

## **Raport activitate pentru anul 2020 - Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau”**

### **REZUMAT**

În anul 2020 Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” a continuat promovarea cercetării de excelență în domenii prioritare de cercetare fundamentală și aplicativă în cadrul departamentelor: Viroze Emergente, Virusologie Moleculară, Patologie Celulară și Moleculară și Strategie, educație, documentare, IT.

Fiind un an marcat de Pandemia COVID-19, Institutului de Virusologie "Ștefan S. Nicolau" s-a oferit să servească sistemul național de sănătate publică iar în urma Ordinului Ministrului Sănătății nr. 639/21.04.2010, a fost integrat în lista unităților de specialitate care implementează Programul Național de supraveghere și control al bolilor transmisibile prioritare. Toti membrii institutului s-au implicat activ în testarea SARS-CoV-2 atât pentru Direcția de Sănătate Publică a Municipiului București cât și în proiectul "Testăm pentru București" desfășurat de ASSMB, punand bazele unei biobanci de peste 3000 de probe. De asemenea, IVN a promovat colaborarea internațională și cercetarile inter- și pluridisciplinare participand la competitii pentru obținerea de proiecte cu finanțare externă. Astfel, în prezent se derulează proiectul EU-Horizon 2020 STAMINA - Demonstration of intelligent decision support for pandemic crisis prediction and management within and across European borders” (Responsabil in IVN: Dr. Corneliu N. Zaharia) și proiectul EU-Horizon 2020 - H2020-SC1-PHE-CORONAVIRUS-2020-2-RTD: PERISCOPE - Pan-European Response to the ImpactS of COVID-19 and future Pandemics and Epidemics - ID- Responsabil în IVN: Dr. Carmen C. Diaconu). În paralel, în Institut s-au mai derulat alte 9 proiecte de cercetare finantate din fonduri structurale, Programul PNIII, Program ICUB.

In ceea ce priveste vizibilitatea internațională, cei 31 de cercetatori (28 echivalenți normă întreaga) au publicat un numar de **37 articole (in extenso) indexate in Web of Science (WOS - Clarivate Analytics)** care însumeaza un **factor de impact (IF) de 109,374** si au obtinut **două premii pentru prezentarea unor lucrări la conferințe internaționale.**

Lucrarile publicate anterior de cercetatorii din institut au fost **citate de 532 ori în anul 2020 în lucrari indexate WOS.** Unul dintre articolele scrise de cercetatorii din institut a atins un numar de **36 de citari în acest an.** Alte **trei articole au avut peste 20 citari** fiecare în WOS. Prof.

Simona Ruta a contribuit cu capitolul: Perspectivele vaccinarii impotriva COVID-19 la realizarea unei monografii - **Pandemia COVID-19 in Romania - aspecte Clinice si Epidemiologice- aparuta în Editura Academiei Romane, 2020**, sub coordonarea Acad V. Voicu, C. Cernescu, I Popescu.

Un numar de șase dintre cercetatorii din institut sunt membri în colectivele editoriale ale unor jurnale importante în domeniul bio-medical.

**Departamentul Viroze Emergente (DVE)** a realizat obiectivele propuse în cadrul planului de cercetare aprobat de Academia Română pentru anul 2020, iar direcțiile principale s-au concentrat asupra impactului factorilor de risc virali și de gazdă pentru evoluția severă a infecțiilor virale, asupra monitorizării evoluției infecțiilor virale transmise parenteral, dar și asupra metodelor de prognostic pentru evoluția severă a encefalitelor arbovirale in cadrul Proiectului PNIII P1-1.2-PCCDI nr. 57/2018. De asemenea, avand in vedere situatia epidemiologica produsa de infectia cu virusul SARS CoV-2, Departamentului Viroze Emergente a initiat un studiu pilot asupra asocierii furtunii de citokine cu evolutia severa a infectiei, fiind creata o seroteca de la peste 500 de pacienti internati in Spitalul Victor Babes cu diagnostic de infectie SARS CoV-2.

