

Propuneri pentru Planul de cercetare al Academiei Române 2020

Programul 1

1.1. Impactul infectiilor virale asupra dezvoltarii unor patologii cronice severe

Responsabil: Dr. Simona Ruta

Faza 1. Rolul coinfectiei HIV- VHB in progresia fibrozei hepatice

Faza 2. Efectul tratamentului antiretroviral asupra evolutiei fibrozei hepatice

Justificare. Infectia HIV accelereaza rata de progresie a fibrozei hepatice la adultii coinfectati HIV /VHC si HIV /VHB. Exista insa foarte putine date despre evolutia fibrozei la pacientii coinfectati HIV VHB in copilarie, care prezinta o lunga perioada de toleranta imunologica. In Romania exista o importanta cohorta de adulti tineri, cu infectie HIV achizitionata in primii ani de viata si nivel ridicat de coinfectie VHB, la care monitorizarea longitudinala a evolutiei fibrozei ar aduce date importante asupra actiunii celor doua virusuri, fara alte influente generate de sindrom metabolic, consum cronic de alcool sau alte comorbiditati. In plus acesti pacienti sunt multiexperimentati terapeutic, iar regimurile antiretrovirale actuale includ medicamente dual active asupra HIV si VHB, permitand astfel evaluarea eficientei tratamentului asupra stoparii sau reversiei procesului fibrogenetic, cu consecinte directe asupra mortalitatii prin ciroza/ si carcinom hepatocelular .

1.2. Studiu pilot asupra influentei unor factori genetici in evolutia infectiei HIV

Responsabil: Dr Aura Temereanca

Faza 1. Prevalenta mutatiei delta 32 bp in gena CCR5 la pacienti supravietuitori de lunga durata - corelatii cu statusul clinic si virusologic

Faza 2. Investigarea influentei unor polimorfisme mononucleotidice (SNPs) asupra evolutiei infectiei HIV

Justificare. Factorii genetici sunt determinanti importanti ai susceptibilitatii si patogeniei infectiei HIV. S-a aratat ca variatiile la nivelul genelor ce codifica coreceptorii HIV-receptorii pentru chemokine CCR5 si CXCR4- altereaza progresia bolii. Pacientii homozigoti pentru o deletie de 32 pb in gena CCR5 ($\Delta 32$) sunt rezistenti la infectia HIV, iar indivizii cu genotip mutant heterozigot CCR5 prezinta o rata mai lenta de progresie a bolii. Epidemia HIV din Romania se caracterizeaza prin prezenta unei cohorte importante de pacienti tineri, poliexperimentati terapeutic, supravietuitori de lunga durata, infectati parenteral in primii ani de viata. Ne propunem un studiu pilot asupra unor factori genetici cu posibil impact asupra evolutiei bolii. Identificarea unor variante genetice ce

influențează răspunsul la infecția HIV-1 poate oferi informații importante asupra progresiei bolii, poate contribui la dezvoltarea unor noi tratamente antiretrovirale și a unor noi ținte imunologice pentru realizarea unui vaccin HIV.

Programul 2

2.1. Ubiquitin-protein ligază UBE3A (E6AP) în infecția virală

Responsabil: Dr. Gabriela Anton

Faza 1. Evaluarea în model experimental a rolului E6AP în infecția virală.

Faza 2. Rolul E6AP în oncogeneza indusă viral.

Capacitatea de supraviețuire și propagare a virusurilor în celula gazdă este condiționată de abilitatea lor de a eluda răspunsul imun prin diferite mecanisme, inclusiv prin modularea sistemului ubiquitin-proteazom-UPS (îndeosebi prin componența E3). Ca ligază, E6AP reglează expresia proteinelor direcționându-le spre UPS dar există rapoartări privind implicarea sa în infecții virale (HPV, HCV sau EMCV), ținând reglatorii ai ciclului celular asociați răspunsului imun sau la stress în vederea creșterii sintezei de virioni. Această ubiquitin ligază poate fi implicată și în cancer, promovând degradarea unor tumorsupresori țintiți, fie acționând direct ca oncogenă fie prin modificarea specificității de substrat sub influența oncogenelor virale.

