analiza individuală) în 2017: 2.080 lei

6. Extractia ADN de calitate superioara pentru studii genomice

6.1. Beneficiar: SC Personal Genetics SRL.

Numar analize in 2017: 25

Valoare incasata in 2017: 1.250 lei

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

Numar analize in 2017: 16

Valoare incasata in 2017: 800 lei

7. Obtinerea de granulocite si PBMC pentru utilizarea in studii moleculare si celulare

7.1. Beneficiar: SC Personal Genetics SRL

Numar analize in 2017: 25

Valoare incasata in 2017: 3.000 lei

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

Numar analize in 2017: 16

Valoare incasata in 2017: 1.920 lei

8. Monitorizarea infecțiilor virale, active și cronice, la pacienți ce s-au prezentat la Institutul de Virusologie în anul 2017, în urma recomandării unui medic specialist din clinică: total 161 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 funție de tipul de test

utilizat (imunofluorescență sau ELISA).

Beneficiar: Pacienți trimiși de un medic specialist din clinica.

Numarul total de pacientii: 161

Numarul total de probe efectuate: 778

Total incasari: 34.914 lei

Detectie Ag HSV 1- 206 probe din care 113 Pozitive si 83 Negative; Total 9.270 lei

Detectie Ag HSV2-166 probe din care 9 Pozitive si 157 Negative; Total 7.470 lei

Detectie AgEnterovirus- 13 probe din care 4 Pozitive si 9 Negative; Total 1.170 lei

Detectie Ag CMV – 16 probe din care 5 Pozitive si 11 Negative; Total 1.440 lei

Detectie Ag Adenovirus -68 probe,toate Negative; Total 3.604 lei

Detectie Ag Chlamydia th.-50 probe,toate negative; Total 1.650 lei

Detectie Ag pp65 -4 probe,toate negative; Total 280 lei

Detectie Ac HSV1 IgM-45 probe; Total 1.800 lei

Detectie Ac HSV1 IgG- 45 probe; Total 1.800 lei

Detectie Ac HSV2 IgM – 44 probe; Total 1.760 lei

Detectie Ac HSV2 IgG – 44 probe; Total 1.760 lei

Detctie Ac CMV IgM – 7 probe; Total 280 lei

Detectie Ac CMV IgG – 6 probe; Total 240 lei

Detectie Ac EBV VCA IgG – 3 probe; Total 120 lei

Detectie Ac VZV IgA – 5 probe; Total 200 lei

Detectie Ac VZV IgM – 6 probe; Total 240 lei

Detcetie Ac VZV IgG – 7 probe; Total 280 lei

Detectie Ac Toxoplasma gonndi IgM – 4 probe; Total 160 lei

Detcetie Ac Toxoplasma gonndi IgG – 4 probe; Total 160 lei

Detectie Ac Rubella IgM – 2 probe; Total 80 lei

Detectie Ac Rubella IgG – 2 probe; Total 80 lei

Detectie Ac Rujeola IgM – 1 proba; Total 40 lei

Detectie Ac Rujeola Ig G – 1 proba; Total 40 lei

Detectie Ag HBs – 8 probe; Total 280 lei

Detectie Ac HBs – 4 probe; Total 140 lei

Detectie Ac HBc – 1 proba; Total 35 lei

Detectie Ac HCV – 11 probe; Total 385 lei

Detectie Ac HIV1,2 – 5 probe; Total 150 lei

Alte contracte extrabugerare

1. Colaborarea cu Spitalul Victor Babes a fost continuata pentru urmarirea complicatiilor neurologice in infectiile virale - encefalite post infectii cu v. Gripale, herpesvirusuri si post rujeoloase, in contextul epidemiei in desfasurare din Romania

2. Colaborarea cu Fundatia Baylor Marea Neagra pentru confirmarea rezultatelor obtinute in cadrul testarii voluntare pt infectiile cu HIV, VHB, VHC in populatia generala din Constanta si pentru redactarea unui articol legat de programele VCT din Romania; precum si pentru evaluarea aderentei la tratament si a programului de preventie a transmitere materno-fetala a infectiei HIV.

Realizări/activităţi care nu sunt cuprinse în alte secţiuni

1. In 2017 se implinesc 50 de ani de la disparitia Prof Stefan S Nicolau, fondatorul Institutului de Virusologie si 75 de ani de la infiintarea Catedrei de Virusologie a UMF Carol Davila, gazduita in Institut. Disciplina de Virusologie a comemorat aceste momente prin conferinte prezentate de Prof. dr Simona Ruta la Conferinta Nationala de Microbiologie (2-4 noiembrie 2017 Bucuresti) si la Congresul International pentru studenti si tineri medici 6-9 decembrie, Bucuresti.

2. Prof. dr. Simona Ruta a participat la introducerea in Curricula Nationala de pregatire a medicilor prin rezidentiat a Specialitatii Microbiologie Medicala si la realizarea Programei de studiu.

3. Prof. dr. Simona Ruta a participat la activitatile Comitetului National pentru Certificarea Eradicarii Poliomielitei, organism consultativ al Ministerului Sanatatii.

4. Proiecte depuse la competitia 2017, Proiecte complexe realizate în consorţii CDI (PCCDI) PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017. Programul 1, Dezvoltarea sistemului naţional de cercetare-dezvoltare:

4.1. Studiu multidisciplinar al fenomenelor precoce de imbatranire la pacienti tineri cu infectie HIV de lunga durata. Coordonator Institutul national de boli infectioase "Prof.dr. Matei Bals" (INBIMB), partener 1 - Universitatea de medicina si farmacie "Carol Davila"; partener 2 - Institutul de virusologie "Stefan S. Nicolau".

4.2. Platformă "One Health" multidisciplinară de excelenta pentru studiul bolilor vectoriale neglijate și emergente. Coordonator: Universitatea de stiinte agricole si medicina veterinara Cluj-Napoca; partener 1: Institutul national de cercetare Cantacuzino; partener 2: Institutul de virusologie "Stefan S. Nicolau"; partener 3: Universitatea de medicina si farmacie "Iuliu Hatieganu"; partener 4: Institutul naţional de cercetare-dezvoltare "Delta Dunării"-I.N.C.D.D.D. Tulcea.

5. Cerere de brevet de inventie, Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic A0-132002, publicat in RO-BOPI nr. 6 din 30.06.2017 pag. 51. Rezumat: Inventia se refera la o metodă de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic. Metoda conform invenției are urmatoarele etape: (1) obținerea celulelor pancreatice si/sau stromale din tumora pacientului; (2) co-cultivarea in matrita 3D, sub forma de sferoizi a celulelor pancreatice din tumora pacientului impreuna cu celule stromale

(denumite PSC), separate in cadrul protocolului de izolare al insulelor pancreatice pentru transpalant; (3) investigarea eficientei strategiilor antitumorale si realizarea chemogramei personalizate.

Metoda conform inventiei permite obtinerea unei culturi 3D de pancreas folosind celule ADPK co-cultivate cu PSC in sisteme polimerice recreand caracteristici reprezentative ale niselor tumorale ale tumorilor *in vivo*, acest sistem fiind util pentru realizarea chemogramei personalizate a pacientului oncologic.

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 studenţilor Facultatea de Medicina Generala si a medicilor rezidenti/specialisti.

Participarea membrilor unor departamente stiintifice la diferite cursuri/specializari.

Rezultatele departamentului de **Virusologie moleculară** au fost valorificate prin publicarea a 7 articole în reviste indexate ISI, cu factor de impact (Iancu et al, J Cell Mol Med. 2017, Huică I et al, Acta Virol, 2017 – submis, Iancu I et al, Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2017 – submis, Pleșa A et al Epidemiology and infections, 2017-submis, Bleotu C et al, Rom Biotech Lett. 2017, Vlădoiu S et al, Acta Endo. 2017, Hotnog et al, Rom Biotech Lett. 2017) și unul în baze de date. Colectivul Departamentului de Virusologie moleculară a contribuit (ca și coautori) la publicarea a două capitole carte (Bleotu C et al, Elsevier Science, 2017, Mihai S et al, Chronic Kidney Disease, Ed. InTech, 2017, în evaluare). Datele preliminare obținute în cadrul unor teme de cercetare au fost disemninate prin comunicări la manifestări internaționale (6) și naționale cu participare internațională (3).

Recunoașterea activității de cercetare desfăsurate în departament este demonstrate de numărul semnificativ de citări (26) ale articolelor publicate, citări în reviste internationale precum: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (IF 5,189), Atherosclerosis (IF 4,239), Periodontology 2000 (IF 4,072), Int J Biol Macromol (IF 3,096), PLoS One (2,80), Front Biosci (Schol Ed), Biomed Res Int, Andrology (2,42), Andrologia (1,458), Oncology letters (1,39), Advances in Integrative Medicine și naționale (Rom J Morphol Embryol).

In Departamentul de **Patologie celulara si moleculara** rezultatele cercetării au fost valorificate în rezultatele cercetării au fost valorificate în 27 articole publicate în anul 2017, 25 fiind în reviste cotate Web of Science – Thomson Reuters (ISI). In 2017, factorul de impact cumulat al publicatiilor departamentului Patologie Celulara si Moleculara de 55,546. Numai în acest an, articolele publicate de membrii departamentului de Patologie Celulară și Moleculară au fost citate de un număr de 262 publicații internaționale (fara autocitari). Rezultatele cercetării au fost valorificate și prin 10 comunicări științifice la manifestări internaționale.

Unele din rezultatele cercetărilor noastre, lansate ca servicii de expertiză, la solicitarea clinicienilor sau beneficiarilor privați, au atras peste 59.000 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. Cererea noastra de brevet: Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic A0-132002, a fost publicata in RO-BOPI in 30.06.2017.

Articole în reviste internaționale: 27 (25 ISI din care 18 editate in strainatate);

Articole în reviste din țară: 9 (7 ISI);

Comunicări stiinţifice la manifestări internaţionale: 10 (5 prezentari + 5 postere); 2 rezumate publicate; IF= 8,698;

Capitole cărți la edituri străine: 1;

Capitole cărți la Editura AR: 2.

II. *RESURSE UMANE*

Activitatea prezentată pentru anul 2017 a fost realizată cu participarea tuturor cadrelor cu studii superioare în cercetare, în număr de 41, din cei 81 de salariaţi angajaţi. In activitatea de cercetare sunt 40 cercetători ştiinţifici atestaţi cu doctorat (7 CSI, 6 CSII, 16 CSIII, 11 CS). In activitatea de cercetare mai lucreaza 8 asistenţi de laborator, (din care unul la Imunologie), 2 tehnicieni. In compartimentul financiar-contabil si în compartimentul administrativ sunt angajati 15 salariati (referenti, contabili, adminstrator, magaziner, portari). Datele privind personalul auxiliar cercetarii, financiar-contabil si adminstrativ însumează şi colectivul Centrului de Imunologie din cadrul Institutului de Virusologie. Acest Centru raporteaza activitatea stiintifica într-un raport separat.

III. *BIBLIOTECA*

Biblioteca întreţine relaţii de coolaborare cu alte biblioteci, instituţii academice, ştiinţifice de cercetare, şi documentare din ţara si străinătate, în interesul sporirii bazei informaţionale şi documentare: biblioteca Institutului Cantacuzino, biblioteca Institutului de Biologie şi Patologie Celulară " Nicolae Simionescu", Biblioteca Centrala UMF Carol Davila Bucureşti,cu Ludwig Institute for Cancer Research.

Institutul de Virusologie a avut acces gratuit la baze de date naţionale (legislaţia României – Indaco) si la baze de date bibliografice internaţionale, platforme de reviste ştiinţifice de cercetare în format on line furnizate prin intermediul internetului.

Accesul gratuit la resurse informaţionale internaţionale este asigurat prin proiectul structural " Acces Naţional Electronic la Literatura Stiinţifică de Cercetare- ANELIS" (ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Blackwell, ProQuest, OVID LWW High Impact Collection, Taylor and Francis,Oxford Journals Collection,Cambridge Journal Online).

De asemeni, a avut acces la urmatoarele baze de date: Baza de date bibliografica si bibliometrica – Thomson Web of Science; Baza de date bibliografica si bibliometrica – Thomson Journal Citation Reports; baza de date bibliografica – Thomson Derwent Patent Index;

Biblioteca are în vedere achiziţionarea publicaţiilor româneşti şi străine de profil în măsura în care bugetul permite acest lucru şi în măsura în care se cunoaşte apariţia lor. Publicaţiile străine de mare actualitate în domeniu cu valoare documentară vor fi propuse spre achiziţionare de către personalul de cercetare din institut.

Acordarea de asistenţă utilizatorilor pentru clarificarea nevoilor de informare, identificarea

surselor unde pot fi găsite informaţiile dorite, direcţionarea şi facilitarea accesului la documentele şi resursele care vin în întâmpinarea nevoii lor de informare in sprijinirea activităţii de cercetare.

IV. *FINANCIAR – ADMINISTRATIV*

Totalul alocaţiilor bugetare pentru anul 2017 a fost de 6.541.263 lei, iar cheltuielile au fost de 4.263.776 lei, din care salarii 3.613.163 lei. Modificarile salariale fata de anul 2016 reprezinta un surplus in 2017 de 167.524 lei. Bunurile si serviciile au fost alocare in valoare de 486.100 lei, din care s-au primit si au fost cheltuiti in valoare de 486.100 lei. Au fost alocari din programe structurale. La programele strucurale au fost prevazuti in buget 2.442.000 lei si cheltuiti 557.129 lei. Fondurile provenite din temele de cercetare suplimentare au fost: sold la 01.01.2017 – 198.731 lei, incasat in 2017 – 1.056.571,50 lei, cheltuieli in 2017 – 1.102.165 lei.

***

Ca și în anii precedenți, Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau este prezent pe Internet, atât prin site-ul propiu, www.virology.ro, cât și prin informații și link-uri în alte site-uri.

D I R E C T O R,
CSI Dr. Mihai Stoian

Secretar ştiinţific,
CSI Dr. C.N. Zaharia

ANEXE

Anexa A

Publicaţii, comunicări, postere, rapoarte in cadrul temelor de cercetare

Programul 1

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

1. Lixandru Daniela, Alexandru Petruta, Mihai A., Rosca Adelina, Ionescu-Targoviste Constantin, Brasoveanu Lorelei and Begonia Manuel-y-Keenoy - "Decreased Paraoxonase 2 Enzymatic Activity in Monocyte/Macrophages Cells. A Comparative In Vivo and In Vitro Study for Diabetes." Free Radical Research, June 21, 2017, 1–33, doi:10.1080/10715762.2017.1344983, IF=3.188.
2. Iacob Diana si Ruta Simona – „Liver fibrosis progression in treatment experienced patients with HIV and HIV-HCV coinfection". Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.
3. Rosca Adelina, Anton Gabriela, Iancu V Iulia, Botezatu Anca si Ruta Simona – „DNA methylation correlates with neurocognitive status in HIV individuals". Comunicare orala Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.
4. Rosca Adelina, Ene Luminita, Temereanca Aura, Dita Claudia, Achim Cristian si Ruta Simona - „Epigenetic markers associate with HIV induced neurocognitive impairment". Comunicare orala Congresul Universitatii de Medicina si Farmacie Carol Davila, Bucuresti, 29-31 mai 2017.
5. Rosca Adelina, Temereanca Aura, Ene Luminita, Sultana Camelia, Achim Cristian si Ruta Simona – "Altered miR-34a expression in HIV-HBV coinfected patients". International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM), Amsterdam, 17-18 Nov. 2017.

1.2. Evaluarea rolului celulelor dendritice (CD) în infecția HIV

1. Dragu Denisa, Neagu I. Ana, Bleotu Coralia, Matei Lilia, Ruta Simona si Diaconu C. Carmen - „Flow cytometric characterization of human and murine Dendritic Cells - a necessary step in the development of a rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1" („Caracterizarea prin citometrie in flux a celulelor dendritice umane si murine - un pas necesar în designul rational al unui vaccin terapetic anti HIV-1"). Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 octombrie 2017.

