

Propuneri pentru Planul de cercetare al Academiei Române 2021

Program fundamental

Boli transmisibile prioritare - diagnosticarea infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), investigarea variantelor virale circulante în România și a unor potențiale strategii terapeutice

Responsabil: CSI, Dr. Carmen Diaconu

Faza 1. Detectia SARS-CoV-2 în probele recoltate la subiecții incluși în Programul Național de supraveghere și control al bolilor transmisibile prioritare - dezvoltarea biobancii stabilite în anul 2020 simultan cu participarea la efortul național de testare a SARS-CoV-2

Faza 2 Izolarea tulpinilor de virus SARS-CoV-2 și investigarea variantelor virale circulante în România. Investigarea unor potențiale strategii de neutralizare SARS-CoV2 și tratament.

În urma participării la efortul național de diagnostic SARS-CoV-2 în cadrul Programului Național de supraveghere și control al bolilor transmisibile prioritare, IVN a putut stabili o bancă de probe deosebit de importante pentru evaluarea variantelor virale circulante în România. Propunem dezvoltarea acestei biobancii cu probele de la pacienți SARS-CoV-2 infectați în 2021, izolarea virusurilor circulante (în condițiile laboratorului BSL-3) și investigarea acestora la nivel molecular cu determinarea variantelor genomice cu semnificație prognostică în evoluția COVID-19 către sindrom de detresă respiratorie. De asemenea, propunem investigarea unor potențiale strategii de neutralizare SARS-CoV2 și tratament.

Programe prioritare

Programul 1

1.1. Biomarkeri de prognostic pentru evaluarea pacienților cu infecție SARS CoV-2

Responsabil: Prof. Dr. Simona Ruta

Faza 1. Monitorizarea nivelului citokinelor și chemokinelor proinflamatorii la pacienți cu diferite forme clinice ale infecției SARS CoV-2.

Faza 2. Evaluarea eficacității unor tratamente țintite (anticorpi monoclonali inhibitori de receptor IL-6 sau inhibitori al IL-1 beta) în prevenția sau stoparea evoluției spre forme critice ale infecției cu SARS CoV-2.

Patogenia infecției SARS CoV 2 este insuficient înțeleasă în prezent. Evoluția severă în a doua săptămână de infecție, după ce replicarea virală începe să scadă, a fost atribuită unui sindrom hiperinflamator, ca urmare a unei activări aberante a răspunsului imun, cu apariția unei așa numite furtuni de citokine, care conduce la Sindrom de Detresă Respiratorie Acută (ARDS), cu hipoxemie severă și cu o mortalitate estimată de aproximativ 40%. Ne propunem monitorizarea profilului unor citokine și chemokine proinflamatorii la pacienți cu diferite forme clinice ale infecției SARS CoV-2 pentru a defini biomarkeri care să ghideze inițierea unui tratament imunomodulator țintit, bazat pe anticorpi monoclonali inhibitori de receptor IL 6 (tocilizumab) sau inhibitori al IL-1 beta (anakinra) pentru prevenirea sau stoparea evoluției spre forme critice ale infecției cu SARS CoV-2.

Programul 2

2.1. Translatarea algoritmului identificat in silico în diagnosticul patologiei colului uterin.

Responsabil: Dr Iancu Iulia Virginia

Faza 1. Testarea valorii de diagnostic și prognostic pentru potențiali biomarkeri în cancerul cervical folosind inteligența artificială.

Faza 2. Testarea și validarea setului de markeri identificați în probe biologice.

Tema propusă urmărește folosirea inteligenței artificiale, mai exact a mașinilor virtuale (VM) pentru a identifica, testa și valida, folosind diverse seturi de date biologice, anumiți algoritmi/pattern-uri asociați patologiei colului uterin.

2.2. Corelația mutațiilor în gena TADA3 cu evoluția leziunilor HPV induse.

Responsabil: Drd. Albușescu Adrian

Faza 1. Secvențierea genei TADA3 în probe biologice.

