

RECEPȚIONAT

Ministerul Educației și Cercetării

_____ 2025

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2025

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

pentru etapa 2024

privind implementarea Subprogramului de Cercetare (2024–2027)

**MICROBIOMUL INTRATUMORAL ȘI IMUNITATEA LOCALĂ ÎN CANCERUL
COLORECTAL: MEDIEREA RĂSPUNSULUI LA TERAPIA SPECIFICĂ**

Codul subprogramului 100101

Prioritatea Strategică SĂNĂTATE

Directorul organizației

BALTAGA Ruslan _____

Consiliul științific

BULAT Iurie _____

Conducătorul proiectului

STRATAN Valentina _____

L.Ș.

Chișinău 2025

CUPRINS

1. Scopul.....	3
2. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)	3
3. Acțiunile realizate (obligatoriu).....	3
4. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu).....	4
5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu).....	7
6. Colaborare la nivel național și internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)	8
7. Dificultățile în realizarea proiectului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.) (după caz)	8
8. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)	8
9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice.....	9
10. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):.....	9
11. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2024 de membrii echipei proiectului (opțional).....	10
12. Concluzii.....	10
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024.....	11
Executarea devizului de cheltuieli	13
Componența echipei conform contractului de finanțare 2024	14

1. Scopul

Elaborarea documentelor și procedurilor pentru asigurarea calității probelor biologice și a datelor. Inițierea recoltării probelor biologice de la subiecții incluși în studiu și procesarea acestora.

Obiective

1. Elaborarea criteriilor de includere a pacienților în studiu și a protocoalelor de recoltare, livrare și procesare a probelor de țesut tumoral;
2. Implementarea sistemului de management al calității ce vizează subiectul abordat
3. Recoltarea probelor de țesut înainte de chimioterapie și/sau radioterapie.
4. Caracterizarea imunității locale în primul lot de probe biologice.

2. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Elaborarea documentelor necesare bunei realizări a proiectului
2. Instruirea personalului cu referire la cercetări ale microbiomului intratumoral și imunității locale.
3. Elaborarea ghidului de management al calității
4. Recoltarea unui lot de probe biologice (țesut tumoral proaspăt și țesut histologic normal adiacent tumorii)

3. Acțiunile realizate (obligatoriu)

1. Elaborarea documentelor necesare bunei realizări a proiectului – *au fost elaborate fișa tehnică a pacientului, consimțământul informat a pacientului, documentul ce vizează controalele pozitive și negative, proceduri operaționale de laborator, jurnalul de înscriere a participanților ș.a.*
2. Instruirea personalului cu referire la cercetări ale microbiomului intratumoral și imunității locale – *în baza documentelor elaborate a fost instruit personalul care recoltează probele despre modul și criteriile de management al calității probelor recoltate. Au fost instruiți intern personalul de laborator cât și online prin participarea la diferite cursuri ce vizează microbiomul uman.*
3. Elaborarea ghidului de management al calității – *a fost elaborat ghidul de management al calității care include toate aspectele de calitate începând cu pregătirea pacientului și terminând cu analiza datelor în laborator.*
4. Recoltarea unui lot de probe biologice (țesut tumoral proaspăt și țesut histologic normal adiacent tumorii) – *au fost recoltate o serie probe biologice. O parte din țesut a fost alicotat și stocat în ultracongelator pentru analiza ulterioară a componentei metagenomului iar din altă parte de țesut au fost izolate limfocitele infiltrante tumoral.*

4. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu)