De asemenea, membrii colectivului Viroze emergente sunt cadre didactice ale Disciplinei de Virusologie a UMF Carol Davila și instruiesc studenții si rezidentii din Facultatea de Medicina (in limba româna și în engleza).

Direcțiile principale ale DVE pot fi sumarizate astfel:

**Impactul factorilor de risc virali si de gazda pentru evolutia severa a infectiilor virale** - temă inclusă în Programul Academiei Române

O serie de factori genetici pot juca un rol esential in evolutia naturala a infectiei HIV. Au fost evaluate:

- prevalenta unei deletii de 32 bp in gena CCR5, ce codifica coreceptorii pentru betachemokine, la pacienti HIV supravietuitori de lunga durata, infectati in urma cu 30 de ani in Romania si impactul sau asupra eficientei tratamentului antiretroviral. Succesul terapeutic, reflectat de o

valoare a limfocitelor CD4 > 500 celule /ml și un nivel nedetectabil al ARN HIV- a fost identificat la 33,3% din pacienții cu genotip heterozigot (WT/D32), ceea ce demonstrează că prezența deleției delta 32 CCR5 este asociată cu o evoluție favorabilă pe termen lung a infecției cronice HIV.

- asocierea afectării neurocognitive în infecția HIV cu polimorfisme în gena FKBP1A, o peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza F, membră a familiei imunofilinelor, implicată în împachetarea proteinelor, cu posibil rol în formarea de amiloid. În analiza actuală au fost evidențiate corelații semnificative între prezența polimorfismului TT în gena FKBP1A, raportat anterior la pacienții cu simptomatologie de depresie și deficitul neurocognitiv; domeniul cognitiv cel mai afectat a fost legat de funcția motorie.

### **Monitorizarea evoluției infecțiilor virale transmise parenteral (HIV, virusuri hepatice B și C și co-infecții asociate) - temă inclusă în Programul Academiei Române.**

Au fost realizate studii în dinamică pe un interval de 5 ani asupra evoluției fibrozei hepatice la pacienți monoinfecțati VHB și coinfecțati HIV- VHB. Rezultatele demonstrează prezența leziunilor de fibroză avansată numai la pacienții coinfecțati HIV-VHB, care prezintă o asociere statistic semnificativă între evoluția imunosupresiei și scorurile non-invasive de evaluare a fibrozei APRI și Fib-4. Replicarea activă VHB, deși este asociată la nivel inițial cu prezența leziunilor de fibroză nu își menține caracterul prognostic în urmărire longitudinală. Tratatamentul antiretroviral dual activ (lamivudina, tenofovir), administrat pe perioade lungi de timp menține o fază inactivă a bolii hepatice la pacienții tineri coinfecțati HIV-VHB, care rămân purtători cronici de AgHBs, dar fără replicare virală detectabilă (ADN VHB <2000 UI/ml, AgHBe absent), fără sindrom de citoliză hepatică și fără leziuni de fibroză avansată.

**Evaluarea unor metode de prognostic pentru evoluția severă a encefalitelor arbovirale**, prin calcularea unui scor cumulativ de risc - indicele Charlson, pentru predicția supraviețuirii la 10 ani. a pacienților cu multiple comorbidități (cardiace, pulmonare, renale, tumori solide, leucemii, limfoame, infecție HIV). Pacienții cu infecție neuroinvasivă WNV au prezentat o proporție mai mare a comorbidităților asociate comparativ cu cei cu meningoencefalite de alte etiologii (valoarea medie a indicelui Charlson fiind de  $3.1 \pm 0.5$  vs.  $1.8 \pm 0.4$ ,  $p=0.06$ ,  $R_s = 0.061$ ). A fost inițiată testarea unui set extensiv de citokine și chemokine, pentru aprecierea rolului sintezei de citokine proinflamatorii în evoluția meningo-encefalitei West Nile.