Faza 2. Corelația mutațiilor cu genotipul HPV și evoluția leziunilor.

Proteina codificată de TADA3 este un adaptor de activare transcripțională, face parte din complexul histon acetilază PCAF și se asociază cu proteina tumorsupresor p53 contribuind la apoptoza mediată de p53. S-a sugerat că mutațiile în această gena pot contribui la transformarea celulară și rezistența la tratament. Tema propusă urmărește evaluarea rolului unor mutații în gena TADA3 în progresia leziunilor de col.

2.3. Rolul metilomului HPV în patogenie

Responsabil Dr. Anton Gabriela

Faza 1. Elaborare protocol. Alcatuire lot de studiu și testare virală.

Faza 2. Evaluarea metilomului viral ca potențial marker de triaj.

Studii recente indică faptul că metilomul distinge dintre femeile infectate cu genotipuri oncogene HPV pe cele cu neoplazie intraepitelială cervicală de gradul 2+ (CIN2 +). Alături de metilarea siturilor CpG din genele celulare, un interes deosebit îl suscită genele HPV (L1, L2, URR) al căror profil epigenetic s-ar putea constitui într-un potențial biomarker.

Programul 3

3.1. Studiul răspunsului la hipoxie pentru celule neuronale și gliale expuse la etanol

Responsabil: Dr. Neagu Ana Iulia

Faza 1. Analiza răspunsului la hipoxie pentru culturi de celule neuronale și gliale expuse la etanol timp de 7 zile

Faza 2. Analiza răspunsului molecular la hipoxie pentru culturi de celule neuronale și gliale expuse la etanol în mod cronic (pentru mai mult de 50 de zile)

Consecințele traumatismelor vertebro-medulare (TVM) reprezintă o provocare importantă pentru sistemele sanitare din întreaga lume. Consumul de alcool etilic (în mod cronic sau acut) este un factor de risc pentru producerea traumatologiei vertebro-medulare; iar recuperarea posttraumatică a pacienților consumatori de etanol în mod cronic prezintă particularități surprinzătoare (fiind uneori mai eficientă comparativ cu cea a pacienților tratați pentru deficite post TVM și fără consum abuziv de alcool în antecedente). Ne propunem să studiem răspunsul celular la hipoxie (ca factor de suferință medulară ce apare precoce după producerea TVM) în culturi de celule și consecințele moleculare ale privării de oxigen în liniile celulare cercetate. Particularitățile moleculare ale răspunsurilor posthipoxemice ale celulelor medulare (expuse și neexpuse la etanol) pot sta la baza alcătuirii unor strategii terapeutice potențial benefice în recuperarea suferințelor produse de traumatismele vertebro-medulare.

3.2. Cercetări comparative privind comunitățile de diatomee bentice în ape dulci din Larsemann Hills, Antarctica de Est, și lacuri glaciare din munții Făgărași, România

Responsabil: Dr. Florica Topârceanu

Faza 1. Identificarea și descrierea speciilor de diatomee din probele prelevate în Antarctica

Faza 2. Identificarea și descrierea speciilor de diatomee din probele prelevate în România

Faza 1. Cercetarea va fi efectuată prin analiza fotografiilor obținute prin analiza SEM a sedimentelor din probele acvatice antarctice (recoltate din lacul cu apă potabilă al Bazei Law și un curs de apă rezultat din topirea zăpezii în zona de capatare a lacului Scandrett). Fotografiile au fost realizate în cadrul unei colaborări cu ECOIND București în anul 2020. Vor fi utilizate criteriile morfologice de identificare a genurilor de diatomee și determinatoarele online pentru descrierea speciilor de diatomee identificate

Faza 2. Folosind procedee similare, cercetarea va continua prin analiza fotografiilor obținute prin analiza SEM a sedimentelor din probe acvatice recoltate din lacurile glaciare Capra și Bâlea. Se va realiza un studiu amplu al literaturii de specialitate privind sistematica diatomeelor. Analiza comparativă a rezultatelor în cele două medii distincte, antarctic și temperat, ne va putea oferi indicii despre speciile din Antarctica sensibile sau vulnerabile la încălzirea regională și globală a mediului înconjurător care are în prezent o tendință ascendentă, dar și a speciilor din România sensibile sau vulnerabile la poluarea mediului montan prin turism.