1.3. Impactul infecției cu virus citomegalic asupra disfuncțiilor neurocognitive la pacienți cu și fără infecție HIV

1. Siliste R., Cristescu C. C., Dita C., Vintila A. M., Grancea C. si Ruta S. – **„**The impact of chronic cytomegalovirus infection on left ventricular hypertrophy". European Journal of Heart Failure, 2017, 19, 499-500.

2. Cristescu Carmen, Grancea Camelia, Rosca Adelina, Ene Luminita si Ruta Simona – „Comparative study on cytomegalovirus seroprevalence in positive HIV adult population versus negative HIV adult population in Romania". Poster Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

3. Cristescu Carmen si Ruta Simona – „Serprevalenta infectiei cu citomegalovirus in Romania". Poster Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti 20 martie-1 aprilie 2017.

Programul 2

2.1. Investigarea efectului oncogenelor virale E6 și E7 HPV asupra hipoxiei celulare

Huică I, Iancu I, Botezatu A, Pleşa A, Socolov D, Teleman S, Anton G. Factors associated with the persistence of HPV genital infection in a small cohort of Romanian women. Acta Virol., ISSN: 0001-723X, submis, ISI, IF= 1,51.

2.2. Analiza variantelor ADN mitocondrial în leziuni de col uterin si cancer cervical

Raport de cercetare.

Programul 3

3.1. Investigarea genomică și proteomică a unor noi biomarkeri și elemente reglatorii cruciale pentru patogeneza neoplasmelor proliferative și diagnosticul precoce al tranziției către leucemia acută mieloidă

1. Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, Bucuresti, 21-23 aprilie 2017, Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, CC Diaconu

2. Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti

Refractory anaemia with excess of blasts associated with marked thrombocythemia – case report

Popa Codruta, Gheorghe Anca, Dobrete Nicoleta, Serban Catalin , Vasilache Didona, Grigoras Oana, Jardan Cerasela, Diaconu Carmen, Mambet Cristina, Tatic Aurelia.

3. Ngo A, Koay AZ, 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; 19(10):824-833. IF: 0,952- publicat 2017.

4. Diaconu CC, Mambet C, Necula LG, Gurban P, Matei L, Aldea-Pitica IM, Neagu AI, Botezatu A, Bleotu C, Chivu-Economescu M, Roman V, Coriu D, Constantinescu S, Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight, Romanian Biotechnological Letters, doi: doi.org/10.26327/RBL20 17.12 (*e-pub ahead of print*). IF: 0,404

3.2. Caracterizarea efectului biologic al unor extracte naturale prin evidențierea modulării unor mecanisme celulare și moleculare

1. Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania.

2. Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania.

3. Abbas H, Pitică-Aldea IM, Popescu C, Matei L, Dragu D, Economescu M, Alexiu I, Crişan I, Diaconu CC, Bleotu C, Lupuleasa D. The Antiviral/ Virucidal Effects Of Alchoolic And Aqueous Extracts With Propolis From Oradea, Romania. Farmacia (*in press*). IF= 1.348.

3.3. Evaluarea hidrogelurilor compozite pe baza de nanoparticule anorganice și colagen în regenerarea tisulară

1. Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, București, România.

2. Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, București, România.

3. Dragu DL, Chivu-Economescu M, Bleotu C, Necula LG, Matei L, Stoian M, Diaconu CC. Establishing

a mouse disease model for future studies regarding gastric anti-cancer therapies. Romanian Biotechnological Letters, 2017; DOI: 10.26327/RBL2017.21. (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404.

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, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.
2. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

Proiecte finanţate din fonduri structurale

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***)

1. Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017, Molecular Profiling of Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia for Designing Early Diagnostic, Prognostic and Treatment Strategies – initiating the project COP A1.1.4, Stefan N. Constantinescu, Carmen C. Diaconu, Daniel Coriu, Gabriela Anton, Simona Ruta, C. N. Zaharia, Coralia Bleotu, Lorelei Brasoveanu, Cristiana Tanase, Elena Ionel, Felicia Iordache.
2. Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, Bucuresti, 21-23 aprilie 2017, Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, CC Diaconu.
3. Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti, Refractory

anaemia with excess of blasts associated with marked thrombocythemia – case report, Popa Codruta, Gheorghe Anca, Dobrete Nicoleta, Serban Catalin , Vasilache Didona, Grigoras Oana, Jardan Cerasela, Diaconu Carmen, Mambet Cristina, Tatic Aurelia.

4. Diaconu CC, Mambet C, Necula LG, Gurban P, Matei L, Aldea-Pitica IM, Neagu AI, Botezatu A, Bleotu C, Chivu-Economescu M, Roman V, Coriu D, Constantinescu S, Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight, Romanian Biotechnological Letters, doi: doi.org/10.26327/RBL20 17.12 (*e-pub ahead of print*). IF: 0,404.

Programul "Parteneriate in domeniile prioritare"

P1. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET - HIVNANOVA contract 4/2016 - Designul rational al unui vaccin terapetic 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

1. Temereanca A., Oprea C., Wertheim J. O., Ianache I., Ceausu E., Cernescu C., Mehta S. R. si Ruta S. – „HIV transmission clusters among injecting drug users in Romania". Rom. Biotechnol. Lett. 22 (1), 12307-15, 2017, FI=0.381.

2. Ruta Simona, Temereanca Aura, Burlacu Ruxandra, Umlauf Anya , Marcotte Thomas, Ene Luminita, Achim Cristian – „Ce factori influenteaza statusul neurocognitiv la pacienti cu infectie HIV de lunga durata?" („What are the risk factors for neurocognitive impairments in HIV-infected patients). Academician Nicolae Cajal" Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

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, Volume 21, Number 1, January 2017, pp. 74-85(12), IF= 1.924.

4. Denisa Dragu, Ana I. Neagu, Coralia Bleotu, Lilia Matei, Simona Ruta, Carmen C. Diaconu. Flow cytometric characterization of human and murine Dendritic Cells - a necessary step in the development of a rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1. Poster la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 octombrie 2017, București.

5. Ana I. Neagu, Denisa Dragu, Coralia Bleotu, Lilia Matei, Carmen C. Diaconu, Simona Ruta, Bone Marrow-Derived Mouse Dendritic Cells – an in vitro Model for the Assessment of mRNA Loaded

Nanoparticles. Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti, 30 martie-1 aprilie 2017.

P2. Proiect PN-III-P2-2.1 /PED nr. 150/3.01.2017 - Peptide derivate din Lactoferina umana cu activitate antivirala de spectru larg - PEPTIVIR

Sultana Camelia, Bleotu Coralia, Rosca Adelina, Dita Claudia, Grancea Camelia si Ruta Simona – "Evaluarea activitatii antivirale a HLP1–9, un peptid derivat de lactoferina umana". Poster 19 A X-a Conferinta Nationala de Microbiologie si Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017; rezumat publicat în revista Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia**,** p 72, ISSN: 1220-3696, 2017.

P3. Proiect Tinere Echipe PNII-RU-TE-2014-4-2502 - Rolul oncogenelor virale E6/E7 HPV16 în reglarea activității componentelor complexului de remodelare cromatiniană NuRD (MBD2, MBD3)

1. Iancu I. V., Anton G., Botezatu A., Huica I., Nastase A., Socolov D. G., Stanescu A. D., Dima S. O., Bacalbasa N., Plesa A. – "LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia". J. Cell. Mol. Med. doi: 10.1111/jcmm.13288. [Epub ahead of print], ISSN: 1582-4934, 2 Aug 2017, IF=4,499.

2. Iancu I. V., Botezatu A., Plesa A., Socolov D. si Anton G. – „Long non-coding RNAs expression pattern in cervical oncogenesis". 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", Jerusalem, Israel, abstract in The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-013, pg 222, DOI: 10.1111/febs.14174, 2017, IF=3.902.

3. Botezatu A., Iancu I. V., Plesa A., Socolov D. si Anton G. – „The effect of hrHPV infection on DNA methylation process during cervical oncogenesis". 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", Jerusalem, Israel, abstract în The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-014, pg 222, DOI: 10.1111/febs.14174, 2017, IF=3.902.

4. Plesa A., Botezatu A., Iancu I. V., Pitica I., Socolov D. si Anton G. – „MOZ/MORF complex components expression levels in HPV-cervical cancer". 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", Jerusalem, Israel, abstract în The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-024, pg 225, DOI: 10.1111/febs.14174, 2017, IF=3.902.

P4. PN-III-P2-2.1-BG 116BG / 2016 - Transferul cunoaşterii privind investigarea proprietăţilor antiinfecţioase şi antitumorale ale unor noi formulări cosmetice și farmaceutice pe bază de extracte naturale (BeeHerE)

1. Abbas H, Pitică-Aldea IM, Popescu C, Matei L, Dragu D, Economescu M, Alexiu I, Crişan I, Diaconu

CC, Bleotu C, Lupuleasa D. The Antiviral/ Virucidal Effects Of Alchoolic And Aqueous Extracts With Propolis From Oradea, Romania. Farmacia (*in press*). IF= 1.348.

2. Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania.

3. Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, Bucuresti, Romania.

P5. PN-III-P2-2.1-PTE - 52/2016 - Hidrogeluri compozite pe bază de nanoparticule anorganice şi colagen cu activitate antimicrobiană prelungită pentru prevenirea infecţiilor de plagă (NanoColaGel)

1. Dragu DL, Chivu-Economescu M, Bleotu C, Necula LG, Matei L, Stoian M, Diaconu CC. Establishing a mouse disease model for future studies regarding gastric anti-cancer therapies. Romanian Biotechnological Letters, 2017; DOI: 10.26327/RBL2017.21. (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404.

2. Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, Bucureşti, România.

3. Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, Bucureşti, România.

P6. 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. Ngo A, Koay AZ, 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;19(10):824-833. IF= 0,952- publicat 2017.

2. 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, Volume 21, Number 1, January 2017, pp. 74-85(12).

IF= 1.924.

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, Received for publication, August 17, 2016. Accepted, August 27, 2016. Epub 09.2017, IF= 0,404.

4. Daniela Murarasu, Liliana Puiu, Corina-Elena Mihalcea, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Elena Lacramioara Radu, Lilia Matei, Denisa Laura Dragu, Laurentiu Simion, Marian Augustin Marincas, Mihaela Chivu-Economescu, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Coralia Bleotu, Carmen Cristina Diaconu, Characterization of TP53 polymorphisms in the Romania colorectal cancer patients. Romanian Biotechnological Letters. Received for publication, February 22, 2017, Accepted, March 2, 2017. Epub 09.2017, IF= 0,404.

5. Butnariu Lăcrămioara Ionela, Grămescu Mihaela, Caba Lavinia, Pânzaru Monica Cristina*, Braha Elena Emanuela, Popescu Roxana, Popa Setalia, Rusu Cristina, Cardos Georgeta, Zeleniuc Monica, Vasilica Cristina, Diaconu Carmen, Martiniuc Violeta, Plăiaşu Gorduza Eusebiu Vlad. Using of Multiple Chromosomal and Molecular Analyses to Elucidate the Etiology of Plurimalformative Syndromes Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2017 – vol. 121, no. 3: 581-593 (PubMED) ISSN 0048-7848.

6. European Human Genetics Conference, Copenhaga, Danemarca, Mai 27 – 30, 2017, Array-CGH study of romanian patients with intellectual disability, developmental delay and malformations. Zeleniuc Monica, Gurban Petruţa, Dinulescu G, Plăiaşu Vasilica Cristina, Gorduza Eusebiu Vlad, Diaconu Carmen, Ozunu Diana Aurelia, Moţei Gabriela, Popa Setalia, Cardos Georgeta. Prezentare poster. Abstract in Abstract in European Journal of Human Genetics.

7. Rare genetic alterations involving chromosome 8 – three pediatric cases. 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. Prezentare poster. Abstract in Abstract in European Journal of Human Genetics.

8. Conferinţa Naţională de Genetică Medicală 2017, Craiova, Septembrie 6 – 8, 2017, Evaluation by array-CGH of Romanian patients with developmental disability and congenital anomalies. Zeleniuc Monica, Gurban Petruţa, Dinulescu G, Plăiaşu Vasilica Cristina, Gorduza Eusebiu Vlad, Diaconu Carmen, Ozunu Diana Aurelia, Moţei Gabriela, Popa Setalia, Cardos Georgeta. Prezentare orală. Abstract publicat in Romanian Journal of Rare Diseases suppl 2/2017.

P7. PN-III-P2-2.1-31855/2016 – Dezvoltarea unui sistem inteligent suport pentru reducerea riscului infectiilor congenitale (TORCH-IT)

Raport de progres.

Anexa B

Lucrări elaborate în cursul anului 2017 în cadrul altor teme de cercetare

1. Burlacu R., Umlauf A., Luca A., Gianella S., Radoi R. Ruta S. M., Marcotte T. D., Ene L. si Achim C. L. – „Sex based differences in neurocognitive functioning in HIV infected young adults". AIDS. doi: 10.1097/QAD.0000000000001687, [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29112063, 2 Nov. 2017.

2. Preda C. M., Popescu C. P., Baicus C., Voiosu T. A., Manuc M., Pop C. S., Gheorghe L., Sporea I., Trifan A., Tantau M., Tantau A., Ceausu E., Proca D., Constantinescu I., Ruta S. M.**,** Diculescu M. M. si Oproiu A. - „Real-world efficacy and safety of ombitasvir,paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis". Liver Int. doi: 10.1111/liv.13550, [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28816020, 17 Aug. 2017, FI=4,116

3. Popescu C. P., Florescu S. A., Lupulescu E., Zaharia M., Tardei G., Lazar M., Ceausu E. si Ruta S. M. – „Neurologic Complications of Influenza B Virus Infection in Adults, Romania". Emerg Infect Dis. 23(4):574-581, doi: 10.3201/eid2304.161317, PubMed PMID: 28322689, Apr. 2017, FI=6,99

4. Ruta Simona, Popescu Corneliu si Lupulescu E. – „Complicatii neurologice severe ale infectiei cu virus gripal B". Conferinta Natională RoVaccin 2017 – Vaccinarea - urgenta de sanatate publica, Bucuresti, 25 martie 2017.

5. Popescu Corneliu Petru, Ceausu Emanoil, Lupulescu Emilia si Simona Ruta – **„**Influenza viruses and central nervous system". Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

6. Sultana Camelia, Oprisan Gabriela, Grancea Camelia, Teleman Monica Delia, Oprea Cristiana, Florescu Simin, Dinu Sorin, Ceausu Emanoil si Ruta Simona – „Interferon-gamma Inducible Protein 10 - biomarker for treatment outcome in chronic hepatitis C"**.** Romanian Biotechnological Letters**,** 22 (5) DOI: 10.26327/RBL2017.25, ISSN 1224 – 5984 https://romanianbiotechnologicalletters.wordpress.com/ 2017/ 10/19/interferon-gamma-inducible-protein-10-biomarker-for-treatment-outcome-in-chronic-hepatitis-c/, 2017, FI=0.404.

7. Sultana Camelia - Sesiune de orientare profesionala. De ce Virusologia? A X-a Editie a Zilelor Educatiei Medicale, Bucuresti , 20 martie -1 aprilie 2017.

8. Constantinescu Stefan N., Diaconu Carmen C., Coriu Daniel, Anton Gabriela, Ruta Simona, Zaharia C. N., Bleotu Coralia, Brasoveanu Lorelei, Tanase Cristiana, Ionel Iuliana si Iordache Felicia – "Stabilirea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative si al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic si tratament" – lansarea proiectului POC A 1.1.4.

("Molecular profiling of myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia for designing early diagnostic, prognostic and treatment strategies – initiating the project COP A 1.1.4). Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

9. Ruta Simona – „Noi tinte terapeutice in infectia cu virusul hepatitei B". A X-a Conferinta Nationala de Microbiologie si Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017; rezumat publicat in revista Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia**,** p 72, ISSN: 1220-3696, 2017.

10. Ruta Simona – „Stefan S Nicolau, fondatorul scolii romanesti de virusologie". A X-a Conferinta Natională de Microbiologie si Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017.