2.2. Modulatori epigenetici în oncogeneza

Responsabil: Dr. Anca Botezatu

Faza 1. Efectul unor inhibitori de HDAC asupra oncogenezei (model experimental)

Faza 2. Inhibitori HDACs în imunoterapia cancerului

Evaluarea rolului terapeutic al inhibitorilor HDAC în combinații imunoterapeutice, în patogeneza cancerului, urmărește creșterea răspunsului antitumoral prin creșterea expresiei antigenelor tumorale, modularea epigenetică a expresiei FoxP3 și creșterea expresiei unor chemokine specifice care să asigure funcția celulelor T în micromediul tumoral.

2.3. Metode bioinformatică pentru identificarea unor potențiali biomarkeri candidați în cancerul cervical

Responsabil: Dr Iulia Iancu

Faza 1. Selectarea potențialilor biomarkeri prin consultarea bazelor de date de specialitate

Faza 2. Stabilirea prin metode biostatistice a valorii prognostice a biomarkerilor selectați

Analiza bioinformatică a multitudinii de date omice obținute prin aplicarea noilor tehnologii de investigație și stocate în baze de date specializate, este una dintre cele mai recente abordări în screeningul biomarkerilor candidați pentru cancerul cervical. Interogarea bazelor de date și aplicarea unor filtre conduce la obținerea unor date, care ulterior pot fi analizate cu ajutorul unor soft-uri dedicate. Prelucrarea statistică oferă informații asupra potențialului de biomarker al unor gene codificatoare pentru proteine sau pentru specii de ARN necodificator.

Programul 3

3.1. Prevalenta și caracteristicile cancerului gastric asociat infecției cu virusul Epstein-Barr în România

Responsabil: Dr. Economescu Mihaela

Faza 1. Analiza incidentei infecției cu EBV și *H. pylori* pe un lot de pacienți cu cancer gastric

Faza 2. Stabilirea unor corelații cu indicatorii clinico-patologici

Cancerul gastric este una din cele mai comune malignități ale tractului digestiv, situându-se pe locul șase în România, în ceea ce privește incidența, cu peste 3500 cazuri noi anual, respectiv pe locul patru în rândul mortalității, reprezentând 5,6% din totalul deceselor induse de cancer. Infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) a fost asociată la nivel global în studiul TCGA (The Cancer Genome Atlas) cu 10% din totalul cazurilor de cancer gastric. Până în prezent nici un studiu nu a analizat prevalența EBV în cancerul gastric în populația din România.

Obiectiv: Ne propunem să analizăm incidența infecției cu EBV pe un testuri provenite de la un lot de pacienți cu cancer gastric prin detectia EBER (EBV-encoded small RNA) prin RT-PCR și hibridizare *in situ*. În paralel vom determina statusul infecției cu *Helicobacter pylori* și fenotipul CagA+. Rezultatele vor fi corelate cu indicatori precum vârsta, sexul, stadializarea TNM și prognosticul.

Studiul va permite evaluarea carcinogenezei gastrice asociate infecției cu EBV în România, precum și rata de asociere cu infecția *H. pylori*. Aceste aspecte sunt deosebit de importante și pot fi utilizate în clinică drept factori de prognostic și ghidare a terapiei.

3.2. Mecanisme moleculare în patogeneza mielomului multiplu

Responsabil: Dr. Cristina Mambet

Faza 1. Constituirea băncii de probe provenite de la pacienți cu mielom multiplu

Faza 2. Evaluarea unor alterari moleculare cu relevanta prognostica in mielomul multiplu

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie hematologică caracterizată prin proliferarea aberantă de plasmocite cu acumularea acestora în măduva osoasă și țesuturi extramedulare, ceea ce conduce la pancitopenie, leziuni osteolitice, risc crescut de infecții, insuficiență renală. Deși în ultimii ani au devenit disponibile mai multe opțiuni terapeutice, MM continuă să reprezinte pentru majoritatea pacienților o afecțiune incurabilă. Din punct de vedere genetic, MM se remarcă printr-o heterogenitate intraclonală, în care plasmocitele achiziționează într-un mod non-linear diverse leziuni genetice (hiperdiploidie, translocații recurente, pierderea heterozigoției, mutații punctiforme) care vor influența evoluția bolii și răspunsul la tratament.

