

Propuneri pentru Planul de cercetare al Academiei Române 2019

Programul 1

1.1. Infecția cu Citomegalovirus – factor de risc în boala cardiovasculară

Responsabil: Prof Dr Simona Ruta

Faza 1. Seroprevalența infecției CMV în populația generală și în grupe de risc

Faza 2. Evaluarea corelației dintre infecția CMV și riscul cardiovascular

Mecanismul fiziopatologic subiacent bolii cardiovasculare (principala cauză de deces în România și la nivel global) este ateroscleroza, un proces complex ce are la bază inflamația cronică, posibil inițiată sau menținută de agenți infecțioși. Citomegalovirusul, produce de regulă o primoinfecție asimptomatică la persoanele imunocompetente, dar rămâne latent ulterior pentru tot restul vieții, generând multiple reactivări asimptomatice, ce conduc la imunosenescență și mențin un status inflamator cronic. Acest studiu va testa ipoteza asocierii directe sau sub formă de cofactor a infecției cu citomegalovirus în procesul dezvoltării aterosclerozei. Rezultatele vor fi integrate în teza de doctorat a drd. Cristescu Carmen, elaborată în cotelă sub îndrumarea Prof. Simona Ruță – Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau, Academia Română și Prof. Sophie Alain – Centre National de Reference pour le Cytomegalovirus, Limoges, Franța.

1.2. Supravegherea circulației arbovirusurilor în România

Responsabil: Dr Camelia Sultana

Faza 1. Investigarea etiologiei cazurilor de meningite și meningo-encefalite virale

Faza 2. Evaluarea factorilor de risc pentru boală neuroinvasivă arbovirală severă

Infecțiile arbovirale (virusuri transmise de artropode hematofage - țânțari, căpușe) cresc rapid ca incidență și răspândire geografică, ca urmare a schimbărilor de comportament și ecologie umană sau de mediu (ex. despăduriri masive, intensificarea agriculturii). În România, după apariția primei mari epidemii urbane de meningoencefalită West Nile din

Europa, în 1996 (*Tsai et al. 1998; Cernescu et al. 2000*), nu au fost realizate studii sistematice pentru supravegherea și controlul neuroinfecțiilor acute, existând numai date limitate, care ignoră posibile alte etiologii generate de arbovirusuri vehiculate de țânțari și căpușe, considerate exotice pentru acest teritoriu geografic. Între 2016 și 2018 s-a înregistrat însă o creștere importantă în incidența și mortalitatea asociată infecției West Nile, ceea ce impune o monitorizare mai complexă, care să integreze și evaluarea factorilor de risc asociați prognosticului sever. Acest proiect va fi complementar programului PNIII – Platforma One Health pentru monitorizarea bolilor vectoriale emergente și neglijate care va fi derulat în Institut între 2018-2020.

Programul 2

2.1. Rolul coinfecțiilor cu transmitere sexuală în achiziția/persistența infecției de col uterin cu HPV

Responsabil: Dr. Iulia V Iancu

Faza 1. Lot de studiu: criterii de includere/excludere, Selecție probe biologice. Creare baze date pacienți.

Faza 2. Diagnostic molecular al infecțiilor cu transmitere sexuală (bacteriene/fungice/virale). Corelarea profilului microbiologic cu achiziția/persistența leziunilor cervicale în contextul infecției cu HPV.

Acest studiu urmărește îmbunătățirea programelor de prevenție și screening cervical în populația feminină din România, cunoscut fiind rolul de cofactori al coinfecțiilor cu transmitere sexuală în progresia leziunilor HPV induse.

2.2. Modulatori epigenetici în oncogeneză

Responsabil: Dr. Anca Botezatu

Faza 1. Evaluarea expresiei unor histon-deacetilaze (HDAC) și histon-acetiltransferaze (HAT) în tumori cu etiologie virală.

Faza 2. Efectul unor modulatori epigenetici (inhibitori de HDAC) asupra oncogenezei, în model experimental.

Familia HDAC este un modulator cheie al remodelării cromatinene, alterarea echilibrului între acetilarea și deacetilarea reziduurilor de lizină conducând proliferarea

celulelor, metastazare, invazie. Ținând cont de rolul lor în oncogeneză, membrii acestei familii sunt potențiale ținte terapeutice în patologia oncologică, numeroase studii fiind dedicate trialurilor (pre)-clinice bazate pe inhibitori HDAC.