11. Plesa A., Socolov D., Huica I., Botezatu A., Iancu I. V., Albulescu A., Fudulu A. si Anton G. – „Prevalence of human papillomavirus infection among Romanian women with negative cytology". Epidemiology and infections, ISSN: 0950-2688, 2017 –submis, IF=2,075.

12. Iancu I., Pitica-Aldea I. M., Matei L., Dragu L. D., Abbas H., Botezatu A., Plesa A., Huica I., Crisan I., Popescu C., Bleotu C. si Anton G. – „Some epigenetic mechanisms of aqueous/alcoholic propolis extracts in hpv-infected cells". Tropical Journal of Pharmaceutical Research, ISSN 1596-5996, 2017-submis, ISI, IF=0,65.

13. Vladoiu S., Botezatu A., Anton G., Manda D., Paun D. L., Oros S., Rosca R. si Dinu Draganescu D. – „The involvement of VDR promoter methylation, CDX-2 VDR polymorphism and vitamin D levels in male infertility". Acta Endo (Buc), 13(3): 294-301, doi: 10.4183/aeb.2017.294, 2017, ISI, IF=0,25.

14. Hotnog C. M., Mihaila M., Puiu L., Botezatu A., Roman V., Bostan M. si Brasoveanu L. I. – „Modulation of the interplay between p53, ICAM-1 and VEGF in drug-treated LoVo colon cancer cells". Romanian Biotech. Lett., https://doi.org/10.26327/RBL 2017.02, 2017, ISI, IF=0,404.

15. Bleotu C., Matei L., Dragu L.D., Diaconu C. C. si Anton G., Chapter 15: "Methods for Plant Genetic Modification", Handbook of food and bioengineering, Volume 6: Genetically Engineered Foods, Publisher: Elsevier Science Publishing Co Inc, ISBN: 9780128115190.

16. Mihai S., Codrici E., Popescu I. D., Enciu A. M., Necula L. G., Anton G. si Pistol-Tanase C. Capitolul "Inflammation and chronic kidney disease: current approaches and recent advances" in cartea Chronic Kidney Disease, Ed. InTech (ISI Thomson), in evaluare.

17.Bleotu C., Socolov D., Stanculescu R., Socolov R. si Anton G. – "Methods of investigation of human microbiome in obstetrics and gynecology". Rom. Biotech. Lett., https://doi.org/10.26327/ RBL2017.14, 2017, ISI, IF=0,414.

18. Rosca A., Anton G., Ene L., Iancu I., Temereanca A., Achim C. L. si Ruta S. M. - "Immunoassay and molecular methods to investigate DNA methylation changes in peripheral blood mononuclear cell in

HIV infected patients on cART". J. Immunoassay Immunochem. 38(3):299-307. doi: 10.1080/ 15321819.2016.1260587, 2017.

19. Vladoiu S., Botezatu A., Dinu Draganescu D., Manda D., Oros S., Paun D., Rosca R., Badiu C. si Anton G. – „Methylation of the CPG islands from MTHFR promoter in male infertility". 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, abstract in Endocrine Abstracts 49 EP1176 DOI:10.1530/endoabs, 2017.

20. Schipor S., Niculescu A.-M., Botezatu A., Ioachim D., Manda D., Caragheorgheopol A., Picu C., Popa O., Nedelcu I., Badiu C. – „miRNAs microarray differential profile in papillary thyroid carcinoma". 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, abstract in Endocrine Abstracts 49 EP1216 | DOI:10.1530/endoabs, 2017.

21. Vladoiu S., Dinu Draganescu D., Botezatu A., Manda D., Oros S., Rosca R., Anton G., Paun D. si Badiu C. – „Study of CDX-2 VDR gene polymorphisms in male infertility". 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, abstract in Endocrine Abstracts 49 EP1180 | DOI:10.1530/ endoabs.49.EP1180, 2017.

22. Huica I., Anton G., Plesa A., Iancu I. V., Botezatu A. si Anton M. – „Molecule circulante asociate procesului inflamator în patologia cardiovasculară". A 47-A Conferinta anuala de Imunologie cu participare internationala, volum de rezumate, P7, pg. 15, ISBN 978-606-8003-71-9. Bucuresti, 4-6 oct 2017.

23. Hotnog C. M., Mihaila M., Botezatu A., Iancu I., Puiu L., Roman V., Bostan M. si Brasoveanu L. I. – „Compusii bioactivi moduleaza diferit moleculele asociate apoptozei si adeziunii celulare in linia celulara de adenocarcinom mamar MCF-7". A 47-a Conferinta anuala de Imunologie cu participare internationala, volum rezumate pg. 79-80, 153-154, Bucuresti, 4-6 oct. 2017.

24. Botezatu A., Iancu I. V., Huica I., Plesa A. si Anton G. – „Epigenomic approaches in cancer pathology". The 10th National Pathology Symposium, cu participare internationala, Bucuresti, 23-25 noiembrie 2017.

25. Badea M, Bucur C, Chifiriuc MC, Bleotu C, Grecu MN, Lazar V, Marinescu D, Olar R: Insight on thermal behaviour of new complexes of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with a bismacrocyclic ligand developed as biologically active species. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:487-497, 2017. IF= 1.953.

26. Bleotu C: Holistic Strategies for Drug Delivery (Part 2). Current Organic Chemistry 21:3-3, 2017. IF= 1.924.

27. Bleotu C, Chifiriuc MC, Mircioaga D, Sandulescu O, Aldea IM, Banu O, Ion D, Diaconu CC, Marinescu F, Lazar V: The influence of nutrient culture media on Escherichia coli adhesion and biofilm formation ability. Romanian Biotechnological Letters 22:12483-12491, 2017. IF= 0,404.

28. Curutiu C, Ditu LM, Iordache F, Bleotu C, Chifiriuc MC, Lazar V, Paduraru DN, Holban AM: Quorum Sensing molecules produced by Pseudomonas aeruginosa impair attachment and biofilm formation in Candida albicans. Biointerface Research in Applied Chemistry 7:2016-2020, 2017. ISI.

29. Chivu-Economescu M, Dragu DL, Necula LG, Matei L, Enciu AM, Bleotu C, Diaconu CC: Knockdown of KRT17 by siRNA induces antitumoral effects on gastric cancer cells. Gastric Cancer 20 (6): 948-959, 2017. IF= 5.454.

30. Delcaru C, Podgoreanu P, Alexandru I, Popescu N, Marutescu L, Bleotu C, Mogosanu GD, Chifiriuc MC, Gluck M, Lazar V: Antibiotic Resistance and Virulence Phenotypes of Recent Bacterial Strains Isolated from Urinary Tract Infections in Elderly Patients with Prostatic Disease. Pathogens 6, 2017. ISI.

31. Holban AM, Bleotu C, Chifiriuc MC, Lazar V: Phenotypic and Genetic Evaluation of the Influence of Pseudomonas aeruginosa Culture Fractions on the Human Mesenchymal Stem Cells Viability, Apoptotic Pathways and Cytokine Profile. Current Stem Cell Research & Therapy 12:175-180, 2017. IF= 2.684.

32. Marutescu L, Calu L, Chifiriuc MC, Bleotu C, Daniliuc CG, Falcescu D, Kamerzan CM, Badea M, Olar R: Synthesis, Physico-chemical Characterization, Crystal Structure and Influence on Microbial and Tumor Cells of Some Co(II) Complexes with 5,7-Dimethyl-1,2,4-triazolo 1,5-a pyrimidine. Molecules 22, 2017. IF= 2.861.

33. Mitache MM, Gheorghe I, Totea G, Bleotu C, Curutiu C, Cochior D, Rusu E, Chifiriuc MC: Biochemical, Virulence and Resistance Features in Bacterial Strains Recovered from Hospital Surfaces after Decontamination with Quaternary Ammonium Compounds, Triclosan and Iodine Desinfectatnts. Revista De Chimie 68:997-1001, 2017. IF= 1.232.

34. Olar R, Calu L, Badea M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Velescu B, Stoica O, Ionita G, Stanica N, Silvestro L, Dulea C, Uivarosi V: Thermal behaviour of some biologically active species based on complexes with a triazolopyrimidine pharmacophore. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:685-696, 2017. IF= 1.953.

35. Olar R, Vlaicu ID, Chifiriuc MC, Bleotu C, Stanica N, Scaeteanu GV, Silvestro L, Dulea C, Badea M: Thermal behavior of new nickel(II) complexes with unsaturated carboxylates and heterocyclic N-donor ligands. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:731-741, 2017. IF= 1.953.

36. Rada C., Andrei M., Ţieranu C., Ispas A.T., Diaconu C.C., Baciu A., Ulcerative colitis: psychosocial factors involved. Int. J. Med.Res & Health Sci, 6(4): 27-35, 2017. IF 0,517.

37. Rada C., Andrei M., Ţieranu C., Ispas A.T., Diaconu C.C., Crohn's disease – psychosocial factors involved. Case study, Rev. Psih., vol. 63, nr. 1, p. 7–19, 2017.

38. Sandulescu O, Bleotu C, Matei L, Streinu-Cercel A, Oprea M, Dragulescu EC, Chifiriuc MC, Rafila A, Pirici D, Talapan D, Dorobat OM, Negut AC, Otelea D, Berciu I, Ion DA, Codita I, Calistru PI, Streinu-Cercel A: Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. Microbial Pathogenesis 102:45-53, 2017. IF= 2.009.

39. Saviuc C, Ciubuca B, Dinca G, Bleotu C, Drumea V, Chifiriuc MC, Popa M, Pircalabioru GG, Marutescu L, Lazar V: Development and Sequential Analysis of a New Multi-Agent, Anti-Acne Formulation Based on Plant-Derived Antimicrobial and Anti-Inflammatory Compounds. International Journal of Molecular Sciences 18, 2017. IF= 3.226.

40. Tanase CP, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Enciu AM, Necula LG, Preda A, Ismail G, Albulescu R: Prostate cancer proteomics: Current trends and future perspectives for biomarker discovery. Oncotarget 8:18497-18512, 2017. IF= 5.168.

41. Tudose M, Culita DC, Musuc AM, Somacescu S, Ghica C, Chifiriuc MC, Bleotu C: Lipoic acid functionalized SiO2@Ag nanoparticles. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications 79:499-506, 2017. IF= 4.164.

42. Turcu I, Zarafu I, Popa M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Culita D, Ghica C, Ionita P: Lipoic Acid Gold Nanoparticles Functionalized with Organic Compounds as Bioactive Materials. Nanomaterials 7, 2017. IF= 3.553.

43. Zarafu I, Badea M, Ionita G, Ionita P, Paun A, Bucur M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Olar R: Spectral, magnetic, thermal and biological studies on Ca(II) and Cu(II) complexes with a novel crowned Schiff base. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:1511-1521, 2017. IF= 1.953.

44. Denisa L. Dragu, Mihaela Chivu-Economescu, Laura G. Necula, Lilia Matei, Ana Maria Enciu, Coralia Bleotu, Carmen C. Diaconu. siRNA targeting of KRT17 induces antitumoral effect on gastric cancer cells. Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017.

45. Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 Octombrie 2017, București, România.

46. Ana I. Neagu, Denisa Dragu, Coralia Bleotu, Lilia Matei, Carmen C. Diaconu, Simona Ruta, Bone Marrow-Derived Mouse Dendritic Cells – an in vitro Model for the Assessment of mRNA Loaded Nanoparticles. Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti, 30 martie-1 aprilie 2017.

Anexa C

Cărţi (capitole de carte) editate în edituri din ţară/străinătate

1. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

2. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

3. Bleotu C, Matei L, Dragu LD, Grigorescu L, Diaconu CC, Anton G Genetically Engineered Foods Handbook of Food Bioengineering, Volume 6 Chapter 15 - Methods for Plant Genetic Modification, pages 385–401, *(e-pub ahead of print),* ISBN: 9780128115190, Ed. Academic Press, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811519-0.00015-7.

4. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Necula LG, Anton G, Pistol-Tanase C. Capitol: Inflammation and chronic kidney disease: current approaches and recent advances în cartea Chronic Kidney Disease, Ed. InTech (ISI Thomson), ISBN 978-953-51-5463-1, sub tipar.

Anexa D

Articole stiinţifice apărute în reviste de specialitate din străinătate

1. Popescu C. P., Florescu S. A., Lupulescu E., Zaharia M., Tardei G., Lazar M., Ceausu E. si Ruta S. M. – „Neurologic Complications of Influenza B Virus Infection in Adults, Romania". Emerg Infect Dis. 23(4):574-581, doi: 10.3201/eid2304.161317, PubMed PMID: 28322689, Apr. 2017, ISI, FI=6,99.

2. Burlacu R., Umlauf A., Luca A., Gianella S., Radoi R., Ruta S. M., Marcotte T. D., Ene L. si Achim C. L. – „Sex based differences in neurocognitive functioning in HIV infected young adults". AIDS, doi: 10.1097/QAD.0000000000001687. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29112063, 2 Nov 2017, FI=5.003.

3. Preda C. M., Popescu C. P., Baicus C., Voiosu T. A., Manuc M., Pop C. S., Gheorghe L., Sporea I., Trifan A., Tantau M., Tantau A., Ceausu E., Proca D., Constantinescu I., Ruta S. M., Diculescu M. M. si Oproiu A – „Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r +dasabuvir+ ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis". Liver Int. doi: 10.1111/liv.13550. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28816020, 17 Aug. 2017, ISI, FI=4,116.

4. Lixandru Daniela, Alexandru Petruta, Mihai A., Rosca Adelina, Ionescu-Targoviste Constantin, Brasoveanu Lorelei and Begonia Manuel-y-Keenoy - "Decreased Paraoxonase 2 Enzymatic Activity in Monocyte/Macrophages Cells. A Comparative In Vivo and In Vitro Study for Diabetes". Free Radical Research, 1–33. doi:10.1080/10715762.2017.1344983. June 21, 2017, ISI, IF=3.188.

5. Iancu I. V., Anton G., Botezatu A., Huica I., Nastase A., Socolov D. G., Stanescu A. D., Dima S. O. , Bacalbasa N. si Plesa A. – "LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia". J. Cell. Mol. Med. . doi: 10.1111/jcmm.13288. [Epub ahead of print], ISSN: 1582-4934, 2 Aug. 2017, ISI, IF=4,499.

6. Huica I., Iancu I., Botezatu A., Pleşa A., Socolov D., Teleman S. si Anton G. – "Factors associated with the persistence of HPV genital infection in a small cohort of Romanian women". Acta Virol., ISSN: 0001-723X, ISI, IF=1,51, submis.

7. Iancu I., Pitica-Aldea I. M., Matei L., Dragu L. D., Abbas H., Botezatu A., Plesa A., Huica I., Crisan I., Popescu C., Bleotu C., Anton G. – "Some epigenetic mechanisms of aqueous/alcoholic propolis extracts in hpv-infected cells". Tropical Journal of Pharmaceutical Research, ISSN 1596-5996, ISI, IF=0,65, submis.

8. Plesa A., Socolov D., Huica I., Botezatu A., Iancu I. V., Albulescu A., Fudulu A. si Anton G. – "Prevalence of human papillomavirus infection among Romanian women with negative cytology". Epidemiology and infections, ISSN: 0950-2688, ISI, IF=2,075, submis.

9. Badea M, Bucur C, Chifiriuc MC, Bleotu C, Grecu MN, Lazar V, Marinescu D, Olar R: Insight on thermal behaviour of new complexes of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with a bismacrocyclic ligand developed as biologically active species. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:487-497, 2017, IF= 1.953.

10. Bleotu C: Holistic Strategies for Drug Delivery (Part 2). Current Organic Chemistry 21:3-3, 2017, IF= 1.924.

11. 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 21:74-85, 2017, IF= 1.924.

12. Chivu-Economescu M, Dragu DL, Necula LG, Matei L, Enciu AM, Bleotu C, Diaconu CC: Knockdown of KRT17 by siRNA induces antitumoral effects on gastric cancer cells. Gastric Cancer 20 (6): 948-959, 2017, IF= 5.454.