Microbiota este privită ca un organ invizibil care modulează numeroase funcții fiziologice, iar disbacterioza a fost implicată ca o contribuție la boli care acoperă diferite sisteme. În special, microbiota participă agresiv la tumorigeneza și progresia diferitelor tipuri de cancer prin supresia imună mediată de inflamație, căi metabolice și toxine derivate din bacterii. Aplicarea secvențierii de generația următoare (NGS) în studierea microbiomului au permis cercetări asupra comunităților microbiene, a genomului acestora și a funcțiilor lor cu o sensibilitate mai mare decât oricând. Cu toate acestea, sensibilitatea dată este o sabie cu două tăișuri, deoarece aceste instrumente detectează eficient, de asemenea, ADN-ul contaminant și contaminarea încrucișată, ceea ce poate influența interpretarea corectă a datelor microbiomului. Luând în considerare aceste aspecte, unul din obiectivele primului an de studiu s-a referit la stabilirea unui protocol strict ce vizează modul de evitare a contaminărilor la toate etapele prin stabilirea fluxului probelor, modului de recoltare și tipul de controale care vor fi utilizate cu scopul monitorizării punctului de contaminare și respectiv care vor ajuta la decontaminarea bioinformatică.

Pentru realizarea obiectivelor trasate, a fost pregătit setul de acte necesar pentru buna desfășurare a procesului științific. A fost elaborat Consimțământul informat al pacientului care să corespundă cu necesitățile studiului și a pacientului. A fost elaborată fișa tehnică a pacientului care include ancheta cu datele care trebuie colectate de la pacient și fișa cu cerințele de recoltare și atribuire a ID-urilor unice pentru fiecare pacient și probă. De asemenea, a fost elaborat jurnalul de înscriere a participanților în studiu pentru un management eficient al subiecților. Pe lângă aceste documente de bază, au fost elaborate procedurile operaționale ale etapelor preanalitică, analitică și postanalitică.

În scopul aprecierii corecte a compoziției microbiomului intratumoral s-a decis recoltarea de la fiecare pacient a unei probe de țesut tumoral și a unei probe de țesut normal (TT) histologic adiacent tumorii (NAT) în mediu de cultură RPMI 1640. Probele de țesut tumoral sunt obținute din partea interioară a tumorii pentru a evita parțial recoltarea microbiomul intestinal, iar probele de țesut NAT sunt obținute de pe marginea negativă a tumorii, dintr-o zonă clar separată de tumoare de câțiva centimetri (la mai mult de 5 cm distanță de tumoare) și care nu prezintă semne de creștere anormală, inflamație sau alte modificări patologice.

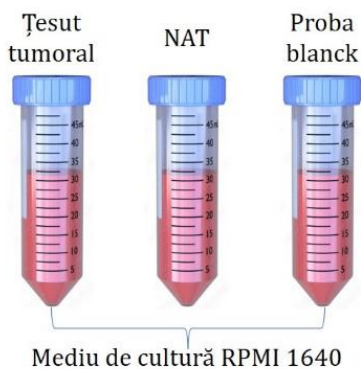


Figura 1. Tipul de probe biologice și controale recoltate.

Pe lângă probele biologice destinate aprecierii compoziției microbiomului și a limfocitelor infiltrante tumorale (TIL) se pregătește și un control blank. Controlul negativ (sau blank) presupune un tub cu mediu de cultură RPMI 1640 care este amplasat deschis în sala chirurgicală în timpul recoltării probelor biologice. Acest control permite identificarea microorganismelor care se află în aerul sălii chirurgicale și permite identificarea contaminării respective. Astfel, înaintea intervenției chirurgicale de excizie a tumorii se pregătesc de către executorii proiectului câte 3 tuburi de 50 mL cu mediu

RPMI 1640 steril. Pe fiecare tub se lipește câte o etichetă cu inscripțiile: PROBA T, PROBA N și PROBA B (*Figura 1*).

1. proba de țesut tumoral (PROBA T)
2. proba de țesut normal histologic adiacent tumorii, NAT (PROBA N)
3. control blank (PROBA B) – vas cu RPMI 1640 menținut deschis în încăperea unde se recoltează proba.