## **Studiu pilot asupra asocierii furtunii de citokine cu evolutia severa a infectiei cu SARS CoV-**

**2.** A fost creata o seroteca de la peste 500 de pacienti internati in Spitalul Victor Babes cu diagnostic de infectie SARS CoV-2 si au fost initate testari ale concentratiilor unor citokine proinflamatorii (IL6 si Il-1 beta) implicate in patogenia progresiei severe a infectiei SARS-CoV-2 printr-o colaborare cu spitalul Victor Babes.

**Departamentul de Virusologie Moleculară** a realizat obiectivele propuse în cadrul planului de cercetare aprobat de Academia Română pentru anul 2020, deruland trei teme. Prima tema a evaluat in model experimental rolul UBE3A ( E6AP) în infecția virală, punand în evidenta implicarea acesteia in modularea expresiei unor citokine ( IL-12 (n-fold:8,01), IL-10 (n-fold:2,63), IL-11 (n-fold:-3,35) și IL-7 (n-fold:-4,9), dar si a unor cai de semnalizare implicate in cancer (WNT, JAK-STAT, Hedgehog, MAPK, PI3K-Akt). In infectia cu hrHPV aceasta ubiquitin-protein ligaza pare a avea un rol dual inclusiv prin modularea ISG15 ( o proteină asemănătoare ubiquitinei , cu rol antiviral dar implicată și în oncogeneză) Cea de a doua tema (**Modulatori epigenetici în oncogeneză**) a urmarit efectul unor imunomodulatori epigenetici în terapia cancerului, fiind axata pe evaluarea in model experimental a unor inhibitori HDAC din clasa acizilor hidroxamici in terapia cancerului tiroidian. A treia tema, **Metode bioinformatică pentru identificarea unor potențiali biomarkeri candidați în cancerul cervical** tema a urmarit identificarea *in silico* a unor potențiali biomarkeri în cancerul cervical, analizand baze de date care depozitează date genomice precum *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* (<https://portal.gdc.cancer.gov/>, *COSMIC - Catalogue Of Somatic Mutations in Cancer* (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> etc. Pentru carcinomul scuamos a fost identificat un număr de aproximativ 21067 gene care suferă mutații, iar din analiza statistică a datelor interogate prin consultarea celor două baze de date s-a evidențiat faptul că în ceea ce privește SCC cele mai des detectate mutații sunt cele de tip substituții *missense*, sens, dar și inserții care schimbă cadrul de citire (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>).

In 2020, Dr Botezatu a câștigat prin competiție două proiecte PN III finantate de UEFISCDI. Proiectul **PN-III-P1-1.1-TE-2019 – TE 39/2020 ”Corpusculii ND10, structuri dinamice în remodelarea cromatinei virale în infecția timpurie cu virusurile papilloma umane de risc crescut”** urmareste descifrarea mecanismelor epigenetice care stau la baza controlului

transcripției virale la genotipurile de risc înalt ale HPV și care conduc la eludarea sistemului imun. În acest sens, folosind ca model experimental linii celulare infectate cu pseudovirioni hrHPV, vor fi identificate componentele corpusculilor ND10 și ale histonelor chaperone în infecția virală timpurie și se va evalua rolul potențial al ND10 în răspunsul imun intrinsec. De asemenea, se vor investiga rolul histonei H3.3 în statusul cromatinei virale (colocalizarea ND10 și HPV) și factorii virali implicați în reglarea complexelor ND10 de remodelare a cromatinei.

Cel de-al doilea proiect, **PN-III-P2-2.1-PED-2019- PED 544/2020 - "Algoritmi de inteligență artificială în diagnosticul infertilității masculine bazati pe noi abordări moleculare"**, își propune evaluarea prin NGS, la subiecți infertili, a profilului de metilare al unui panel de gene care, împreună cu investigațiile specifice clinice și paraclinice, să conducă la elaborarea unui protocol și a unor algoritmi bazați pe IA atât pentru diagnostic cât și pentru dezvoltarea unui sistem de decizie (DSS) în vederea selecției pentru tehnicile de reproducere asistată (ART).