13. Curutiu C, Ditu LM, Iordache F, Bleotu C, Chifiriuc MC, Lazar V, Paduraru DN, Holban AM: Quorum Sensing molecules produced by Pseudomonas aeruginosa impair attachment and biofilm formation in Candida albicans. Biointerface Research in Applied Chemistry 7:2016-2020, 2017. ISI

14. Delcaru C, Podgoreanu P, Alexandru I, Popescu N, Marutescu L, Bleotu C, Mogosanu GD, Chifiriuc MC, Gluck M, Lazar V: Antibiotic Resistance and Virulence Phenotypes of Recent Bacterial Strains Isolated from Urinary Tract Infections in Elderly Patients with Prostatic Disease. Pathogens 6, 2017, ISI.

15. Holban AM, Bleotu C, Chifiriuc MC, Lazar V: Phenotypic and Genetic Evaluation of the Influence of Pseudomonas aeruginosa Culture Fractions on the Human Mesenchymal Stem Cells Viability, Apoptotic Pathways and Cytokine Profile. Current Stem Cell Research & Therapy 12:175-180, 2017, IF= 2.684.

16. Marutescu L, Calu L, Chifiriuc MC, Bleotu C, Daniliuc CG, Falcescu D, Kamerzan CM, Badea M, Olar R: Synthesis, Physico-chemical Characterization, Crystal Structure and Influence on Microbial and Tumor Cells of Some Co(II) Complexes with 5,7-Dimethyl-1,2,4-triazolo 1,5-a pyrimidine. Molecules 22, 2017, IF= 2.861.

17. Ngo A, Koay AZ, 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; 19(10):824-833, IF= 0,952- publicat 2017.

18. Olar R, Calu L, Badea M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Velescu B, Stoica O, Ionita G, Stanica N, Silvestro L, Dulea C, Uivarosi V: Thermal behaviour of some biologically active species based on complexes with a triazolopyrimidine pharmacophore. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:685-696, 2017, IF= 1.953.

19. Olar R, Vlaicu ID, Chifiriuc MC, Bleotu C, Stanica N, Scaeteanu GV, Silvestro L, Dulea C, Badea M: Thermal behavior of new nickel(II) complexes with unsaturated carboxylates and heterocyclic N-donor ligands. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:731-741, 2017, IF= 1.953.

20. Rada C., Andrei M., Ţieranu C., Ispas A.T., Diaconu C.C., Baciu A., Ulcerative colitis: psychosocial factors involved. Int. J. Med.Res & Health Sci, 6(4): 27-35, 2017, IF 0,517.

21. Sandulescu O, Bleotu C, Matei L, Streinu-Cercel A, Oprea M, Dragulescu EC, Chifiriuc MC, Rafila A, Pirici D, Talapan D, Dorobat OM, Negut AC, Otelea D, Berciu I, Ion DA, Codita I, Calistru PI, Streinu-Cercel A: Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. Microbial Pathogenesis 102:45-53, 2017, IF= 2.009.

22. Saviuc C, Ciubuca B, Dinca G, Bleotu C, Drumea V, Chifiriuc MC, Popa M, Pircalabioru GG, Marutescu L, Lazar V: Development and Sequential Analysis of a New Multi-Agent, Anti-Acne Formulation Based on Plant-Derived Antimicrobial and Anti-Inflammatory Compounds. International Journal of Molecular Sciences 18, 2017, IF= 3.226.

23. Tanase CP, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Enciu AM, Necula LG, Preda A, Ismail G, Albulescu R: Prostate cancer proteomics: Current trends and future perspectives for biomarker discovery. Oncotarget 8:18497-18512, 2017, IF= 5.168.

24. Tudose M, Culita DC, Musuc AM, Somacescu S, Ghica C, Chifiriuc MC, Bleotu C: Lipoic acid functionalized SiO2@Ag nanoparticles. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications 79:499-506, 2017, IF= 4.164.

25. Turcu I, Zarafu I, Popa M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Culita D, Ghica C, Ionita P: Lipoic Acid Gold Nanoparticles Functionalized with Organic Compounds as Bioactive Materials. Nanomaterials 7, 2017, IF= 3.553.

26. Zarafu I, Badea M, Ionita G, Ionita P, Paun A, Bucur M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Olar R: Spectral, magnetic, thermal and biological studies on Ca(II) and Cu(II) complexes with a novel crowned Schiff base. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:1511-1521, 2017, IF= 1.953.

Anexa E

Articole stiinţifice 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, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

2. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

Anexa F

Articole stiinţifice în reviste de specialitate din ţară

1. Sultana Camelia, Oprişan Gabriela, Grancea Camelia, Teleman Monica Delia, Oprea Cristiana, Florescu Simin, Dinu Sorin, Ceausu Emanoil si Simona Ruta – „Interferon-gamma Inducible Protein 10 - biomarker for treatment outcome in chronic hepatitis C". Rom Biotechnol Lett, 22 (5) DOI: 10.26327/RBL2017.25, ISSN 1224 – 5984, 2017.

2. Temereanca A., Oprea C., Wertheim J. O., Ianache I., Ceausu E., Cernescu C., Mehta S. R. si Ruta S. – „HIV transmission clusters among injecting drug users in Romania". Rom Biotechnol Lett., 22 (1): 12307-15, 2017, ISI, FI=0.404.

3. Bleotu C., Socolov D., Stănculescu R., Socolov R. si Anton G. – „Methods of investigation of human microbiome in obstetrics and gynecology", Rom. Biotech. Lett., DOI: 10.26327/RBL2017.14, ISI, IF=0,414.

4. Vladoiu S., Botezatu A., Anton G., Manda D., Paun D. L., Oros S., Rosca R. si Dinu Draganescu D. – „The involvement of VDR promoter methylation, CDX-2 VDR polymorphism and vitamin D levels in male infertility", Acta Endo (Buc) 13(3): 294-301, doi: 10.4183/aeb.2017.294, 2017, ISI, IF=0,25.

5. Hotnog C. M., Mihaila M., Puiu L., Botezatu A., Roman V., Bostan M. si Brasoveanu L. I. – „Modulation of the interplay between p53, ICAM-1 and VEGF in drug-treated LoVo colon cancer cells", Romanian Biotech. Lett., https://doi.org/10.26327/RBL 2017.02., 2017, ISI, IF=0,404.

6. Abbas H, Pitică-Aldea IM, Popescu C, Matei L, Dragu D, Economescu M, Alexiu I, Crişan I, Diaconu CC, Bleotu C, Lupuleasa D. The Antiviral/ Virucidal Effects Of Alchoolic And Aqueous Extracts With Propolis From Oradea, Romania. Farmacia (*in press*). IF= 1.348 - revista ISI Romania.

7. Bleotu C, Chifiriuc MC, Mircioaga D, Sandulescu O, Aldea IM, Banu O, Ion D, Diaconu CC, Marinescu F, Lazar V: The influence of nutrient culture media on Escherichia coli adhesion and biofilm formation ability. Romanian Biotechnological Letters 22:12483-12491, 2017. IF= 0,404- revista ISI Romania.

8. Butnariu Lăcrămioara Ionela, Grămescu Mihaela, Caba Lavinia, Pânzaru Monica Cristina*, Braha Elena Emanuela, Popescu Roxana, Popa Setalia, Rusu Cristina, Cardos Georgeta, Zeleniuc Monica, Vasilica Cristina, Diaconu Carmen, Martiniuc Violeta, Plăiaşu Gorduza Eusebiu Vlad. Using of Multiple Chromosomal and Molecular Analyses to Elucidate the Etiology of Plurimalformative Syndromes Rev.

Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2017 – vol. 121, no. 3: 581-593 (PubMED) ISSN 0048-7848 - revista B+ Romania.

9. Diaconu CC, Mambet C, Necula LG, Gurban P, Matei L, Aldea-Pitica IM, Neagu AI, Botezatu A, Bleotu C, Chivu-Economescu M, Roman V, Coriu D, Constantinescu S, Triple Negative Myeloproliferative Neoplasms - Sometimes Driver Mutations Stay Low-Key in Plain Sight, Romanian Biotechnological Letters, doi: doi.org/10.26327/RBL20 17.12 (*e-pub ahead of print*). IF= 0,404 - revista ISI Romania.

10. Dragu DL, Chivu-Economescu M, Bleotu C, Necula LG, Matei L, Stoian M, Diaconu CC. Establishing a mouse disease model for future studies regarding gastric anti-cancer therapies. Romanian Biotechnological Letters, 2017; DOI: 10.26327/RBL2017.21. (*e-pub ahead of print*). IF= 0.404 - revista ISI Romania.

11. Mitache MM, Gheorghe I, Totea G, Bleotu C, Curutiu C, Cochior D, Rusu E, Chifiriuc MC: Biochemical, Virulence and Resistance Features in Bacterial Strains Recovered from Hospital Surfaces after Decontamination with Quaternary Ammonium Compounds, Triclosan and Iodine Desinfectatnts. Revista De Chimie 68:997-1001, 2017. IF= 1.232 - revista ISI Romania.

12. Murarasu D, Puiu L, Aldea Pitica IM, Mambet C, Mihalcea CE, Marincas AM, Cinca S, Brasoveanu L, Diaconu CC. TP53 somatic mutations and LOH profile in colorectal cancer in Romania, Romanian Biotechnological Letters Received for publication, August 17, 2016. Accepted, August 27, 2016. Epub 09.2017, IF= 0,404 - revista ISI Romania.

13. Murarasu D, Liliana Puiu, Corina-Elena Mihalcea, Ioana Madalina Aldea Pitica, Cristina Mambet, Elena Lacramioara Radu, Lilia Matei, Denisa Laura Dragu, Laurentiu Simion, Marian Augustin Marincas, Mihaela Chivu-Economescu, Sabin Cinca, Lorelei Brasoveanu, Coralia Bleotu, Carmen Cristina Diaconu, Characterization of TP53 polymorphisms in the Romania colorectal cancer patients. Romanian Biotechnological Letters. Received for publication, February 22, 2017, Accepted, March 2, 2017. Epub 09.2017, IF= 0,404 - revista ISI Romania.

14. Rada C., Andrei M., Țieranu C., Ispas A.T., Diaconu C.C., Crohn's disease – psychosocial factors involved. Case study, Rev. Psih., vol. 63, nr. 1, p. 7–19, 2017.- revista B+ Romania.

Anexa G

Comunicări stiinţifice la manifestări internaţionale

1. Rosca Adelina, Temereanca Aura, Ene Luminita, Sultana Camelia, Achim Cristian si Ruta Simona – "Altered miR-34a expression in HIV-HBV coinfected patients". International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM), Amsterdam, 17-18 Nov, 2017.

2. Iancu I. V., Botezatu A., Plesa A., Socolov D. si Anton G. – „Long non-coding RNAs expression pattern in cervical oncogenesis". 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", Jerusalem, Israel, abstract in The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl.1), P.3.2-013, pg 222, DOI: 10.1111/febs.14174, 2017, ISI, IF=3.902.

3.Botezatu A., Iancu I. V., Plesa A., Socolov D. si Anton G. – „The effect of hrHPV infection on DNA methylation process during cervical oncogenesis". 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", Jerusalem, Israel, abstract in The FEBS Journal 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-014, pg 222, DOI: 10.1111/febs.14174, 2017, ISI, IF=3.902.

4. Plesa A., Botezatu A., Iancu I. V., Pitica I., Socolov D. si Anton G. – „MOZ/MORF complex components expression levels in HPV-cervical cancer". 42nd FEBS Congress "From molecules to cells and back", Jerusalem, Israel, abstract in The FEBS Journal, 2017, 284 (Suppl. 1), P.3.2-024, pg 225, DOI: 10.1111/febs.14174, 2017, ISI, IF=3.902.

5. Vladoiu S., Botezatu A., Dinu Draganescu D., Manda D., Oros S., Paun D., Rosca R., Badiu C. si Anton G. – „Methylation of the CPG islands from MTHFR promoter in male infertility". 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, abstract în Endocrine Abstracts 49 EP1176 DOI:10.1530/endoabs, 2017.

6. Schipor S., Niculescu A.-M., Botezatu A., Ioachim D., Manda D., Caragheorgheopol A., Picu C., Popa O., Nedelcu I. si Badiu C. – „miRNAs microarray differential profile in papillary thyroid carcinoma". 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, abstract in Endocrine Abstracts 49 EP1216 | DOI:10.1530/endoabs, 2017

7.Vladoiu S., Dinu Draganescu D., Botezatu A., Manda D., Oros S., Rosca R., Anton G., Paun D. si Badiu C. – „Study of CDX-2 VDR gene polymorphisms in male infertility". 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, abstract în Endocrine Abstracts 49 EP1180 | DOI:10.1530/ endoabs.49.EP1180, 2017.

8. Stefan N. Constantinescu, Carmen C. Diaconu, Daniel Coriu, Gabriela Anton, Simona Ruta, C. N. Zaharia, Coralia Bleotu, Lorelei Brasoveanu, Cristiana Tanase, Elena Ionel, Felicia Iordache, Molecular

Profiling of Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia for Designing Early Diagnostic, Prognostic and Treatment Strategies – initiating the project COP A1.1.4, Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal", Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017.

9. CC Diaconu, Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament, Primul Simpozion Translational de Oncologie Personalizata pentru Combaterea Cancerului - Stop Cancer, Bucuresti, 21-23 aprilie 2017.

10. Denisa L. Dragu, Mihaela Chivu-Economescu, Laura G. Necula, Lilia Matei, Ana Maria Enciu, Coralia Bleotu, Carmen C. Diaconu. siRNA targeting of KRT17 induces antitumoral effect on gastric cancer cells. Simpozionul „Acad. Nicolae Cajal" (cu participare internationala), Bucuresti 30 martie-1 aprilie 2017.

11. Matei L, Bleotu C, Dragu LD, Tatibouët A, Hanganu A, Ioniţă P, Limban C, Ghiţă I, Diaconu CC, Zarafu I: The anti-tumoral activity of some new carboxylic acids derivatives. Prezentare orală la al XI-lea Congres National de Citometrie (cu participare internationala) , 19-21 Octombrie 2017, București, România.

12. Zeleniuc Monica, Gurban Petruţa, Dinulescu G, Plăiaşu Vasilica Cristina, Gorduza Eusebiu Vlad, Diaconu Carmen, Ozunu Diana Aurelia, Moţei Gabriela, Popa Setalia, Cardos Georgeta. Evaluation by array-CGH of Romanian patients with developmental disability and congenital anomalies. Prezentare orală. Abstract publicat in Romanian Journal of Rare Diseases suppl 2/2017, revista B+ Romania, Conferinţa Naţională de Genetică Medicală (cu participare internationala) 2017, Craiova, Septembrie 6 – 8, 2017.

13. Denisa Dragu, Ana I. Neagu, Coralia Bleotu, Lilia Matei, Simona Ruta, Carmen C. Diaconu. Flow cytometric characterization of human and murine Dendritic Cells - a necessary step in the development of a rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1. Poster la al XI-lea Congres National de Citometrie, 19-21 octombrie 2017, București.

14. Matei L, Stoica VN, Tatibouët A, Ioniță P, Limban C, Bleotu C, Zarafu I: New hydrazide derivatives with anti-tumour activity. Poster prezentat la Prioritatile Chimiei pentru o Dezvoltare Durabila (PRIOCHEM) - editia 13, 25 - 27 Octombrie 2017, București, România.

15. Popa Codruta, Gheorghe Anca, Dobrete Nicoleta, Serban Catalin , Vasilache Didona, Grigoras Oana, Jardan Cerasela, Diaconu Carmen, Mambet Cristina, Tatic Aurelia. Refractory anaemia with excess of blasts associated with marked thrombocythemia – case report, Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 Octombrie 2017, Bucuresti.

16. Zeleniuc Monica, Gurban Petruţa, Dinulescu G, Plăiaşu Vasilica Cristina, Gorduza Eusebiu Vlad, Diaconu Carmen, Ozunu Diana Aurelia, Moţei Gabriela, Popa Setalia, Cardos Georgeta - Array-CGH study of romanian patients with intellectual disability, developmental delay and malformations. Prezentare poster. European Human Genetics Conference, Copenhaga, Danemarca, Mai 27 – 30, 2017. Abstract in European Journal of Human Genetics, cotata Web of Science IF= 4,349.