3.3. Mecanisme moleculare în patogeneza mielomului multiplu

Responsabil: Dr. Cristina Mambet

Mielomul multiplu (MM) este o afecțiune clonală a limfocitelor B caracterizată prin proliferarea aberantă de plasmocite în măduva osoasă. Printre complicațiile bolii se numără insuficiența medulară, afectarea renală, fracturile pe os patologic, fracturile vertebrale compresive ce pot conduce la invalidate, infecțiile. MM ocupă al doilea loc ca frecvență în rândul neoplaziilor hematologice, pacienții având o rată de supraviețuire la 10 ani de numai 3%. În cele mai multe cazuri, MM este precedat de o condiție asimptomatică denumită gamopatie monoclonală de semnificație neprecizată (MGUS), definită prin prezența serică a unei imunoglobuline monoclonale sau a unui lanț ușor de un singur tip (kappa sau lambda).

Faza 1. Extinderea bancii de probe de plasmă și ADN izolat din celule 138+, obținute de la pacienți cu mielom multiplu și MGUS.

Va fi aplicată în continuare tehnica MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), utilizând probe de ADN izolat din plasmocite, în vederea caracterizării anomaliilor genetice asociate cu MM și MGUS.

Faza 2. Identificarea de potențiali biomarkeri neinvazivi asociați cu diverse forme clinice și stadii de boală, inclusiv MGUS.

Probele de plasmă vor fi analizate cu ajutorul unor tehnici proteomice multianalit și ELISA. Va fi investigată expresia unor citokine, chemokine, markeri de angieneză și markeri osoși ce va fi corelată cu date clinice, imagistice și investigațiile uzuale de laborator.

3.4. Biomarkeri pentru detecția precoce a cancerului pancreatic

Responsabil: Dr. Coralia Bleotu

Cancerul pancreatic (CP) este o afecțiune cu prevalență redusă, dar mortalitate mare, cu o rată de supraviețuire la 5 ani a pacienților de aproximativ 7%. În ciuda progreselor înregistrate în managementul pacienților cu tumori maligne, rata de supraviețuire a pacienților cu CP a rămas aproape neschimbată pe parcursul ultimelor decenii. Prognosticul negativ se datorează, pe de o parte creșterii insidioase și simptomatologiei nespecifice până în stadii avansate, iar pe de altă parte, absenței unor metode sensibile și specifice pentru diagnosticul precoce. Printre factorii de risc care cresc riscul de apariție a CP se numără fibroza chistică, pancreatita cronică nonereditară, diabetul zaharat și rezistența la insulină, chisturile pancreatice, consumul de alcool, infecția cu virusurile hepatitice B și C. Aproximativ 5-10% dintre pacienții cu cancer pancreatic au antecedente heredocolaterale de cancer pancreatic.

Faza 1. Dezvoltarea bancii de probe de plasmă

Dezvoltarea implică izolate de la trei categorii de subiecți: pacienți cu factori de risc pentru CP, pacienți cu diagnostic recent de PC și un lot martor alcătuit din subiecți sănătoși, cu distribuție pe grupe de vârstă și sex similară cu cea a pacienților.

Faza 2. Identificarea unor posibili biomarkeri neinvazivi pentru diagnosticul precoce al CP.

Se va efectua un screening al probelor de plasmă pentru a evalua expresia unor citokine, chemokine, factori de creștere și alte proteine solubile cu ajutorul unor tehnici proteomice multianalit, precum și ale unor microARN-uri (miRNAs) implicați în cancer, prin utilizarea unui miRNA-qPCR array. Proteinele și miRNAs identificate ca având o expresie diferențiată în cele 3 loturi de subiecți vor fi supuse ulterior unor tehnici de validare.