Ne propunem să alcătuim o bancă de probe obținute de la pacienți cu mielom multiplu la diagnostic, după chimioterapie și la momentul recăderii, precum și de la pacienți cu gamopatie monoclonală de semnificație necunoscută, o afecțiune care precede apariția MM. Din probele de aspirat medular recoltate de la pacienți vor fi izolate plasmocite prin separare magnetică, pe baza antigenului CD138, celulele fiind stocate în vederea extracției de acizi nucleici. Totodată, vor fi recoltate și probe de sânge periferic din care va fi separată și stocată plasmă.

Va fi aplicată o tehnică MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), utilizând probe de ADN izolat din plasmocite, în vederea detectării unei alterări a numărului de copii prezente la nivelul unor locusuri specifice în genomul pacienților cu MM, în diverse faze ale bolii. În plus, vor fi analizate probe de plasmă printr-o tehnică proteomică multianalit pentru identificarea de potențiali biomarkeri neinvazivi cu relevanță prognostică.

3.3. Frecvența diferitelor virusuri în afecțiunile oculare

Responsabil: Nastasie Alina, Alexiu Irina

Faza 1. Evaluarea rezultatelor în urma detectiei agentilor patogeni virali in probele recoltate in primul semestru al anului

Faza 2. Evaluarea rezultatelor in urma detectiei agentilor patogeni virali in probele recoltate in al doilea semestru al anului si sinteza tuturor datelor obtinute

Infecțiile care apar la nivel ocular prezintă, fiecare, un anumit potențial de afectare, chiar definitivă, a vederii. În funcție de segmentul ocular afectat, vederea poate prezenta grade diferite de alterare/diminuare, uneori chiar până la cecitate. Infectarea cu diferite virusuri a tesuturilor ochiului ocupa un loc important în patologia oculară. Procesul infecțios se poate extinde direct, prin contact, sau indirect, pe cale sanguină sau nervoasă. Un tratament adecvat este imperativ deoarece dictează prognosticul, iar când riscul de

afectare definitivă a vederii este prezent, atributul imperativ devine urgentă. Terapia adecvată se poate institui după un diagnostic etiologic clar și precis. Manifestările oculare ale infecțiilor virale acoperă o gamă largă de semne și simptome. Implicarea segmentului anterior al ochiului este în general medie și autolimitată, dar riscul cecității este prezent. În cazul keratitei herpetice acest risc este foarte mare - se știe că această afecțiune deține primul loc ca și cauză de orbire. Chiar dacă se cunoaște etiologia virală a afecțiunilor oculare este acoperită în principal de virusurile herpes simplex, varicelo-zosterian și adenovirus, experiența din ultimii cinci ani cu pacienți trimisi la cabinetul institutului de către serviciul oftalmologic pentru stabilirea diagnosticului etiologic în diferite afecțiuni ale segmentului ocular anterior, ne-a arătat că pot fi mai multe virusuri implicate destul de consistent în patologia infecțioasă a ochiului. Tema propusă are drept obiectiv această investigație riguroasă a etiologiei diferitelor afecțiuni oculare virale.

3.4. Studiul unor polimorfisme genetice asociate afecțiunilor dermatologice profesionale

Responsabil: Dr. Neagu Ana Iulia

Faza 1. Analiza profilului polimorfic în genele unor citokine implicate în boli dermatologice profesionale

Faza 2. Polimorfisme în gena filagrinei asociate cu boli dermatologice profesionale

Evaluarea unor polimorfisme prezente în profilul genetic al unor citokine și al altor molecule la pacienții cu afecțiunile dermatologice profesionale.

Dermatita de contact profesională este responsabilă de 90% din cazurile de dermatoze profesionale asociate substanțelor chimice și alergizante. Diagnosticul ei este uneori dificil de realizat, necesitând o vastă experiență clinică și efectuarea unei anamneze amănunțite, fiind necesari noi biomarkeri care ar facilita diagnosticul bolii. Filagrina (filament aggregating protein), o proteină constitutivă a epidermului, are un rol cheie în menținerea funcției de barieră a pielii. Anumite polimorfisme în gena filagrinei reprezintă un factor major de risc pentru dezvoltarea dermatitei atopice, astmului asociat cu dermatita atopică, precum și a unor boli alergice sistemice. Corelarea dintre profilul de citokine/chemokine și polimorfismele genetice ar putea contribui la descifrarea mecanismelor moleculare, la aprecierea riscului de a dezvolta acest tip de boală.