17. 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. - Rare genetic alterations involving chromosome 8 – three pediatric cases. Prezentare poster. European Human Genetics Conference, Copenhaga, Danemarca, Mai 27 – 30, 2017. Abstract in European Journal of Human Genetics, cotata Web of Science IF= 4,349.

18. Traian Caramihale, Dan Popescu, Loretta Ichim, A Neural-Network Based Approach for Exudates Evaluation in Retinal Images, The 10th International Symposium on Advanced Topics in Electrical Engineering, ISI, March 23-25, 2017, Bucharest, Romania, pp. 268-273.

19. Loretta Ichim, Dan Popescu, Retinal Image Segmentation Based on Weighted Local Detectors and Confusion Matrix, 40th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP) 05-07 Jul 27-29, Barcelona, Spania, pp. 654-658, 2017.

20. Traian Caramihale, Dan Popescu, Loretta Ichim, Interconnected Neural Networks Based on Voting Scheme and Local Detectors for Retinal Image Analysis and Diagnosis, Springer International Publishing AG 2017, S. Battiato et al. (Eds.): ICIAP 2017 (19th International Conference on Image Analysis and Processing September 11-15, Catania Italy), Part II, LNCS 10485, pp. 753–764, 2017.

21. Loretta Ichim, Dan Popescu, The University–Industry–Government Partnership in Romanian Program Bridge Grant for Increasing the Quality of Research in Technical Higher Education, 10th Annual International Conference on Education, Research and Innovation (ICERI 2017), pp. 5613-5619, Seville, Spain, 2017.

22. Lucia Bubulac, Loretta Ichim, Dan Popescu, Lorin Victor Purcarea, Stefan Cirneanu, Gheorghe Lazar, Ovidiu Popa-Velea**,** Detection and Management of Student Stress in the Learning Process, 10th Annual International Conference on Education, Research and Innovation (ICERI 2017), pp. 6537-6544, Seville, Spain, 2017.

23. Daniel Vasilescu, Dan Popescu, Loretta Ichim, Parallel Computing Algorithms for Efficient Texture Feature Extraction, 14th International Worshop on Advanced Control and Diagnosis, 16-17 November, 2017 (ACD 2017), Bucharest, Romania.

Anexa H

Comunicări ştiinţifice la manifestări naţionale

1. Ruta Simona, Temereanca Aura, Burlacu Ruxandra, Umlauf Anya, Marcotte Thomas, Ene Luminita si Achim Cristian – „Ce factori influenteaza statusul neurocognitiv la pacienti cu infectie HIV de lunga durata?" („What are the risk factors for neurocognitive impairments in HIV-infected patients). Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.
2. Ruta Simona, Popescu Corneliu, Lupulescu E. – „Complicatii neurologice severe ale infectiei cu virus gripal B". Conferinta Natională RoVaccin 2017 – Vaccinarea - urgenta de sanatate publica, Bucuresti, 25 martie 2017.
3. Constantinescu Stefan N., Diaconu Carmen C., Coriu Daniel, Anton Gabriela, Ruta Simona, Zaharia C. N., Bleotu Coralia, Brasoveanu Lorelei, Tanase Cristiana, Ionel Iuliana si Iordache Felicia – „Stabilirea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative si al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic si tratament" – lansarea proiectului POC A 1.1.4. („Molecular profiling of myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia for designing early diagnostic, prognostic and treatment strategies" – initiating the project COP A1.1.4). Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.
4. Ruta Simona – „Stefan S Nicolau, fondatorul scolii romanesti de virusologie". A X-a Conferinta Natională de Microbiologie si Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017.
5. Ruta Simona – „Noi tinte terapeutice in infectia cu virusul hepatitei B". A X-a Conferinta Natională de Microbiologie si Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017; rezumat publicat în revista Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia**,** p 72, ISSN: 1220-3696, 2017.
6. Sultana Camelia, Bleotu Coralia, Rosca Adelina, Dita Claudia, Grancea Camelia si Ruta Simona – "Evaluarea activitatii antivirale a HLP1–9, un peptid derivat de lactoferina umana". Poster 19 A X-a Conferinta Natională de Microbiologie si Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017; rezumat publicat în revista Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia**,** p 72, ISSN: 1220-3696, 2017
7. Popescu Corneliu Petru, Ceausu Emanoil, Lupulescu Emilia si Ruta Simona – **"**Influenza viruses and central nervous system". Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.
8. Iacob Diana si Ruta Simona – „Liver fibrosis progression in treatment experienced patients with HIVand HIV-HCV coinfection". Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie

2017.

9. Rosca Adelina, Anton Gabriela, Iancu Iulia V., Botezatu Anca si Ruta Simona – „DNA methylation correlates with neurocognitive status in HIV individuals". Oral Presentation Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

10. Rosca Adelina, Ene Luminita, Temereanca Aura, Dita Claudia, Achim Cristian si Ruta Simona - „Epigenetic markers associate with HIV induced neurocognitive impairment". Oral presentation Congresul Universitatii de Medicina si Farmacie Carol Davila, Bucuresti, 29-31 mai.

11. Neagu Ana, Dragu Denisa, Bleotu Coralia, Matei Lilia, Diaconu Carmen Cristina si Ruta Simona – „Bone marrow derived mouse dendritic cells - an in vitro model for the assessment of mRNA loaded nanoparticles" („Celule dendritice murine derivate din maduva osoasa hematogena- model experimental pentru evaluarea nanoparticuleleor incarcate cu ARNm). Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

12. Cristescu Carmen, Grancea Camelia, Rosca Adelina, Ene Luminita si Ruta Simona - „Comparative study on cytomegalovirus seroprevalence in positive HIV adult population versus negative HIV adult population in Romania". Poster Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

13. Dragu Denisa, Neagu Ana I., Bleotu Coralia, Matei Lilia, Ruta Simona si Diaconu Carmen C. - „Flow cytometric characterization of human and murine Dendritic Cells - a necessary step in the development of a rationally designed therapeutic vaccine against HIV-1" („Caracterizarea prin citometrie in flux a celulelor dendritice umane si murine - un pas necesar in designul rational al unui vaccin terapetic anti HIV-1"). Al XI-lea Congres National de Citometrie, Bucuresti, 19-21 octombrie 2017.

14. Cristescu Carmen si Ruta Simona – „Seroprevalenta infectiei cu citomegalovirus in Romania". Poster Academician Nicolae Cajal Symposium, Bucuresti, 20 martie-1 aprilie 2017.

15. Sultana Camelia - Sesiune de orientare profesionala. De ce Virusologia? A Xa Editie a Zilelor Educatiei medicale, Bucuresti , 20 martie-1 aprilie 2017.

16.Huica I., Anton G., Plesa A., Iancu I. V., Botezatu A. si Anton M. – „Molecule circulante asociate procesului inflamator în patologia cardiovasculară". A 47-A Conferinta Anuala de Imunologie cu participare internationala, Bucuresti, Romania, volum de rezumate, P7, pg. 15, ISBN 978-606-8003-71-9. 2017.

17. Botezatu A., Iancu I. V., Huica I., Plesa A. si Anton G. – „Epigenomic approaches in cancer pathology". The 10th National Pathology Symposium, cu participare internationala, Bucuresti, 23-25 noiembrie 2017.

18. Hotnog C. M., Mihaila M., Botezatu A., Iancu I., Puiu L., Roman V., Bostan M. si Brasoveanu L. I. – „Compusii bioactivi moduleaza diferit moleculele asociate apoptozei si adeziunii celulare în linia celulara de adenocarcinom mamar MCF-7". A 47-a Conferinta Anuala de Imunologie cu participare internationala, volum rezumate pg. 79-80, 153-154, Bucuresti, 4-6 oct. 2017.

Anexa I

Rapoarte de interes public, preprinturi apărute în ţară, rapoarte de specialitate publicate pe Internet

1. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sinteză, pg 323 - 349; 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, L.L. Albu, M. Stoian, A.V. Sima, I. Ghizdeanu, C.C. Diaconu, S. Ruta, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017.

2. Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani, Sumar Executiv, pg 61 - 63; 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, L.L. Albu, M. Stoian, I. Ghizdeanu, S. N. Constantinescu, S. Ruta, C.C. Diaconu, G. Anton, C. Tomescu, A. Mihăilescu, 2017

Anexa J

Articole citate în publicații apărute în 2017 (nr. citări)

1. Tsai T. F., Popovici F,. Cernescu C., Campbell G. L., Nedelcu N. I., Laurentia V., Spantulescu L., Chitu V., Ruta S., Tardei G., ...More – "West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania" (9 citari).
2. Rosca A., Anton G., Botezatu A., Temereanca A., Ene L., Achim C. ana Ruta S. – "miR-29a associates with viro-immunological markers of HIV infection in treatment experienced patients" (4 citari).
3. Tardei G., Ruta S., Chitu V., Rossi C., Tsai T. F., Cernescu C. – "Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile virus infection" (3 citari).
4. Ruta S. and Cernescu C. – "Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes" (3 citari)
5. Vagu C., Sultana C., Ruta S. – "Serum Iron Markers in Patients With Chronic Hepatitis C Infection" (2 citari)
6. Temereanca A., Ene L., Mehta S., Manolescu L., Duiculescu D. and Ruta S. – "Transmitted HIV drug resistance in treatment-naive Romanian patients" (2citari)
7. Oprea C., Ceausu E. and Ruta S. – "Ongoing outbreak of multiple blood-borne infections in injecting drug users in Romania" (o citare).
8. Florian P. E., Rouille Y., Ruta, S., Nichita N. and Roseanu A. – "Recent advances in human viruses imaging studies" (o citare).
9. Sultana C, Vagu C., Temereanca A., Grancea C., Slobozeanu J. and Ruta S. – "Hepatitis C virus genotypes in injecting drug users from Romania" (o citare).
10. Ianache I., Calistru P., Tardei G., Ruta S. and Oprea C. – "Late presentation in HIV-infected injecting drug users - a huge challenge for the Romanian health-care system" (o citare).
11. Ruta S., Sultana C., Oprea C., Vagu C., Ceausu E., Cernescu C. – "HCV non-1b genotypes in injecting drug users from Romania". Journal of Infection in Developing Countries, Volume: 10, Issue: 5, Pages: 523-527, Published: May 2016 (o citare).
12. Bleotu C., Chifiriuc M. C., Pircalabioru G. Bertesteanu S. V. G., Grigore R., Ruta S. M.and Lazar V. – "Significance of serum antibodies against HSP 60 and HSP 70 for the diagnostic of infectious diseases" (o citare).

13. Chivu Mihaela, Nastasia Serban, Sultana Camelia et al. – "Optimizing donor selection in order to establish a cord blood banking facility: maternal and obstetric factors impact". Central European Journal of Medicine, Volume: 2, Issue: 2, Pages: 180-189, Published: Jun. 2007 (o citare).

14. Botezatu A., Socolov R., Socolov D., Iancu I. V. and Anton G. – "Methylation pattern of methylene tetrahydrofolate reductase and small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N promoters in oligoasthenospermia: a case-control study". Reproductive biomedicine online, 28(2):225-31. 2014, IF=3,249 (4 citari).

15. Botezatu A., Goia-Rusanu C. D., Iancu I. V., Huica I., Plesa A., Socolov D., Ungureanu C. and Anton G. – "Quantitative analysis of the relationship between microRNA‑124a, -34b and -203 gene methylation and cervical oncogenesis". Molecular Medicine Reports, Volume 4 Number 1:121-128, Doi: 10.3892/mmr.2010.394. ISSN: 1791-2997. January-February 2011, IF 1.554 (o citare).

16. Iancu I. V., Botezatu A., Goia-Rusanu C. D., Stănescu A., Huica I., Nistor E., Anton G. and Plesa A. – „TGF-beta signalling pathway factors in HPV-induced cervical lesions". Roum. Arch. Microbiol Immunol., 69(3):113-8. ISSN: 1222-3891,2010 (o citare).

17. Botezatu A., Socolov D., Iancu I. V., Huica I., Plesa A., Ungureanu C. and Anton G. - „Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and promoter methylation in cervical oncogenic lesions and cancer". J. Cell. Mol. Med., 17(4):543-9. doi: 10.1111/ jcmm. 12032, ISSN: 1582-4934, 2013, IF=4.014 (o citare).

18. Goia C. D., Iancu I. V., Socolov D., Botezatu A., Lazaroiu A. M., Huica I., Plesa A. and Anton G. – „The expression of cell cycle regulators in HPV - induced cervical carcinogenesis". Romanian Biotechnological Letters, Vol. 15, No. 4, 2010 (o citare).

19. Plesa A., Anton G., Iancu I. V., Diaconu C. C., Huica I., Stanescu A. D., Socolov D., Nistor E., Popa E., Stoian M. and Botezatu A. – „Molecular variants of human papilloma virus 16 E2, E4, E5, E6 and E7 genes associated with cervical neoplasia in Romanian patients". Arch Virol, 159(12):3305–3320, 2014 (2 citari).

20. Botezatu A., Goia-Rusanu C. D., Stanescu A. D., Iancu I. V., Popa E., Nistor E., Huica I., Anton G. and Plesa A – "WWP1, TGF β and KLF5 gene expression levels as new possible factors involved in cervical oncogenesis". Revista Română de Medicină de Laborator, Vol. 19, Nr. 1/4, Martie 2011 (o citare).

21. Botezatu A., Puiu M., Cucu N., Diaconu C. C., Badiu C., Arsene C., Iancu I. V., Plesa A. and Anton G. – "Comparative molecular approaches in Prader-Willi syndrome diagnosis". Gene, 10, 575(2 Pt 1):353-8. doi: 10.1016/j.gene.2015.08.058., 2016 (o citare).

22. Anton G., Peltecu G., Socolov D., Cornitescu F., Bleotu C., Sgarbură Z., Teleman S., Iliescu D., Botezatu A., Goia C. D., Huica I. and Anton A. C. – "Type-specific human papillomavirus detection in cervical smears in Romania". APMIS, 119(1):1–9, 2011 (3 citari).

23. Miron N., Socolov D., Mares M., Anton G., Nastase V., Moraru R., Virag K., Anghelache Lupascu I.and Deak J. – "Bacteriological agents which play a role in the development of infertility". Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, DOI: 10.1556/AMicr.60.2013.1.5, 2013 (2 citari).

24. Mihai S., Codrici E., Popescu I. D., Enciu A. M., Rusu E., Zilisteanu D., Albulescu R., Anton G. and Tanase C. – "Proteomic Biomarkers Panel: New Insights in Chronic Kidney Disease", Dis. Markers DOI: 10.1155/2016/3185232, ISI, 2016, IF=2.137 (2 citari).

25. Huica I., Botezatu A., Iancu I. V., Lupeanu E., Anton M., Goia C. D. and Anton G. – "Genetic and epigenetic aspects in cardio-vascular disease and ageing". Romanian Biotechnological Letters, 16(5):6489, 2011 (o citare).

26. Antipa C., Bleotu C., Grancea C., Rosu A. O., Anton G.and Ruta S. – "Viral serological and molecular data on possible involvement of herpes viruses in periodontal disease". Singapore Dent. J. 37:15-19. doi: 10.1016/j.sdj.2016.10.002, 2016 (o citare).

27. Rosca A., Anton G., Botezatu A., Temereanca A., Ene L., Achim C. and Ruta S. – "miR-29a associates with viro-immunological markers of HIV infection in treatment experienced patients". J. Med. Virol. 88 (12):2132-2137. doi: 10.1002/jmv.24586, 2016 (o citare).

28. Iancu I. V., Botezatu A., Plesa A., Huica I., Socolov D. and Anton G. – "Histone lysine demethylases as epigenetic modifiers in HPV-induced cervical neoplasia". Rom Biotech Lett, 20 (2), 10236-10244, 2015 (o citare).

29. Botezatu A., Bleotu C., Nastase A., Anton G., Bacalbasa N., Duda D., Dima S. O. and Popescu I. – "Epigenetic Silencing of GNMT Gene in Pancreatic Adenocarcinoma". Cancer Genomics & Proteomics, 12 (1), 21-30, 2015 (2 citari).