În cadrul colaborărilor interdepartamentale, membri ai DVM au participat la implementarea unor proiecte derulate în IVN (Dr Botezatu și Dr Anton în echipa proiectului 149/26.10.2016, Director strain Prof. Dr. Ștefan Constantinescu, coordonator executiv în IVN: Dr. Carmen Diaconu, proiect derulat cu fonduri europene; Dr. Iulia V. Iancu, ca membru în echipa proiectului PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017-0005, Responsabil Prof. Dr. Simona Ruță).

Rezultatele obținute în cadrul activităților de cercetare au fost publicate în jurnalele Cancer Biomarkers (ISI, articol pentru care s-a depus **o aplicație la competiția UEFISCDI-Premierea rezultatelor cercetării**), BRIAC (ISI) și Rom Arch Microbiol Immunol (BDI) iar 2 lucrări au fost comunicate la A 4-a Conferință a Asociației Române de Imuno-Dermatologie și a 49-a Conferință a Societății de Imunologie din România (30.09-3.10.2020). Rezultatele altor studii au făcut obiectul a 3 articole submise în jurnale ISI. **Publicațiile anterioare ale DVM au fost citate în 2020 în 43 lucrări din care 33 indexate ISI.**

Noile strategii în screening-ul cervical bazate pe evaluarea metilomului celular au fost prezentate de Dr Anton (lector invitat) la manifestarea Zilele Medicale Vasile Dobrovici (26-28 nov. 2020) prezentand. Dr. Anton, Dr. Botezatu și Dr Iancu au fost evaluatori ai unor articole submise în jurnale științifice (J Cell Mol Med, Acta Endocrinologica, Gene Reports, J Intl Med Res, Open Biology J Exp Ther Med, JIDC etc) iar Dr. Botezatu face parte din board-ul editorial al J Solid Tumors.

Dr Botezatu și Dr Iancu I, Dr Plesa A, au facut parte din echipa IVN implicată în testarea pentru SARS CoV2, și au asigurat instruirea în tehnici de biologie moleculară a medicilor rezidenți (specialitatea microbiologie) repartizați în instituția noastră. În cadrul activității de formare de tineri cercetători, Dr. Anton G (coordonator doctorat în cadrul SCOSAAR) a îndrumat doctoranzi în derularea activităților experimentale și diseminarea rezultatelor.

Două manifestări științifice organizate de IVN au urmărit utilizarea platformei ONCOVIR (infrastructura de cercetare creată prin proiectul POSCCE ID 929) în activitatea de cercetare biomedicală. În 23 ianuarie 2020 s-a desfășurat sesiunea *Infrastructura ONCOVIR în proiectele de cercetare* la care fiecare cercetător din IVN, aplicant la competiții naționale coordonate de UEFISCDI, a prezentat proiectul depus și infrastructura necesară derulării acestuia. Sesiunea științifică din 22 februarie 2020 intitulată *Doctoranzii IVN și infrastructura ONCOVIR*, a creat oportunitatea doctoranzilor înmatriculați la Școala de Studii Avansate a Academiei Române (SCOSAAR) și în proiectul POC ID/Cod My SMIS :P\_37\_798/106774 să prezinte rezultatele cercetărilor obținute în cadrul programului de pregătire doctorală folosind infrastructura *ONCOVIR*.