Medicul care recoltează probele biologice scrie pe etichetele lipite pe tuburi ID-urile corespunzătoare (conform fișei tehnice) care vor coincide cu cele indicate în fișa tehnică (ancheta pacientului). Ulterior probele sunt împachetate în săculețe „Zip-Lock” și transportate în genți sterile în laborator decurs de 2 ore de la recoltare.

Toate probele de țesut tumorale și țesut normal histologic adiacent tumorii care ajung în laborator sunt imediat alicotate în condiții sterile într-o boxă de biosiguranță prelucrată preventiv cu soluție care distruge acizii nucleici și microorganismele. Câteva alicote (în dependență de mărime probei biologice) sunt depozitate la -84°C în banca de țesuturi tumorale pentru analiza ulterioară a compoziției microbiomului (panificată conform programului de realizare la finele anului 2025). Câte o porțiune de țesut tumoral și NAT sunt supuse în aceeași zi procesului de disociere tumorală și izolarea TIL apoi sunt supuse unei analize de imunofenotipare pe bază de citometrie în flux multicoloră.

Conform protocolului de management al calității elaborat de echipa proiectului, vor fi utilizate controale suplimentare a contaminării la diferite etape de procesare a țesutului în scopul aprecierii compoziției microbiomului intratumoral. Astfel, se va izola concomitent (în aceeași zi și în aceleași condiții) ADN-ul metagenomic a minim 3 subiecți (pentru fiecare subiect se include TT, NAT, Blank) cu includerea unui control al contaminării în timpul extracției. Un alt control al contaminării va fi inclus la etapa amplificării regiunilor 16S rRNA în timpul preparării bibliotecilor genomice.

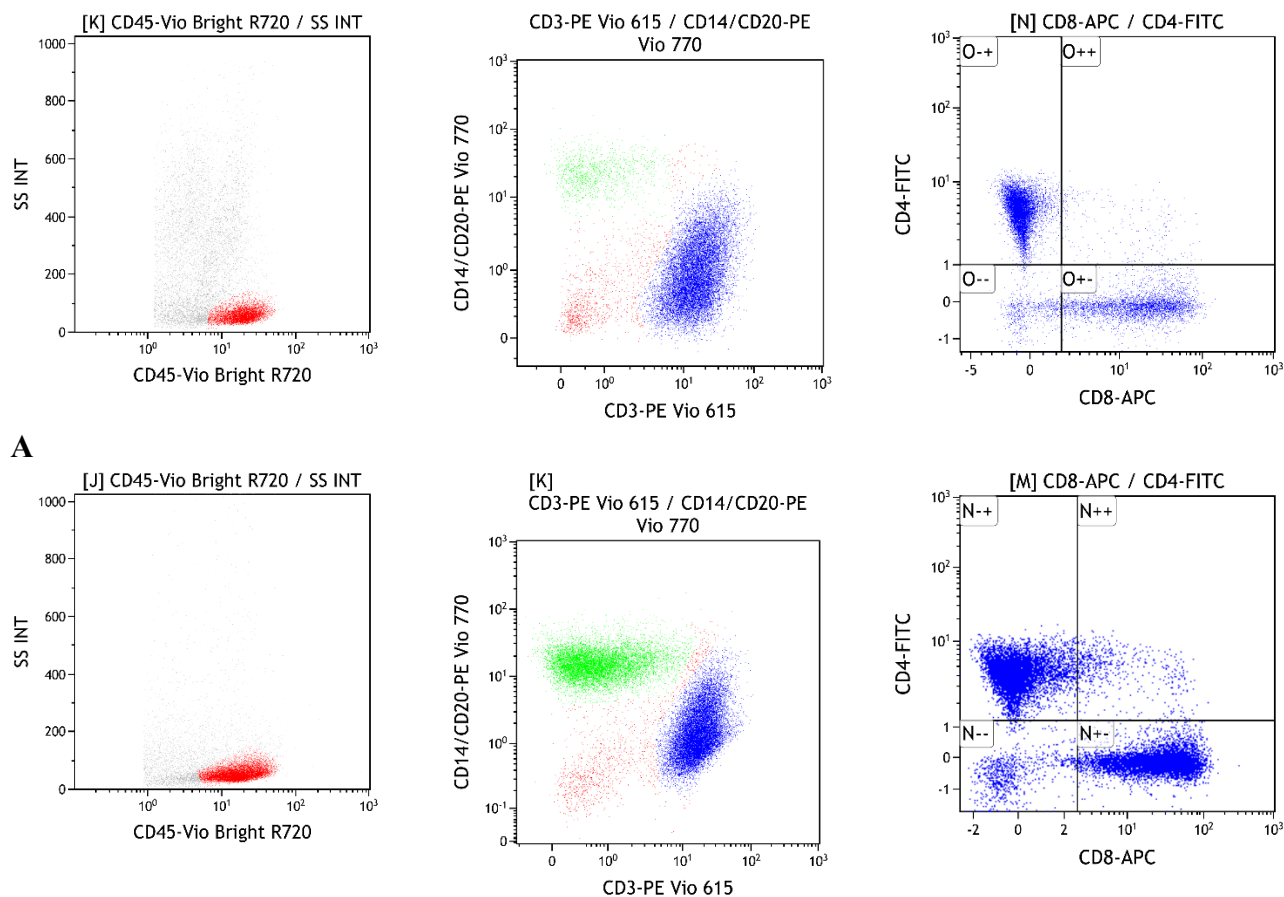
Astfel, pentru a putea controla ADN-ul contaminant și contaminarea încrucișată în studiile respectiv (care presupune un microbiom cu biomasă microbiană scăzută), se iau în calcul măsurile necesare pentru (i) reducerea tuturor tipurilor de contaminare și greșeli experimentale, (ii) monitorizarea și identificarea surselor de contaminanți și (iii) recunoașterea și atenuarea efectelor ADN-ului contaminant și a contaminării încrucișate în timpul analizei. Aceste elemente ne permit să gestionăm efectele contaminării și corectitudinea analizei bioinformatică a datelor ulterioare.