30. Ungureanu C., Socolov D., Anton G., Mihailovici M. S. and Teleman S. – "Immunocytochemical expression of p16(INK4a) and HPV L1 capsid proteins as predictive markers of the cervical lesions progression risk", Rom J. Morhol&Embriol, 51 (3), 497-503, 2019 (1 citare).

31. Choong M. L., Pecquet C., Pendharkar V., Diaconu C. C., Yong J. W. Y., Tai S. J., Wang S. F., Defour J.-P., Sangthongpitag K., Villeval J.-L., Vainchenker W., Constantinescu S. N. and Lee M. A. – "Combination treatment for myeloproliferative neoplasms using JAK and pan-class I PI3K inhibitors". Journal of Cellular and Molecular Medicine 17:1397-1409, ISSN: 1582-4934, 2013, IF=4,014 (4 citari).

32. 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 (20): 4625-4635, 2012, ISSN: 1528-0020 , IF= 10,452, (1 citare).

33. 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-Pojskic L, Oruc L, Rivas F, Mayoral F, Chuchalin A, Babadjanova G, Tiganov AS, Pantelejeva G, Abramova LI, Grigoroiu-Serbanescu M, Diaconu CC, Czerski PM, Hauser J, Zimmer A, Lathrop M, Schulze TG, Wienker TF, Schumacher J, Maier W, Propping P, Rietschel M, Noethen 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, (16 citari).

34. 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 Research 230:964-967, 2015, (3 citari).

35. Vassos E, Steinberg S, Cichon S, Breen G, Sigurdsson E, Andreassen OA, Djurovic S, Morken G, Grigoroiu-Serbanescu M, Diaconu CC, Czerski PM, Hauser J, Babadjanova G, Abramova LI, Muhleisen TW, Nothen 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, Kiemeney 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(8): 645-650, 2012, (3 citari).

36. 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., IF= 13.077, (21

citari).

37. 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, (8 citari).

38. 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, (5 citari).

39. 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; 57(104): 1453-1464, 2010 (ISSN: 0172-6390). IF 0.677 – 2 citari.

40. Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, 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, (6 citari).

41. LP Lefter, S Dima, M Sunamura, T Furukawa, Y Sato, M Abe, M Chivu, I Popescu, A Horii, 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).

42. 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, 39(6):561-569, 2008. (ISSN 1567-2379), IF=1.202, (4 citari).

43. Chivu, M., Diaconu, C. C., Brasoveanu, L., Alexiu, I., Bleotu, C., Banceanu, G., Miscalencu, D. and Cernescu, C., Ex vivodifferentiation of umbilical cord blood progenitor cells in the presence of placental conditioned medium. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2002, 6: 609–620. ISSN: 1582-1838. IF= 4.237 – 1 citare.

44. Mutiu, A., Alexiu, I., Chivu, M., Petica, M., Anton, G., Bleotu, C., Diaconu, C., Popescu, C., Jucu, V. and Cernescu, C. Detection of human papillomavirus gene sequences in cell lines derived from laryngeal tumors. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2001, 5(1), 49-59. ISSN: 1582-1838. IF= 4.237 – 1 citare.

45. Sîrbu-Boeţi MP, Chivu M, Pâslaru LL, Efrimescu C, Herlea V, Pecheanu C, Moldovan L, Dragomir L, Bleotu C, Ciucur E, Vidulescu C, Vasilescu M, Boicea A, Mănoiu S, Ionescu MI, Popescu I.

Transplantation of mesenchymal stem cells cultured on biomatrix support induces repairing of digestive tract defects, in animal model. Chirurgia (Bucur), 2009, 104(1):55-65. ISSN: 1221-9118 – 1 citare.

46. Chivu-Economescu M, Rubach M. Hematopoietic stem cells therapies. Curr Stem Cell Res Ther. 2017, 12(2):124-133. ISSN: 1574-888X. IF= 2.684 – 1 citare.

47. 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, IF= 2,272 - 7 citari.

48. 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 – 13 citari.

49. 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 – 6 citari.

50. Necula LG, Mambet C, Albulescu R, Diaconu CC: Epigenetics in gastric carcinogenesis: TET genes as important players. J Immunoassay Immunochem 36:445-455, 2015 – 2 citari.

51. 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 - 1 citare.

52. 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.

53. Tanase CP, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Enciu AM, Necula LG, Preda A, Ismail G, Albulescu R: Prostate cancer proteomics: Current trends and future perspectives for biomarker discovery. Oncotarget 8:18497-18512, 2017 - 2 citari.

54. 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. 26;7(9):1185-201, 2015 - 34 citari.

55. Săndulescu O, Bleotu C, Matei L, Streinu-Cercel A, Oprea M, Drăgulescu EC, Chifiriuc MC, Rafila A, Pirici D, Tălăpan D: Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. Microbial pathogenesis 102:45-53, 2017 – 1 citare.

56. 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 – 5 citari.

57. 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 – 2 citari.

58. Sonmez M, Ficai D, Stan A, Bleotu C, Matei L, Ficai A, Andronescu E: Synthesis and characterization of hybrid PVA/Al 2 O 3 thin film. Materials Letters 74:132-136, 2012 – 4 citari.

59. Mambet C, Matei L, Necula LG, Diaconu CC: A link between the driver mutations and dysregulated apoptosis in BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. Journal of Immunoassay and Immunochemistry 37:331-345, 2016 – 1 citare.

60. 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 – 4 citari.

61. Olar R, Badea M, Marinescu D, Chifiriuc CM, 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 – 4 citari.

62. Beuran M, Negoi I, Paun S, Ion AD, Bleotu C, Negoi RI, Hostiuc S: The epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer: A systematic review. Pancreatology 15:217-225, 2015 – 16 citari.

63. Limban C, Chifiriuc MCB, Missir AV, Chirita IC, Bleotu C: Antimicrobial activity of some new thioureides derived from 2-(4-chlorophenoxymethyl) benzoic acid. Molecules 13:567-580, 2008 – 3 citari.

64. Grumezescu V, Socol G, Grumezescu AM, Holban AM, Ficai 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 – 3 citari.

65. Grumezescu AM, Gestal MC, Holban AM, Grumezescu V, Vasile BS, Mogoanta L, Iordache F, Bleotu C, Mogosanu GD: Biocompatible Fe3O4 Increases the Efficacy of Amoxicillin Delivery against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. Molecules 19:5013-5027, 2014 – 3 citari.

66. Olar R, Badea M, Marinescu D, Chifiriuc MC, Bleotu C, Grecu MN, Iorgulescu EE, Lazar V: N,N-dimethylbiguanide complexes displaying low cytotoxicity as potential large spectrum antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry 45:3027-3034, 2010 – 2 citari.

67. 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 – 2 citari.

68. Holban AM, 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 – 2 citari.

69. Holban AM, 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 – 2 citari.

70. 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 – 1 citare.

71. 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 MgF2 or MgO for implants functionalization. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications 59:863-874, 2016 – 5 citari.

72. Grumezescu AM, Ghitulica CD, Voicu G, Huang KS, Yang CH, Ficai 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.

73. 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.

74. Ditu LM, Chifiriuc MC, Bezirtzoglou E, Voltsi C, Bleotu C, Pelinescu D, Mihaescu G, Lazar V: Modulation of virulence and antibiotic susceptibility of enteropathogenic Escherichia coli strains by Enterococcus faecium probiotic strain culture fractions. Anaerobe 17:448-451, 2011 – 2 citari.

75. Calu L, Badea M, Chifiriuc MC, Bleotu C, David GI, 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 – 5 citari.

76. Anton G, Peltecu G, Socolov D, Cornitescu F, Bleotu C, Sgarbura Z, Teleman S, Iliescu D, Botezatu A, Goia CD, Huica I, Anton AC: Type-specific human papillomavirus detection in cervical smears in Romania. Apmis 119:1-9, 2011 – 4 citari.

77. 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.

78. Voicu G, Andronescu E, Grumezescu AM, Huang KS, Ficai A, Yang CH, Bleotu C, Chifiriuc MC: Antitumor Activity of Magnetite Nanoparticles: Influence of Hydrocarbonated Chain of Saturated Aliphatic Monocarboxylic Acids. Current Organic Chemistry 17:831-840, 2013– 1 citare.

79. 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.

80. Anghel I, Chifiriuc MC, Mitache M, Marutescu L, Anghel AG, Popa M, Pelinescu D, Bleotu C, Lazar V: PHENOTYPIC AND GENOTYPIC ASSESSMENT OF VIRULENCE FACTORS IN BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCI ISOLATED FROM KINDERGARTEN INFANTILE POPULATION, WITH OR WITHOUT CLINICAL SYMPTOMS, INCLUDING SCARLET FEVER. Farmacia 60:21-31, 2012 -3 citari.

81. Ionescu B, Ionescu D, Gheorghe I, Mihaescu G, Bleotu C, Sakizlian M, Banu O: Staphylococcus aureus virulence phenotypes among Romanian population. Biointerface Research in Applied Chemistry 5:945-948, 2015 – 1 citare.

82. Ficai D, Sonmez M, Albu MG, Mihaiescu DE, Ficai A, Bleotu C: Antitumoral materials with regenerative function obtained using a layer-by-layer technique. Drug Design Development and Therapy 9:1269-1279, 2015 – 2 citari.

83. 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.

84. Zarnescu O, Brehar FM, Bleotu C, Gorgan RM: Co-localization of PCNA, VCAM-1 and caspase-3 with nestin in xenografts derived from human anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme tumor spheres. Micron 42:793-800, 2011 - 2 citari.

85. 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 - 1 citare.

86. Gingasu D, Mindru I, Mocioiu OC, Preda S, Stanica N, Patron L, Ianculescu A, Oprea O, Nita S, Paraschiv I, Popa M, Saviuc C, Bleotu C, Chifiriuc MC: Synthesis of nanocrystalline cobalt ferrite through soft chemistry methods: A green chemistry approach using sesame seed extract. Materials

Chemistry and Physics 182:219-230, 2016 – 2 citari.

87. 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. International Journal of Pharmaceutics 510:532-542, 2016 – 3 citari.

88. Yipel M, Ghica MV, Kaya MGA, Spoiala A, Radulescu M, Ficai D, Ficai A, Bleotu C, Cornelia N: Multifunctional Materials for Cancer Therapy: From Antitumoral Agents to Innovative Administration. Current Organic Chemistry 20:2934-2948, 2016 – 3 citari.

89. 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 Infectious Diseases 16:7, 2016 – 3 citari.

90. Ionescu B, Ionescu D, Gheorghe I, Curutiu C, Banu O, Bleotu C, Mihaescu G, Lazar V, Grigore R, Bezirtzoglou E, Bertesteanu S: Virulence patterns of Staphylococcus aureus hospital strains isolated in Bucharest, Romania. Romanian Biotechnological Letters 20:10536-10546, 2015 – 1 citare.

91. Bolocan A, Mihaiescu DE, Andronescu E, Voicu G, Grumezescu AM, Ficai A, Vasile BS, Bleotu C, Chifiriuc MC, Pop CS: Biocompatible hydrodispersible magnetite nanoparticles used as antibiotic drug carriers. Romanian Journal of Morphology and Embryology 56: 365-370, 2015 – 1 citare.

92. 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 – 1 citare.

93. Botezatu A, Bleotu C, Nastase A, Anton G, Bacalbasa N, Duda D, Dima SO, Popescu I: Epigenetic Silencing of GNMT Gene in Pancreatic Adenocarcinoma. Cancer Genomics & Proteomics 12:21-30, 2015 -– 1 citare.

94. 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 – 1 citare.

95. Bucur C, Badea M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Iorgulescu EE, Badea IA, Grecu MN, Lazar V, Patriciu OI, Marinescu D, Olar R: Studies on thermal, spectral, magnetic and biological properties of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a bismacrocyclic ligand bearing an aromatic linker. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 115:2179-2189, 2014 – 2 citari.

96. Badea M, Iosub E, Chifiriuc CM, Marutescu L, Iorgulescu EE, Lazar V, Marinescu D, Bleotu C, Olar R: Thermal, spectral, electrochemical and biologic characterization of new Pd(II) complexes with ligands bearing biguanide moieties. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 111:1753-1761, 2013 – 1 citare.

97. Zarafu I, Badea M, Ionita G, Ionita P, Paun A, Bucur M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Olar R: Spectral, magnetic, thermal and biological studies on Ca(II) and Cu(II) complexes with a novel crowned Schiff base. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:1511-1521, 2017 - 1 citare.

98. Olteanu AA, Arama CC, Bleotu C, Lupuleasa D, Monciu CM: INVESTIGATION OF CYCLODEXTRIN BASED NANOSPONGES COMPLEXES WITH ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME INHIBITORS (ENALAPRIL, CAPTOPRIL, CILAZAPRIL). Farmacia 63:492-503, 2015 – 1 citare.

99. Olar R, Vlaicu ID, Chifiriuc MC, Bleotu C, Stanica N, Scaeteanu GV, Silvestro L, Dulea C, Badea M: Thermal behavior of new nickel(II) complexes with unsaturated carboxylates and heterocyclic N-donor ligands. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 127:731-741, 2017 – 1 citare.

100. Chivu M, Nastasia S, Sultana C, Bleotu C, Alexiu I, Hudita D: Optimizing donor selection in order to establish a cord blood banking facility: maternal and obstetric factors impact. Central European Journal of Medicine 2:180-189, 2007 - – 1 citare.

101. Marinescu G, Culita DC, Patron L, Stanica N, Nita S, Musuc AM, Bleotu C, Popa M, Kamerzan C, Chifiriuc MC: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF THE ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF TWO NOVEL COMPLEXES OF Gd(III) WITH PIROXICAM AND MELOXICAM. Revue Roumaine De Chimie 61:779-786, 2016 - 1 citare.

102. Croitoru CD, Mihaiescu DE, Chifiriuc MC, Bolocan A, Bleotu C, Grumezescu AM, Saviuc CM, Lazar V, Curutiu C: Efficiency of gentamicin loaded in bacterial polysaccharides microcapsules against intracellular Gram-positive and Gram-negative invasive pathogens. Romanian Journal of Morphology and Embryology 56: 1417-1421, 2015 – 1 citare.

103. Bleotu C, Chifiriuc MC, Pircalabioru G, Bertesteanu SVG, Grigore R, Ruta SM, Lazar V: Significance of serum antibodies against HSP 60 and HSP 70 for the diagnostic of infectious diseases. Virulence 5:828-831, 2014 – 1 citare.

104. Badea M, Patrascu F, Korosec RC, Bukovec P, Raita M, Chifiriuc MC, Marutescu L, Bleotu C, Velescu B, Marinescu D, Uivarosi V, Olar R: Thermal, spectral, magnetic and biologic characterization of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with a hexaazamacrocyclic ligand bearing ketopyridine moieties. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 118:1183-1193, 2014 – 1 citare.

105. Bumbacea D, Lungu R, Pele I, Neagu A, Alexiu I, Ecomomescu MC, Bumbacea S, Diaconu CC (2011) New immunodiagnostic tests for latent and active tuberculosis. Rom J Lab Med 19(3/4):267–278 - 1 citare.

Anexa K

Cooperări ştiinţifice naţionale şi internaţionale, inclusiv în cadrul proiectelor, vizitatori din străinătate

1. PNIII - Cooperare Europeana si Internationala –ERA NET 4/2016- Designul rational al unui vaccin terapetic 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. PN-III-P2-2.1 /PED nr. 150/3.01.2017 "Peptide derivate din Lactoferina umana cu activitate antivirala de spectru larg" (ianuarie 2017- iunie 2018) PEPTIVIR.

3. Prof. Stefan N. Constantinescu de la Université catholique de Louvain, Ludwig Institute for Cancer Research, și Fonds National de la Recherche Scientifique Belgium (FNRS), in cadrul proiectul POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P_37_798, ce se desfășoara în perioada: 26.10.2016 – 26. 10.2020 sub conducerea domniei sale în calitate de coordonator străin.