2.3. Alterări epigenetice în răspunsul imun antitumoral

Responsabil: Drd Alina Fudulu

Faza 1. Lot de studiu: criterii de includere/excludere. Selecție probe biologice. Analiza, în probe biologice, a pattern-ului de metilare al unor gene cu rol în răspunsul imun antitumoral.

Faza 2. Evaluarea efectelor alterărilor epigenetice asupra căilor celulare țintite. Corelații.

Scopul acestui studiu constă în investigarea modulării epigenetice a expresiei unor gene ale răspunsului imun antitumoral, știut fiind că marcajul epigenetic joacă un rol important în procesarea și prezentarea antigenelor celulelor tumorale conducând la eludarea sistemului imun.

Programul 3

3.1. Analiza profilului de expresie al citokinelor și chemokinelor în dermatita de contact profesională

Responsabil: Dr. Neagu Ana Iulia/Dr. Carmen C Diaconu

Faza 1. Determinarea nivelurilor citokinelor și chemokinelor circulante la pacienții cu boli dermatologice profesionale.

Faza 2. Polimorfisme asociate cu boli dermatologice profesionale.

Afecțiunile dermatologice profesionale constituie, conform Agenției Europene pentru Siguranță și Sănătate la Locul de Muncă, principala cauză a problemelor de sănătate legate de muncă, în Europa, reprezentând 25% din totalul bolilor ocupaționale. Conturarea unui profil imunologic, al unui patern de citokine și chemokine, și corelarea acestora cu polimorfisme genetice ar putea permite identificarea precoce a indivizilor predispuși, precum și posibilitatea înțelegerii mecanismelor moleculare implicate în patogeneza acestor boli.

3.2. Evaluarea virusologică a pacienților cu infecții HTLV-1

Responsabil: Dr. Matei Lilia, Dr. Cristina Mambet

Faza 1. Constituirea băncii de probe (plasma/ser, PBMC, acizi nucleici) provenite de la pacienți cu infecții HTLV-1 (purători asimptomatici, pacienți cu neoplazii ale limfocitelor T mature).

Faza 2. Evaluarea încărcării de ADN proviral HTLV-1 ca factor de risc pentru progresia leucemică.

Infecția cu virusul limfotrop al celulelor T umane de tip 1 (HTLV-1) afectează 5-20 milioane de persoane din întreaga lume, iar aproximativ 3-5% dintre purători dezvoltă o neoplazie hematologică foarte agresivă: limfomul/leucemia cu celule T periferice, mature. Infecția HTLV-1 este endemică în anumite regiuni geografice. În Europa, doar România pare să reprezinte o zonă endemică pentru HTLV-1, primele cazuri din țara noastră fiind raportate în 1994. Transformarea limfomatoasă/leucemică se produce după o perioadă îndelungată de infecție latentă (40-60 ani) și în majoritatea cazurilor are o evoluție letală, factorul cel mai important pentru predicția complicațiilor hematologice fiind valoarea încărcării ADN-ului proviral. Din aceste motive, studiul propus are impact în special pentru persoanele care prezintă risc de a transmite infecția.

3.3. Rolul hipoxiei în susținerea celulelor stem în glioblastom

Responsabil: Dr. Coralia Bleotu

Faza 1. Studiul hipoxiei ca promotor al expresiei markerilor CSC.

Faza 2. Studiul căilor de semnalizare activate de hipoxie.

Glioblastomul este forma cea mai frecventă de malignitate cerebrală, cu prognostic sever, datorită invaziei și rezistenței multiple la medicamente. În ciuda tratamentului standard (rezechția chirurgicală, radioterapia și chimioterapia), supraviețuirea medie totală rămâne mai mică de 15 luni. Având în vedere că hipoxia, principalul stimul angiogenic, joacă un rol fundamental în menținerea nișei de celule stem, studiul mecanismelor moleculare ale hipoxiei în glioblastom este de mare importanță pentru stabilirea strategiei raționale și dezvoltarea de terapii eficiente împotriva glioblastomului.