Conform protocolului de management al calității și de prevenire și monitorizare a contaminărilor elaborat de echipa proiectului, o etapă importantă, și adesea decisivă este etapa de decontaminare bioinformatică a datelor metagenomice obținute în urma secvențierii NGS. Această procedură include o serie de algoritmi care înlătură, din setul de date obținut din probele biologice, datele în baza controalelor negative utilizate la fiecare etapă de procesare. Datorită acestor algoritmi vor fi obținute datele reale despre compoziția microbiomului intratumoral.

Pe parcursul primului an de studiu s-a recoltat un set de probe destinat optimizării procedurii de izolare a limfocitelor infiltrate tumoral și a algoritmilor de analiză a datelor achiziționate la dispozitivul de citometrie în flux. TIL au fost izolate cu utilizarea unor seturi de reactive gata preparate care permit disocierea țesutului (atât tumoral cât și NAT) și izolarea TIL.

Din totalul de probe colectate în anul 2024, câteva au fost utilizate pentru optimizare iar două au fost incluse în studiu ca respectând toate criteriile de incluziune. Rezultatele primului set de probe

(TT și NAT) a demonstrat o achiziție de aproximativ 100000 evenimente/tub pentru ambele tipuri de probe biologice. În proba TT analizată s-au identificat 50% limfocite din totalul leucocitelor ce se subîmpart după cum urmează: 4% limfocite mature B (CD20+), 3% limfocite mature NK, 43% limfocite mature T (CD3+). Din totalul de limfocite T (CD3+) 27% sunt limfocite CD4+, CD8-, 13% limfocite CD4-, CD8+ și 3% limfocite CD4-, CD8-, raport $CD4/CD8^- = 2.07$. În NAT recoltat de la același pacient s-au identificat 80% limfocite din totalul leucocitelor dintre care: 32% limfocite mature B (CD20+), 2% limfocite mature NK, 46% limfocite mature T (CD3+). Din totalul de limfocite T (CD3+) 27% sunt limfocite CD4+, CD8-, 23% limfocite CD4-, CD8+ și 2% limfocite CD4-, CD8-, raport $CD4/CD8^- = 1.0$ (**Figura 2**).