4. Cooperare in cadrul retelei COST Actiunea CA16113 - CliniMark: "good biomarker practice" to increase the number of clinically validated biomarkers (ClinMARK), alaturi de alte centre de cercetare din EU si coordonata de Dr. Theo M. Luider din Olanda.

5. Cooperare pentru submiterea unei propuneri de proiect H2020 intr-un parteneriat international condus de Dr. Francesca Incardona, Informapro, Roma, Italia (H2020 – Putting Open Science into action - SwafS-10-2017; ID 788344; acronim: ABL-Action).

6. Burse internationale:

6.1. dr. Aura Temereanca - Bursa Erasmus+ mobility project, Staff mobility for training between Programme Countries 31/07/2017 - 11/08/2017, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, Belgia.

6.2. dr. Aura Temereanca - Bursa -16th European AIDS Conference, Milan, Italy, October 25-27, 2017 organised by European AIDS Clinical Society (EACS.

6.3. dr. Adelina Rosca- Bursa nationla UEFISCDI pentru participare la International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM), 17-18 Nov, 2017, Amsterdam.

Vizitatori din strainatate

- 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 2017, proiectul POC-A1-A1.1.4-E-2015, ID: P_37_798, se desfășoara în perioada: 26.10.2016 – 26. 10.2020 sub conducerea domniei sale în calitate de coordonator străin.

- Prof. Sarah Ferber, Cordonatorul Endocrine Research Unit, Sheba Academic Medical Center, Israel, vizita de lucru pentru discutarea unor potentiale colaborari in scopul investigarii diferentierii celulelor pancreatice si hepatice, 15 noiembrie 2017.

- Dr. Mohammad Intakhab Alam, PhD in Virology, University of Koeln, Germania a sustinut lucrarea: *Latest Antiviral Research Strategies to Overcome Current Antiviral Drug Failure to Control Influenza and HCV* in Institutul de Virusologie Stefan S. Nicolau, 31 Ianuarie 2017.

Anexa L

Manifestări ştiinţifice internaţionale/naționale organizate în 2017 de institut

1. A XIIa ediție Simpozion cu participare internationala Academician Nicolae Cajal, co-organizator, București, 30 martie –1 aprilie 2017.

2. Seminar organizat în parteneriat cu Bio-Rad, cu tema „ddPCR", cu participarea Dr. Ayca Ulgen, Bio-Rad Scientific Support, Central Eastern Europe, 17 octombrie 2017.

3. Workshop „Algoritm bazat pe analiza complexă a profilului genomic pentru pacienţii cu anormalităţi congenitale şi de dezvoltare" IVN, Bucuresti, 22.08.2017.

4. Prof.dr. Simona Ruta a facut parte din comitetul stiintific al A X-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie, Bucuresti, 2-4 nov 2017.

5. Prof.dr. Simona Ruta si dr. Camelia Sultana au facut parte din Comitetul de organizare A XXIa Editie a Congresul National pentru Studenti si Tineri Medici - Comisiile de evaluare a lucrarilor orale si postere in domeniul Stiinte Fundamentale, 6-9 dec 2017.

Anexa M

Conducere de doctorate, activități în teme de doctorat și post doc

Activitate formare de tineri cercetători

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

Medicină

Acad. Victor Voicu

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

CSI dr. Mihai Stoian

Prof. dr. Simona Ruţă

CSI dr. Gabriela Anton

CSI dr. Lorelei Irina Braşoveanu

Medicină veterinară

Acad. Nicolae Manolescu

B. Doctoranzi admisi in 2017: Stan I. Liviu la Acad. Victor Voicu, Suciu I. Ioana la Prof. dr. Simona Ruţă, Dinica-Stan C. Corina-Ana-Maria, Hotoboc E. Irina Elisaveta la Dr. CSI Gabriela Anton.

C. Teze de doctorat sustinute in anul 2017

C1. Dezvoltarea unei strategii de terapie moleculară țintită în cancerul gastric, doctorand Dragu Laura Denisa. Conducător științific Dr. Mihai Stoian, C.S. I**.**

Tumorigeneza gastrică este un proces complex, care se desfășoară în mai multe etape care au fost asociate cu o serie de alterări genetice și epigenetice. Primele abordări în dezvoltarea terapiei oncologice personalizate sunt legate de identificarea modificărilor genetice și moleculare responsabile de transformarea malignă.

În acest context, lucrarea a avut ca obiectiv principal dezvoltarea unei strategii de terapie moleculară țintită în cancerul gastric care are la bază mecanismul de interferență ARN. În vederea realizării acestui scop am urmărit îndeplinirea următoarelor obiective:

1. Identificarea unor gene cu profil de expresie alterat în cancerul gastric și selectarea unei gene care ar putea constitui țintă terapeutică. Din panelul de gene selectat, in urma experimentelor de microarray,

KRT17 a fost luată în considerare pentru studii ulterioare de inhibare a expresiei cu ajutorul tehnologiei siARN. Această genă are un nivel de expresie de 95.67 ori mai ridicat față de normal, creștere care se accentuează odată cu progresia tumorală, fiind de 5,66 ori mai mare în tumorile avansate față de cele incipiente.

2. Inhibarea specifică a expresiei genei candidat cu ajutorul tehnologiei siARN.

Aplicarea mecanismului de interferență a ARN în terapie este extrem de promițătoare datorită modului eficient și specific prin care este indusă silențierea genelor, fapt susținut de numeroase studii desfășurate *in vitro* și *in vivo*.

3. Analiza efectelor induse de terapia moleculară asupra functionalității celulelor tumorale gastrice *in vitro* și *in vivo*.

Utilizarea KRT17 ca țintă moleculară în dezvoltarea unei noi terapii țintite în cancerul gastric este condiționată de stabilirea rolului pe care KRT17 îl are în carcinogeneza gastrică. În acest scop a fost studiată implicarea KRT17 în procese celulare deosebit de importante, precum: proliferare celulară, migrare, invazie, semnalizare, dar și implicarea sa în tumorigeneza gastrică, prin dezvoltarea unui model murin.

Tratamentul cu KRT17 siARN efectuat *in vitro*, pe celulele apaținând a două linii celulare gatrice AGS și NCI-N87, a determinat o scădere a capacității de proliferare a celulelor tumorale și a redus motilitatea și capacitatea de invazie a celulelor celor două linii tumorale.

De asemenea, transfecția celulelor cu KRT17 siARN a determinat o scădere a nivelului de fosforilare a kinazelor implicate în semnalizarea celulară pe calea AKT/mTOR, principala cale de semnalizare implicată în cancerul gastric.

In vivo, tratamentul realizat pe baza sistemului de transfecție cu vectori plasmidiali pENTR/U6/KRT17^{shARN} a determinat scăderea greutății tumorale și a condus la scăderea semnificativă a nivelului de expresie pentru genele VEGFA și CD44, implicate în procesele de angiogeneză și, respectiv de motilitate celulară. Aceste constatări susțin utilizarea KRT17 ca potențial biomarker și/sau țintă moleculară în dezvoltarea unei noi terapii țintite în cancerul gastric.

C2. Studiul modificarilor genetice si epigenetice ale factorilor asociati cancerelor epiteliale, drd. Murarasu E. Daniela, conducator de doctorat Lorelei Irina Brasoveanu, Centrul de imunologie, Bucuresti.

C3. Factori genetici si imunologici implicati in progresia tumorala si angiogeneza, drd. Ionesti (Hotnog) M. Mia-Camelia, conducator de doctorat Lorelei Irina Brasoveanu, Centrul de imunologie, Bucuresti.

C4. Studiul unor mecanisme celulare si moleculare implicate in transformarea, invazia si metastazarea celulelor tumorale in cancerele sferei ORL, drd. Matei (Petrica-Matei) V. Georgiana-Gabriela, conducator de doctorat Lorelei Irina Brasoveanu, Centrul de imunologie, Bucuresti.

D. Activitate de formare de doctoranzi (Petruta E. Gurban, Simona Mihai) si un postdoctorand (Dr. Aurelia Tatic) in cadrul proiectului 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 strainatate, Condus de Institutul de Virusologie; Director proiect: Prof. Stefan N. Constantinescu; Coordonator executiv: Carmen C. Diaconu.

E. In cadrul Departamentului de Virusologie moleculara, au efectuat un stagiu de pregătire în domeniul biologiei moleculare și al epigeneticii doi studenți ai Facultății de Medicină din cadrul UMF Carol Davila.

Experiza în domeniul biologiei moleculare a fost valorificată și prin training-ul unor medici rezidenți în microbiologie în tehnologii avansate (SAGE-serial analysis of gene expression, tehnologia microarray).

F. Teme de doctorat

F1 – Studii privind rolul Limfocitelor T Reglatoare în patogeneza și persistența infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* – Neagu Ana Iulia – sustinere publica in decembrie 2017. Conducător științific Dr. Mihai Stoian, C.S. I. Doctoranda a finalizat si a sustinut în cadrul Departamentului Patologie Celulară și Moleculară teza referitoare la elucidarea rolului celulelor T reglatoare (Treg) în persistența infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* și în mecanismul de producere al tuberculozei (TB). Lucrarea poate conduce la identificarea de metode terapeutice noi care să moduleze numărul și funcția celulelor Treg cu un potențial efect de amplificare a răspunsului imun de tip Th1. Obiectivele lucrării au vizat definirea profilului imunologic standard și a profilului plasmatic de citokine la pacienții cu TB activă, caracterizarea populației de celule Treg la pacienți imunocompetenți cu diferite forme clinice de boală activă înaintea începerii tratamentului, studiul dinamicii populației Treg la pacienții cu TB activă în cursul tratamentului antituberculos. De asemenea a fost analizat efectului unor terapii biologice asupra populației de celule T reglatoare la pacienții cu artropatii inflamatorii.

Rezultatele studiului au indicat faptul că populația de celule T reglatoare prezintă o proporție semnificativ

mai mare din totalul PBMC la subiecţii TB faţă de lotul control şi exprimă tendinţa spre un număr absolut mai mare la aceiaşi subiecţi. Administrarea tratamentului antituberculos a indus o revenire a proporţiei de Treg din totalul PBMC la valori similare cu subiecții normali. S-a constatat o activitate supresoare crescută a celulelor T reglatoare izolate de la pacienţi cu TB activă versus control demonstrată prin inhibiţia semnificativ mai mare a eliberării de IFN-γ de către celulele T efectoare cocultivate cu celule T reglatoare de la acelaşi subiect; inhibarea proliferării celulelor T efectoare nu a fost diferită între cele cele două grupuri.

Rezultatele sugerează o activitate supresorie intrinsecă crescută a Treg la subiecţii cu TB faţă de indivizi neinfectaţi cu MTB. Analiza profilului de citokine plasmatice a arătat un nivel scăzut de IFN-γ la pacienții cu TB față de indivizii sănătoși, care se corelează cu rezultatul obținut la testele funcționale.

Studiul comparativ al pacienților cu AI înainte și după tratamentul cu anti-TNFα a dus la obținerea unui procent similar de celule Treg, rezultatele obținute au demonstrat caracterul anergic al Treg . Prin analiza comparativă a nivelului de expresie a genei FoxP3 la pacienților cu AI înainte și după tratamentul cu anti-TNFα s-a constatat creșterea expresiei genei FoxP3, sugerând o activitate Treg crescută. Deși scăderea nivelului plasmatic al IFN-γ nu a fost semnificativă în studiul nostru, aceasta ar putea totuși să reprezinte un indiciu al activității supresoare Treg crescute, cu favorizarea reactivării TB sub tratament cu anti-TNFα.

F2 – Studiul mecanismelor celulare şi moleculare implicate în răspunsul la acţiunea unor compuşi cu activitate antivirală – Ioana- Mădălina Aldea-Pitica, noiembrie 2013 – prezent; Coordonator: Institutul de Virusologie Ştefan S. Nicolau, Academia Română, Conducător ştiinţific: 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 şi postdoctorală prioritate a învăţământului superior românesc (Doc-Postdoc)", Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/137390, având ca temă de cercetare: "Studiul mecanismelor celulare şi moleculare implicate în răspunsul la acţiunea unor compuşi 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 capacităţii virucide a compuşilor luati in studiu; evaluarea efectelor citotoxice ale compușilor; evaluarea căilor de semnalizare activate prin tratamentul celulelor cu compușii studiați.

F3 – Biomarkeri in Neoplasmele Mieloproliferative, doctorand: Cristina Mambet, 2012 – prezent, Coordonator: Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti, Disciplina de Biologie Celulară, Moleculară și Histologie, Conducător ştiinţific: Prof. Dr. Ştefan N. Constantinescu

În perioada ianuarie – iunie 2017 a fost desfasurată o activitate de cercetare pentru teza de doctorat la Ludwig Cancer Research, de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Bruxelles.

Tema proiectului a fost studiul influenței polimorfismului JAK2 R1063H asupra semnalizării constitutive induse de mutația JAK2 V617F – principala mutație driver din neoplasmele mieloproliferative BCR-ABL1 negative (NMP).

Varianta R1063H a liniei germinale, localizată la nivelul exonului 25 în domeniul kinazic JAK2, este raportată în baza de date ExAC (Exome Aggregation Consortium) ca fiind un polimorfism foarte rar întâlnit în populația generală. Într-un studiu recent însă, s-a arătat ca R1063H împreună cu o altă variantă JAK2 E846D a liniei germinale au reprezentat mutațiile cauzatoare de boală într-un caz pediatric de eritrocitoza ereditară însoțită de atipii megakariocitare. Din punct de vedere funcțional, cele 2 mutații au exercitat un efect sinergic în inducerea unei hiperactivări a semnalizării JAK2-STAT5 prin receptorul eritropoietinei (EPOR) conducând în final la eritrocitoză. De menționat că R1063H a fost descrisă anterior la 3 dintre 93 pacienți cu policitemia vera (PV) purtători ai mutației JAK2 V617F.

Pentru a detecta prezența simultană a mutațiilor JAK2 V617F și R1063H în NMP au fost analizate 390 probe de ADN genomic izolat din granulocite de la pacienți cu NMP JAK2 V617F (+), probe stocate atât în biobanca IVN cât și în cea a Clinicii Universitare Saint-Luc, Bruxelles. Pentru identificarea variantei R1063H a fost utilizat un test de genotipare customizat - TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). Ambele mutații au fost depistate simultan la 13 pacienți cu NMP: 6 pacienți cu trombocitemie esențială (TE), 5 pacienți cu PV și 2 pacienți cu mielofibroză primară (PMF). În cazul a 3 pacienți a fost detectat un status homozigot pentru R1063H.

În continuare ne-am propus sa evaluăm *in vitro* consecințele funcționale ale asocierii celor 2 mutații JAK2, urmărind dacă configurația în *cis* sau *trans* a mutațiilor ar putea exercita un efect aditiv asupra semnalizării constitutive JAK2 V617F. În acest scop, prin tehnica de mutageneză situs-direcționată am introdus mutațiile punctiforme JAK2 c.1849G>T (V617F) și JAK2 c.3188G>A (R1063H) în ADN-ul complementar (ADNc) uman JAK2 WT clonat în vectorul plasmidial pMEGIX-IRES-GFP și de asemenea am generat mutantul dublu JAK2 c.1849G>T/ JAK2 c.3188G>A (V617F/R1063H).

După verificarea prin secvențiere Sanger a acurateței mutagenezei am analizat activitatea transcripțională STAT5 constitutivă și citokin-dependentă a mutanților JAK2 obținuți și cea a JAK2 WT în prezența receptorilor dimerici pentru citokine de tip mielod (EPOR, receptorul pentru trombopoietină – TPOR, receptorul pentru factorul de stimulare a coloniilor granulocitare - G-CSFR), prin testul luciferazei duale, utilizând celule de fibrosarcom γ2A, deficitare în kinaza JAK2. Au fost mimate atât statusul homozigot cât și cel heterozigot pentru mutanții JAK2. Analiza activității transcripționale STAT5 a indicat faptul că mutantul dublu prezintă o activitate constitutivă semnificativ mai mare în comparație cu cea a JAK2 V617F, în ambele statusuri hetero- și homozigot, cu toti cei 3 receptori citokinici. Mutantul R1063H prezintă o activitate bazală similară cu cea a JAK2 WT, iar configurația trans a mutațiilor V617F și R1063H nu exercită un efect aditiv asupra semnalizării constitutive.