### **Departamentul Patologie Celulară și Moleculară și Biobaza (DPCM)**

În anul 2020, ca urmare a includerii Institutului de Virusologie "Stefan S. Nicolau" (Ordin 639/21.04.2010) în lista unităților de specialitate care implementează Programul Național de supraveghere și control al bolilor transmisibile prioritare, **Departamentul Patologie Celulară și Moleculară s-a implicat activ în testarea SARS-CoV-2 atât pentru Direcția de Sănătate Publică a Municipiului București cât și în proiectul "Testăm pentru București" desfășurat de ASSMB.** Având în vedere impactul major al pandemiei COVID-19, membrii departamentului s-au implicat în obținerea de proiecte cu finanțare externă. Astfel, a fost obținut proiectul **EU-Horizon 2020 Apelul H2020-SC1-PHE-CORONAVIRUS-2020-2-RTD: Pan-European Response to the ImpactS of COVID-19 and future Pandemics and Epidemics - ID- 101016233 – PERISCOPE**, o colaborare între 31 de țări, Coordonator: Università degli Studi di Pavia (UNIPV), Italy; Responsabil proiect Dr. Carmen C. Diaconu. PERISCOPE își propune analiza impactului indirect al pandemiei COVID-19, dezvoltarea de soluții și ghiduri pentru autorități în scopul creșterii gradului de pregătire pentru evenimente similare viitoare.

**De asemenea, Departamentul Patologie Celulară și Moleculară și Biobaza (DPCM)** a menținut obiectivele generale, de dezvoltare a activităților de cercetare în domenii de interes global și de creștere a capacității de cooperare cu sectorul privat. Astfel, menționăm proiectul finanțat din fonduri structurale în cadrul POC A 1.1.4.-E: **Stabilirea Profilului Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și al Leucemiei Acute Mieloide pentru Designul unor Strategii de Diagnostic Precoce, Prognostic și Tratament, Director strain: Prof. Stefan N Constantinescu; Coordonator executiv: Dr. Carmen C. Diaconu**). Obiectivul principal al proiectului este stabilirea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și mecanismele evoluției spre leucemie acută mieloidă secundară, în scopul identificării de noi strategii de diagnostic precoce, prognostic și management terapeutic. În anul 2020, a fost dezvoltată biobanca (68 pacienți cu suspiciune sau diagnostic de neoplasm mieloproliferativ (NMP) sau alte neoplazii mieloidă, în faza cronică sau puseu blastic) și s-a analizat profilul molecular al acestora. Astfel, analiza mutațiilor driver la pacienții cu diagnostic sau suspiciune NMP (atât în faza cronică cât și în faza leucemică) evaluată până în prezent, a arătat că 47,52% prezintă mutația JAK2 V617F, 6,21% prezintă del52 CALR, 0,31% prezintă del31 CALR, 1,55 % prezintă ins5 CALR, 0,31 % prezintă o deleție combinată cu o inserție în gena CALR exon 9, 1,24 % prezintă mutația MPL W515L, 0,31 % prezintă mutația MPL W515R și 0,31 % prezintă o deleție în gena JAK2 exon 12. Pe de altă parte, s-a realizat analiza profilului mutațional pentru trei pacienți cu leucemie mielomonocitară juvenilă (JMML), un neoplasm mieloproliferativ/mielodisplazic rar diagnosticat în populația pediatrică prin secvențiere țintită (Illumina MySeq) pentru mutații cunoscute în genele EZH2, DNMT3A, IDH1/2, TET2, ASXL1, NPM1, c-CBL, KRAS, etc. Impreună cu evaluarea răspunsului clinic, hematologic și molecular al tratamentului hipometilant, urmat de alotransplantul de celule stem hematopoietice (alo-HSCT) a constituit baza elaborării unui manuscris trimis spre evaluare și acceptat la jurnalul „Frontiers in Oncology”. Manuscrisul cu titlul „Single-Center Experience with Epigenetic Treatment for Juvenile Myelomonocytic Leukemia”, realizat în colaborare cu o echipă de medici specialiști din Institutul Clinic Fundeni, și un centru medical Personal Genetics. De asemenea, și în 2020 s-a continuat implementarea unei strategii de screening pentru inhibitori specifici și selectivi pentru ținte cunoscute, și anume pentru generarea de linii celulare stabile, prin transducție cu retrovirusuri bicistronice care codifică gene umane de interes dar și proteine marker (GFP) în cantități proporționale. Proiectul a favorizat obținerea de rezultate importante diseminate în anul 2020 prin 5 articole WOS/ISI și în cadrul unor conferințe naționale și internaționale.