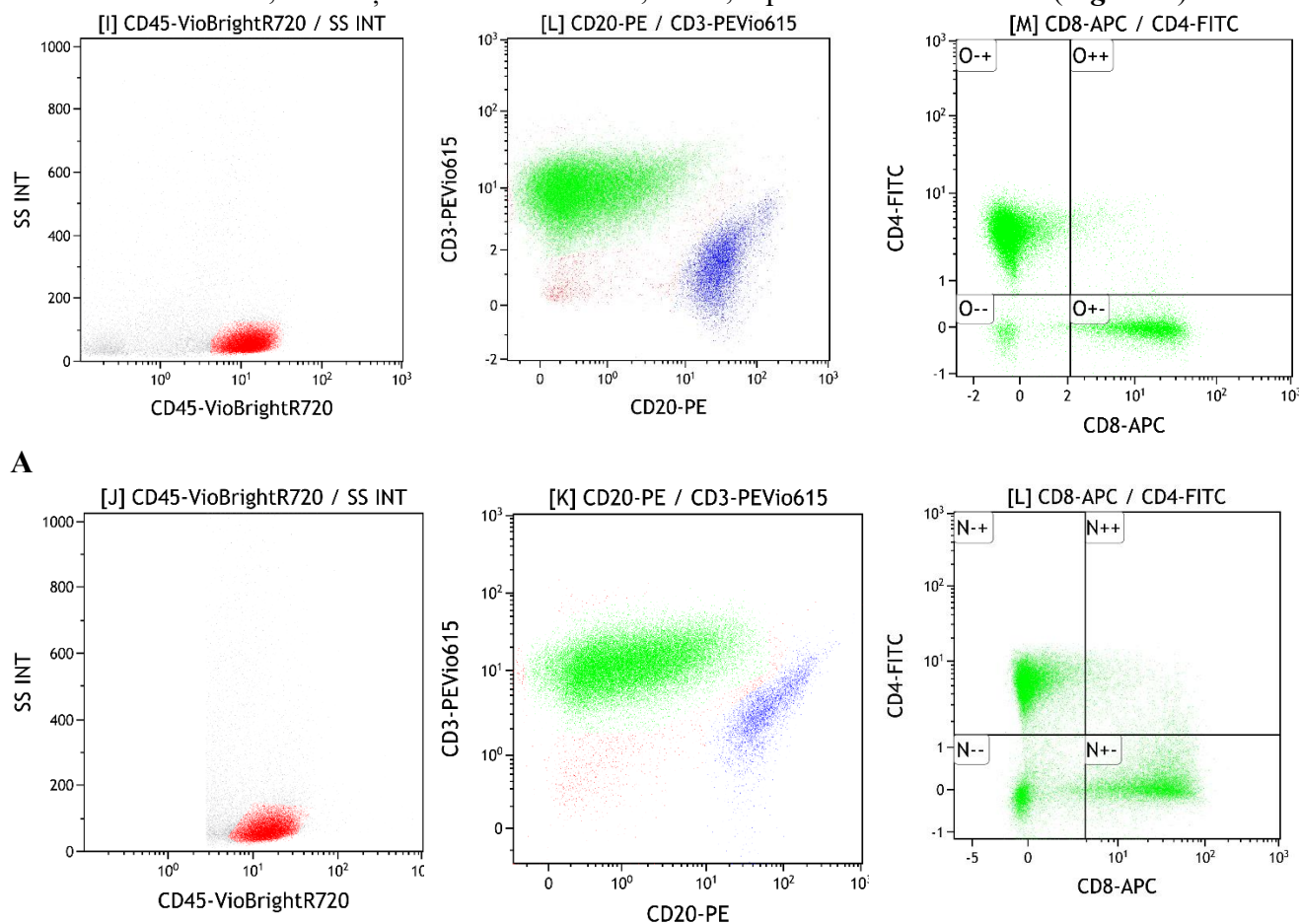


B

Figura 2. Diagrame de dispersie a limfocitelor. A – TIL izolate din țesutul tumoral. B – TIL izolate din țesut NAT