Studiile de semnalizare au fost efectuate și pe celule de rinichi embrionare umane (HEK)-293T co-transfectate cu JAK2 WT sau mutanți JAK2 și unul din cei 3 receptori citokinici. În extractele celulare obținute au fost analizate nivelurile de fosforilare JAK2, STAT5 și ERK1/2 prin tehnica Western blot, fiind confirmat nivelul de activare constitutivă mai mare a mutantului V617F/R1063H.

Testele funcționale efectuate au condus la identificarea unei condiții noi în care o variantă JAK2 rară a liniei germinale, prezentă pe aceeași alelă cu mutația JAK2 V617F, crește activitatea constitutivă a principalei mutații driver din NMP.

Pentru testarea relevanței clinice a acestei observații urmează să fie analizată configurația în *cis* sau *trans* a celor 2 mutații prin secvențierea coloniilor individuale de JAK2 ADNc clonat, obținute de la cei 13 pacienți menționați mai sus.

F4 – Doctoranda Vladoiu Susana finalizează redactarea tezei. Coordonarea activităţii doctorale a contribuit la creşterea nivelului calitativ al activităţii de cercetare, doctoranzii înmatriculați în anii anteriori continuându-și activitatea și diseminând rezultatele. conducător ştiinţific Dr Gabriela Anton.

G. Activitati postdoc

In cadrul proiectului 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 OPERAŢIONAL COMPETITIVITATE 2014-2020, AXA PRIORITARĂ 1 – CERCETARE, DEZVOLTARE TEHNOLOGICĂ ŞI INOVARE (CDI) ÎN SPRIJINUL COMPETITIVITĂŢII ECONOMICE ŞI 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 strainatate, Condus de Institutul de Virusologie; Director proiect: Prof. Stefan N. Constantinescu; Coordonator executiv: Carmen C. Diaconu. Proiectul va forma mai multi cercetatori postdoctorali. In prezent este instruit doar un cercetator postdoctoral, Dr. Aurelia Tatic.

Anexa N

Membri în comitetul editorial al unei reviste de specialitate internaţională 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.

- 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; Journal of biotherapy http://www.journalofbiotherapy.org/index.php/JBT/about/editorialTeam.

- Dr Anca Botezatu este membru în comitetul editorial al "Jurnal of Solid Tumors", doi: 10.5430/jst.v4n2p25.
- Dr. Loretta Ichim este referent ştiinţific la revista *UPB Scientific Bulletin* – Series C, ID: 5869

Anexa O

Realizări importante/excelente

1 - Prof dr. Simona Ruta a devenit in 2017 membru corespondent al Academiei de Stiinte Medicale.

2 - Rapoarte/studii de mare interes național:

Doua volume publicate la Editura Academiei Romane: Sinteza si respectiv, Sumarul executiv pentru Strategia Academiei Române de dezvoltare a României în următorii 20 de ani.

3 - Lucrări stiintifice (publicate în reviste cu factor de impact ridicat):

3.1. Doua articole publicate in reviste cu factor de impact peste 5.

3.2. Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huica I, Nastase A, Socolov DG, Stanescu AD, Dima SO, Bacalbasa N, Pleșa A. LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. J Cell Mol Med. 2017 Aug 2. doi: 10.1111/jcmm.13288. [Epub ahead of print], ISSN: 1582-4934, ISI (IF= 4,499)

3.3. Doua articole cu peste 20 citari; unul dintre ele cu 34 de citari.

3.4. Peste 260 citari (fara autocitari) in 2017.

4 - Un brevet: „Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic" A0-132002, publicat in RO-BOPI in 30.06.2017.

Anexa P

Brevete

Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic A0-132002, publicat in RO-BOPI nr. 6 din 30.06.2017 pag. 51.

Rezumat: Inventia se refera la o metodă de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic. Metoda conform invenției are urmatoarele etape: (1) obținerea celulelor pancreatice si/sau stromale din tumora pacientului; (2) co-cultivarea in matrita 3D, sub forma de sferoizi a celulelor pancreatice din tumora pacientului impreuna cu celule stromale (denumite PSC), separate in cadrul protocolului de izolare al insulelor pancreatice pentru transpalant; (3) investigarea eficientei strategiilor antitumorale si realizarea chemogramei personalizate.

Metoda conform inventiei permite obtinerea unei culturi 3D de pancreas folosind celule ADPK co-cultivate cu PSC in sisteme polimerice recreand caracteristici reprezentative ale niselor tumorale ale tumorilor *in vivo,* acest sistem fiind util pentru realizarea chemogramei personalizate a pacientului oncologic.

Anexa Q

Alte activități științifice

1. Membrii **colectivului Viroze emergente** sunt cadre didactice ale Disciplinei de Virusologie a UMF Carol Davila si instruiesc studenţii din anul III Facultatea de Medicina Generala (in limba romana si in engleza); indruma si pregatesc lucrările de licenta; instruiesc rezidenţii în specialitatea Medicina de laborator, Microbiologie Medicala şi Boli infectioase; evalueaza activitatile didactice directe si conexe la toate formele de invatamant.

2. 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 – ştiinţifică, învăţământ şi legislaţie - 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.

3. Colaborari ale cercetatorilor din cadrul institutului cu Asociatia "Institutul de Prospectiva" in cadrul proiectului RIBRI (Radical Innovation Breakthrough Inquirer) in perioada Nov-Dec 2017. Cercetatori participant: Carmen C. Diaconu, Laura Necula, Lilia Matei si Saviana Nedeianu sunt experti in proiectul de la Comisia Europeana (RIBRI), proiect coordonat de Institutul de Prospectiva: Radical Innovation Breakthrough Inquirer. In cadrul acestui proiect vor fi colectate si sistematiza informatii variate referitoare la inovatii radicale, tehnologice si sociale; va fi evaluat potentialul acestor inovatii pentru Europa considerand fundamentarea lor stiintifica, fezabilitatea si relevanta pentru structurile economice din cadrul UE. Vor fi identificate punctele forte si cele slabe ale UE referitoare la capacitatea acesteia de a exploata oportunitatile oferite de 100 dintre cele mai promitatoare inovatii. In final va fi elaborat unul raport in care vor fi descriese 100 dintre cele mai semnificative inovatii, tehnologice si sociale, care sunt fezabile in Europa in urmatorii 5-10 de ani, pentru a orienta politicile publice la nivelul UE.

4. Participare la manifestari stiintifice 2017:

4.1. Simpozionul "Academician Nicolae Cajal" al Academiei de Științe Medicale, în perioada 30 martie – 1 aprilie 2017, București: Carmen C. Diaconu (moderator), Economescu Mihaela, Bleotu Coralia, Pitica Ioana, Matei Lilia, Necula Laura, Ataman Marius, Neagu Ana Iulia, Dragu Denisa.

4.2. Participare la Workshop-ul "Empower Flow-Cytometry Lab's workflow and reliability", organizat de Medist Life Science, Beckman Coulter, Asociația de citometrie din România și Facultatea de Biologie, 7 aprilie 2017, București: Economescu Mihaela, Dragu Denisa, Matei Lilia.

4.3. Participare la cursul "Transfer tehnologic" organizat de Centrul de Informare Tehnologica CIT-IRECSON în perioada 15-17 mai 2017: Necula Laura Georgiana.

4.4. Seminarul "Merck Advanced Analytics", organizat de Merck România, în data de 18.05.2017, București: Economescu Mihaela, Dragu Denisa, Matei Lilia.

4.5. Cursul "Medicină moleculară personalizată și rolul ei în diagnosticul și tratamentul patologiilor oncologice", organizat de catre UMF Carol Davila, in perioada 25-31.05.2017, București: Economescu Mihaela, Dragu Denisa, Matei Lilia.

4.6. Participare la cursul "Romanian Pathology Roadshow 2.0", organizat de către Medist Life Science, Leica Biosystems și INCD Victor Babes, în data de 06.06.2017, București: Economescu Mihaela.

4.7. "International symposium on flow cytometry", organizat de către Institutul de Cercetare al Universității București, în data de 09.06.2017, București: Economescu Mihaela, Matei Lilia.

4.8. Al XI-lea Congres Național de Citometrie, octombrie 2017, organizat de Asociația de Citometrie din România, octombrie 2017, București: Dragu Denisa, Matei Lilia, Coralia Bleotu, Cristina Mambet, A. Tatic, Carmen C. Diaconu.

5. Dr. Loretta Ichim, cu norma de baza la Institutul Politehnic, a avut activitati in mai multe manifestari stiintifice:

- Reviewer la 40th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP 2017) ID: 23, 127, 189;
- Reviewer la 4th International Workshop on Systems Safety and Security (IWSSS 2017): ID: 4; 9th Edition InteDr. Ichim rnational Conference on Electronics, Computers and Artificial Intelligence 29 June - 01 July, 2017, Targoviste, ROMÂNIA (ECAI 2017), ID: 33, 52, 77;
- Reviewer la 19th International Conference on Image Analysis and Processing September 11-15, Catania Italy (ICIAP 2017), ID: 65, 121, 138, 155, 210, 235;
- Reviewer la 14th International Worshop on Advanced Control and Diagnosis, 16-17 November, 2017 (ACD 2017) ID: 68;
- Chair la 40th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP 2017): la sesiunea: „Monitoring and Control Based on Image Processing";
- Chair la 21th International Conference on System Theory, Control and Computing – (ICSTCC 2017).

Anexa R

Infrastructura de cercetare noua achizitionata/completata in anul 2017

- Analizor hematologic uz veterinar EXIGO EOS (valoare: 28.191 lei)
- Achizitie congelator -86^{0}C (valoare 61.483 lei)
- Achiziti congelator -30^{0}C (valoare 19.406 lei)
- Dispozitivul Nucleofector ™ II / 2b - pentru electroporare (valoare 62.275 lei)

Anexa S

Granturi/proiecte câștigate în competiții naționale/europene

Proiect PN-III-P2-2.1 /PED nr. 150/3.01.2017 "Peptide derivate din Lactoferina umana cu activitate antivirala de spectru larg" PEPTIVIR

Perioada: 2017 - 2018

Consortiu: Institutul de Biochimie al Academiei Romana (coordonator), Director: Dr. Catalin Lazar, Institutul de Virusologie St. S. Nicolau (partener), Responsabil: dr. Sultana Camelia

Buget IVN: 300.000 lei

Suma pentru anul 2017: 187.000 lei

Anexa T

Greutăţi

1. **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.

De asemenea, aparatul administrativ in institutul nostru are un numar insuficient pentru a putea derula obligatiile din cadrul proiectelor cu fonduri europene. Ar fi imperios necesara cresterea numarului de posturi dar si a salariilor care in acest moment sunt la nivelul salariilor minime pe economie.

2. **Absenta surselor de finantare** pentru publicarea in reviste Open Acess sau care necesita taxa de publicare, care limiteaza posibilitatea publicarii in reviste din Top 50% si afecteaza participarea la competitiile nationale, reviste care cresc vizibilitatea si implicit numarul de citari.

3. **Finantare redusa** pentru participarea la conferinte internationale si alte activitati de educatie profesionala continua.

4. **Suport financiar pentru reactivi și echipamente** pentru realizarea temelor propuse Academiei Române nesemnificativ în raport cu necesitățile derulării unor studii competitive pe plan internațional.

5. **Vizibilitate redusa** (absenta unor manifestari stiintifice periodice, a unei publicatii tip newsletter) a Institutului.

6. Lipsa unui **cadru formal** pentru stabilirea colaborarilor institutionale, in cadru legiferat, cu Ministerul Sanatatii, ceea ce limiteaza participarea la programe de sanatate publica de interes national (ex investigarea virusologica in epidemii, monitorizarea statusului vaccinal).

7. **Statut neclar al cladirii Institutului** - generator de probleme pentru acreditare, obtinere de autorizatii, obtinere de fonduri.

Nemulţumiri

- **Lipsa indexării ISI** pentru revistei 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 solicita existența experienței

anterioare în management de proiecte).

- **Lipsa fondurilor** necesare si a unui program coerent de investitii, rezultand lipsa fondurilor pentru obtinerea aprobarilor si punerea in functiune a facilitatii BSL3 dotata actualmente complet si total functionala.

- **Lipsa unor manifestari stiintifice** interne care duce la cunosterea partiala si segmentata a directiilor de cercetare si realizarilor obtinute de cercetatori din alte departamente.

- **Vizibilitatea scazuta** in mediul medical si public a realizarilor obtinute in cadrul Institutului de Virusologie, accentuata de absenta unei manifestari periodice de tipul Zilele Institutului de Virusologie.

- **Aglomerarea sarcinilor administrative**, de cercetare, publicistice, didactice si de reprezentare asociate cu birocratie interna excesiva.

- O problema particulara unui institut cu profil medical, dar deosebit de grava, este **salarizarea** la nivelul salariului minim pe economie a asistentilor medicali cu experienta si studii postliceale. Practic, acestia sunt salarizatila acelasi nivel cu muncitorii necalificati.

Anexa U

Propuneri

La nivel intern:

- Dezvoltarea autofinantarii, prin infiintarea unei Fundatii a IVN care sa permita desfasurarea de servicii de analize medicale, inclusiv (in timp) acreditate de casa de asigurari;
- Organizarea de intalniri stiintifice periodice in care sa se prezinte rezultatele si directiile de cercetare ale Institutului;
- Asigurarea unui sistem informational pentru colectarea, centralizarea şi raportarea datelor provenite din toate departamentele, asigurarea vizibilităţii rezultatelor obţinute prin publicarea lor pe website-ul institutiei;
- Simplificarea procedurilor birocratice;
- Obtinerea aprobarilor si asigurarea de personal tehnico-administrativ calificat care sa asigure functionarea in conformitate cu standardele necesare a facilitatii BSL3;
- Cresterea numerica a personalului de cercetare, cu atragerea de medici tineri.

La nivelul Academiei Române:

- Lansarea unor competitii pentru proiecte de cercetare finantate de Academia Romana, organizarea unor proiecte interne de colaborare intre institutele de cercetare afiliate Academiei Romane, reînființarea Granturilor Academiei Române;
- Demersuri pentru indexarea ISI a revistei Academiei – Proceedings of the Romanian Academy;
- Creșterea numărului de cercetători; scoaterea la concurs de posturi de CSIII, CSII și CSI pentru cercetători științifici cu doctorat și realizări deosebite;
- Corectarea la nivelul Academiei Romane a salarizarii aparatului administrativ si a celui tehnic cu compensarea calificarilor si specializarilor.
- Lansarea unor competitii de burse pentru tineri cercetatori/doctoranzi;
- Implicare a Academiei Romane in cresterea vizibilitatii rezultatelor cercetarii din cadrul Institutelor sale, asigurand interfata intre comunitatea stiintifica din institutele de cercetare si alte foruri nationale si internationale;

- Stabilirea unui cadru institutional de colaborare intre Academia Romana si Ministerul Sanatatii in vederea participarii la programe de sanatate publica de interes national (ex investigarea virusologica in epidemii, monitorizarea statusului vaccinal);
- Asigurarea unor fonduri pentru renovarea si modernizarea spatiilor de desfasurarea a peoceselor didactice (amfiteatru, sali lucrari, biblioteca) si a celor care gazduiesc administratia IVN;
- Premierea rezultatelor remarcabile in domeniul cercetarii si popularizarea lor.

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 eurpoene.

Anexa V

Lucrari propuse pentru premiere

1. 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. 26;7(9):1185-201, 2015 - 34 citari**.**

2. Chivu-Economescu M, Dragu DL, Necula LG, Matei L, Enciu AM, Bleotu C, Diaconu CC: Knockdown of KRT17 by siRNA induces antitumoral effects on gastric cancer cells. Gastric Cancer 20 (6): 948-959, 2017, IF= 5.454

3. Brevet: Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizata in managementul pacientului cu cancer pancreatic" A0-132002, publicat in RO-BOPI in 30.06.2017.