Proiectul **complex de cercetare de frontieră (PCCF- PNIII – tip P4)** obținut de IVN în parteneriat cu CEMT / IC Fundeni (coordonator) și UMF Craiova (partener) investighează asocierea imunoterapiei cu medicamente orientate molecular în cancerul gastric. Obiectivul principal este identificarea și caracterizarea reglatorilor activării funcției imunitare (immune checkpoints) în cadrul unui sistem nou, actualizat, de clasificare pe baze moleculare a cancerului gastric, pentru implementarea unui tratament personalizat în scopul îmbunătățirii ratei de supraviețuire a pacienților. În cadrul etapei curente a fost investigată prezența unor ținte imune reglatoare (immunecheckpoints). la nivelul lotului retrospectiv care cuprinde 86 de probe de cancer gastric împărțite în subtipuri moleculare. Rezultatele au indicat o corelație inversă între tumorigeneza și progresia tumorală, și prezența TIM3, BTLA, PD-L1 și PD-L2. În paralel, s-a contribuit la analiza și împărțirea în subtipuri moleculare a unui lot prospectiv de 50 pacienți cu cancer gastric prin testarea instabilității microsatelitare (MSI). Aceste rezultate vor fi utilizate pentru validarea funcției prognostice a biomarkerilor (immunecheckpoints) identificați. De asemenea, au fost inițiate șapte culturi primare pornind de la fragmente tumorale gastrice. Aceste vor fi utilizate în etapa următoare pentru realizarea unor studii funcționale. Rezultatele obținute în cadrul acestui proiect au fost valorificate prin publicarea a 2 articole în **World J Gastroenterol (IF: 3.665/2019)**.

În anul 2020 au fost acceptate spre finanțare 2 noi proiecte de tip PN-III:

**-PN-III-P1-1.1-TE-2019-1864 Evaluarea COL10A1 ca potențială țintă terapeutică și biomarker de diagnostic precoce în cancerul gastric (COL-DIA-THER), director de proiect Dr. Laura Necula.** Proiectul are ca scop analiza implicării COL10A1 în carcinogeneza gastrică pentru a evalua potențialul acestuia ca biomarker pentru diagnosticul cancerului gastric, și de asemenea pentru a o evalua ca țintă moleculară pentru dezvoltarea de noi strategii terapeutice. În cadrul acestei etape a fost evaluat nivelul plasmatic și tisular al proteinei COL10A1 la pacienții cu adenocarcinom gastric. Rezultatele obținute sugerează o strânsă asociere între COL10A1 și inițierea și dezvoltarea acestei malignități. Astfel a fost identificat un nivel crescut de COL10A1 în plasma pacienților cu tumori gastrice care este asociat cu un prognostic slab. De asemenea nivelul tisular COL10A1 a fost crescut în tumorile gastrice comparativ cu țesutul normal adiacent, încă din stadiile primare ale tumorii. În etapele următoare vor fi continuate aceste studii prin



încercarea găsirii unei corelații între nivelul COL10A1 și marker de inflamație asociați cu dezvoltarea tumorală.

**-PN-III-P2-2.1-PED524/2020 - Evaluarea potențialului de exploatare a materialelor poroase în tratarea disbiozelor microbiotei; acronim: PREMISE** - responsabil Dr. Coralia Bleotu.

Scopul acestui proiect este de a dezvolta noi materiale micro și mezoporoase (MMM) folosind metode de sinteză recente și de a funcționaliza în continuare aceste materiale pentru a le îmbunătăți eficiența, cu scopul de a putea fi utilizate ca sisteme cu eliberare controlată, în special pentru bolile asociate microbiotei. Aceste sisteme de eliberare controlată sunt dezvoltate pentru administrarea orală și este de așteptat ca acestea să fie protejate în stomac și să își mențină activitatea până la atingerea locului țintă dorit. În limitele proiectului, substanțele naturale utilizate ca agenți biologici activi vor fi încărcate în platformele poroase, cu un sistem de pori îmbunătățit, capabil să găzduiască și să elibereze agenți activi biologici (vor fi utilizate vitamine și polifenoli) pentru tratamentul bolilor legate de microbiotă. Datorită faptului că majoritatea polifenolilor au o solubilitate scăzută vor fi dezvoltate două sisteme inovative de eliberare controlată cu scopul de a asigura eliberarea inteligentă (spre un loc țintă).

**Proiectele de cercetare curentă aprobate pentru anul 2020 de Academia Româna** au ținut analiza incidenței infecției cu EBV și *H. pylori* pe un lot de 79 pacienți cu cancer gastric. EBV nuclear antigen (EBNA) a fost detectat în sange la 69,76% dintre pacienții cu CG, iar mARN pentru EBER1 (Epstein–Barr virus non-encoded RNA1) a fost detectat în țesutul tumoral la 26,58% dintre cazurile de CG. Prevalența HP a fost de 54,54% în grupul de pacienți cu GC. Gena *cagA*, utilizată în mod obișnuit ca marker pentru a caracteriza virulența HP, a fost detectată la 75,92% dintre probele HP pozitive. Co-infecția EBV și HP la nivel de țesut tumoral gastric a fost detectată în 23,63% dintre cazuri. În grupul de pacienții cu CG, infecțiile cu EBV și HP au fost mai frecvent asociate cu sexul masculin (75%, respectiv 64,64%) decât feminin (25%, respectiv 33,33%). În România, nu există până în prezent nici un alt studiu similar care să prezinte incidența infecției EBV în cancerul gastric sau alte cancere digestive. Referitor la infecția cu *H. pylori*, prevalența infecției cu tulpini virulente *cagA* pozitive de HP este ridicată în populația din România și la nivelul pacienților cu patologie gastro-duodenală, rezultatele noastre sugerând că HP este implicat în dezvoltarea CG, în special atunci când este prezentă o tulpină *cagA* pozitivă.

O alta direcție investigată în cadrul **programelor aprobate de Academia Romană în 2020** a fost **studiul mecanismelor moleculare în patogeneza mielomului multiplu (MM)**, responsabil Dr. Cristina Mambet. În vederea caracterizării evenimentelor genetice din diverse faze ale bolii a fost aplicată o tehnică MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), utilizând kit-ul SALSA® MLPA® Probemix P425-B2 Multiple Myeloma (MRC-Holland). Au fost utilizate probe de ADN izolat din plasmocite (separate pe baza antigenului de suprafață CD138), în vederea detectării unei alterări a numărului de copii prezente la nivelul unor locusuri specifice în genomul pacienților cu MM. În total au fost detectate 55 aberații genetice; doi pacienți nu au prezentat modificări. Aberațiile genetice frecvent identificate (peste 50%) au fost reprezentate de: deleție 1p heterozigotă, deleție 13q heterozigotă, amplificare 1q, amplificare cromozom 9 (duplicație heterozigotă), amplificare 15q. Cu frecvența redusă (7.1%) au fost decelate: deleția 5q heterozigot, deleția 12p heterozigotă, amplificarea 9q (duplicație heterozigotă). De asemenea, au mai fost identificate: amplificarea 5q (duplicație heterozigotă) (35.7%), deleția 14q32 (28.6%), deleție 16q heterozigotă (42.8%).

Tot în cadrul **programelor aprobate de Academia Romană în 2020 se înscrie și tema: Studiul unor polimorfisme genetice asociate afecțiunilor dermatologice profesionale**, responsabili Dr. Ana Neagu și Dr. Carmen C. Diaconu. Studiul a avut ca scop corelarea profilului citokinic/chemokinic cu polimorfismele genice putând astfel contribui la descifrarea mecanismelor moleculare, la aprecierea riscului de a dezvolta dermatita de contact profesională boala, și ar facilita diagnosticul bolii. Astfel, a fost investigată asocierea între polimorfismele uninucleotidice din promoterii unor gene pentru citokine (IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), o proteină constitutivă a epidermului cu rol cheie în menținerea funcției de barieră a pielii (filagrina -filament aggregating protein) și dermatita de contact, în lotul de 36 de subiecți, muncitori în industria vopselurilor, într-un studiu ce a permis comparația între grupul de lucrători expuși diagnosticați cu dermatită de contact și grupul de lucrători expuși dar fără boală. Din cele peste 60 mutații care duc la pierderea funcției au fost selectate 4 mutații în gena FLG (R2447X, R501X, 2282del4, S3247X) în scopul evaluării asocierii acestora cu bolile dermatologice profesionale în lotul nostru de studiu. Rezultatele obținute în cadrul acestei teme au fost valorificate prin publicarea unui articol în Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets, trimiterea spre publicare în luna septembrie a unui articol la Experimental and Therapeutical medicine și prezentarea unui poster la Al 29-lea Congres EADV Viena, Octombrie 2020.

Cea mai importantă bogăție a DPCM este resursa umană constituită din 14 cercetători (3 CSI, 3CSII, 5 CSIII, 3CS). Dintre aceștia, 11 sunt doctori în științe. Trei cercetători sunt membri ai unor colective editoriale: **Dr. Carmen Cristina Diaconu** - Journal of Cellular and Molecular Medicine (ISI) IF 4,658, Romanian Biotechnological Letters IF: 0,59, Journal of Contemporary Clinical Practice; BioAccent BAOJ HIV; Herald Scholarly Open Access Journal of Virology and Antivirals; **Dr. Coralia Bleotu** - Journal of Contemporary Clinical Practice; Romanian Archives of Microbiology and Immunology; Letters in Applied NanoBioScience. **Dr. Economescu Mihaela** - World Journal of Stem Cells; IF: 3,534. Trends in Immunotherapy, și International Journal of Gastroenterology.

Unul din membrii colectivului DPCM, **dr. Cristina Mambet** face parte din structura consiliului director al Asociației de Medicină de Laborator din România ([AMLR](http://amlr.ro/?page_id=37)) în calitate de președinte. [http://amlr.ro/?page\\_id=37](http://amlr.ro/?page_id=37)

Rezultatele cercetărilor au fost valorificate în 24 articole publicate în anul 2020 în reviste cotate Clarivate Analytics (WOS), care totalizează un **factor de impact cumulat de 75,474**. Dintre acestea, 17 articole au fost publicate în reviste cu factor de impact mai mare de 3 (**IF global =69,599**). Numai în acest an, articolele publicate de membrii departamentului de Patologie Celulară și Moleculară au fost **citate de un număr de 407 publicații din WOS**. Un articol a avut **36 de citări** în 2019 iar alte **trei articole peste 20 citări**. Au fost propuse spre **premiere 13 articole** pentru rezultatele cercetării în 2020 de către UEFISCDI.

Unele din rezultatele cercetărilor noastre, au fost lansate ca servicii de expertiză, la solicitarea clinicienilor, beneficiarilor privați, **Direcției de Sănătate Publică a Municipiului București cât și ASSMB**, atragând peste 726.480 lei la bugetul institutului. Rezultatele obținute în acest an, vor putea fi lansate ca noi servicii de evaluare moleculară și celulară, la solicitarea clinicienilor sau beneficiarilor privați, fiind recunoscută deja expertiza noastră în domeniu. Trebuie să menționăm și obținerea Certificatului de recunoaștere a participării la WHO Influenza EQAP panel 19 (2020) în cadrul Programului Organizației Mondiale a Sănătății de evaluare a calității pentru determinarea virusului gripal tip A prin metode moleculare - WHO External Quality Assessment Project (EQAP) și de asemenea, participarea în anul 2020 la programul multicentric al OMS de certificare externă și pentru WHO SARS-CoV-2 EQAP.