Rezultatele setului 2 de probe (TT și NAT) a demonstrat o achiziție de aproximativ 400000 evenimente/tub pentru ambele tipuri de probe biologice. În proba TT analizată s-au identificat 85% limfocite din totalul leucocitelor ce se subîmpart după cum urmează: 15% limfocite mature B (CD20+), 1% limfocite mature NK, 69% limfocite mature T (CD3+). Din totalul de limfocite T (CD3+) 50% sunt limfocite CD4+, CD8-, 16% limfocite CD4-, CD8+ și 3% limfocite CD4-, CD8-, raport $CD4/CD8^- = 3.10$. În NAT recoltat de la același pacient s-au identificat 81% limfocite din totalul leucocitelor dintre care: 7% limfocite mature B (CD20+), 1% limfocite mature NK, 73%

limfocite mature T (CD3+). Din totalul de limfocite T (CD3+) 36% sunt limfocite CD4+, CD8-, 24% limfocite CD4-, CD8+ și 3% limfocite CD4-, CD8-, raport CD4/CD8⁺ = 1.5 (**Figura 3**).



B

Figura 3. Diagrame de dispersie a limfocitelor. A – TIL izolate din țesutul tumoral. B – TIL izolate din țesut NAT

În rezultate se observă un raport CD4/CD8 mai mare în cazul țesutului tumoral comparativ cu țesutul normal histologic adiacent tumorii (2.07 și 3.10 în TT, 1.0 și 1.5 în NAT).

Acțiunile realizate sunt indispensabile ca studiul care include cercetarea mediilor cu biomasă microbiană scăzută să genereze suficiente date și ca echipa de cercetare să respecte și să urmărească fiecare etapă critică atunci când se ocupă cu probe de microbiom cu biomasă microbiană scăzută. În acest sens, sperăm că acțiunile noastre în acest an de studiu ne vor ajuta să monitorizăm contaminările și să obținem rezultate sigure.

5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)

Primul an de studiu sa bazat pe elaborarea documentației necesare realizării studiului și pe planul de asigurare a calității, astfel nu putem vorbi despre un impact științific, social și/sau economic al acestor acțiuni.

Impactul științific, social și/sau economic în acest caz se referă la impactul prezumtiv al rezultatelor finale și anume: cercetările vor contribui la acumularea de noi cunoștințe despre relația

dintre microbiomul intratumoral și imunitatea micromediului tumoral în progresia cancerului colorectal precum și modul în care poate fi modulat microbiomul pentru îmbunătățirea răspunsului imun și a răspunsului la tratamentul chimioterapic și/sau radioterapic. Cunoștințele acumulate ar putea avea un impact pozitiv asupra noilor direcții de cercetare în oncologie și ar putea determina noi echipe de cercetare din Republica Moldova să cerceteze diferite mecanisme de carcinogeneză influențate de microbiomul intratumoral.

Microbiomul intratumoral asociat CRC ar putea fi exploatat ca instrument prognostic și predictiv pentru persoanele cu carcinom colorectal. Prezența unor grupe de bacterii sau a unor semnături de microbiom ar putea prezice rezistența la chimioterapie și toxicitatea acesteia.

Modificarea microbiomului ar putea fi integrată în strategiile de prevenire și tratament pentru CCR.

De asemenea, rezultatele obținute ar putea reduce costurile de tratament pentru asigurările naționale de sănătate.

6. Colaborare la nivel național și internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)

7. Dificultățile în realizarea proiectului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.) (după caz)

Nu au fost.

8. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2024 în cadrul Subprogramului de Cercetare**

„Microbiomul intratumoral și imunitatea locală în cancerul colorectal: medierea răspunsului la terapia specifică”

1.Monografii (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1.monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitole în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4.4. în alte reviste naționale

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1.cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice.

9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice. (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor)

10. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):

➤ Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

Model: Nume, prenume / Emisiunea / Subiectul abordat

11. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2024 de membrii echipei proiectului (opțional)

12. Concluzii

1. Documentele elaborate asigură buna desfășurare a studiului respectiv atât la etapa includerii pacienților în studiu cât și la etapele de procesare a probelor biologice și de analiză și interpretare a datelor.
2. Planul de management al calității și monitorizare a contaminărilor prin includerea controalelor negative și a menținerii unui mediu de lucru steril este decisiv în studiile ce vizează probele biologice cu biomasă microbiană redusă.
3. Analiza inițială a unor probe de țesut tumoral și țesut normal histologic adiacent tumorii sugerează despre diferențe ale compoziției TIL între acestea.

Conducătorul proiectului _____ / Valentina STRATAN

Data: _____

LȘ

13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024
„Microbiomul intratumoral și imunitatea locală în cancerul colorectal: medierea răspunsului la terapia specifică”

Codul subprogramului: 100101

Cancerul colorectal (CCR) este al treilea cel mai frecvent cancer și contribuie la aproximativ 10% din cazurile noi de cancer la nivel global. Pacienții cu CCR sunt adesea diagnosticați într-un stadiu avansat. În plus, eficacitatea terapiilor combinate, inclusiv chimioterapia, radioterapia și imunoterapia, prezintă provocări mari. Acumularea de dovezi sugerează un rol important al microbiomului intratumoral în medierea răspunsului la tratamentul chimeo- și/sau radioterapic prin variate mecanisme, inclusiv prin stimularea sau inhibarea imunității locale.

Studierea microbiomului intratumoral prin tehnologia de secvențiere de generație următoare (NGS) oferă posibilitatea evaluării compoziției microorganismelor din interiorul tumorii chiar dacă cantitatea lor este foarte mică. Însă, în același timp apar o serie de provocări, una din ele fiind contaminarea cu microorganisme din mediul ambiant și contaminarea încrucișată. Luând în considerare acest aspect, este primordial să se stabilească un protocol de management al calității și de monitorizare a contaminărilor pentru a putea obține rezultate valide în ceea ce privește compoziția reală a microbiomului intratumoral.

A fost realizată o scanare a tuturor etapelor studiului de la recoltarea probelor (din sala chirurgicală) până la analiza datelor metagenomice (decontaminarea bioinformatică). În baza schemei fluxului probelor biologice sa decis, în primul rând, modul de menținere a unui mediu suficient de steril ca să reducem contaminarea din mediu ambiant cât și separare fizică, prin spații sau boxe de biosiguranță, a diferitor etape de procesare a probelor. În al doilea rând, pentru monitorizarea contaminărilor, sa decis utilizarea mai multor controale negative în dependență de etapă. La etapa de recoltare se utilizează un control blank ce prevede un tub cu mediu de cultură (același ca și în tuburile pentru recoltarea țesutului) care se menține deschis în sala chirurgicală în tipul recoltării țesuturilor. Un al doilea control negativ este cel utilizat la etapa de extracție a ADN-ului metagenomic, La această etapă se recomandă lucrarea concomitentă a mai multor probe pentru a putea depista eficient contaminările. Un al treilea control negativ este utilizat la etapa de amplificare, adică la etapa de preparare a librăriilor metagenomice. Și în acest caz se recomandă lucrarea concomitentă a mai multor probe de ADN.

Controalele negative selectate și respectiv datele acestora obținute după secvențiere ne vor permite să efectuăm o decontaminare bioinformatică corectă care este decisivă pentru obținerea rezultatelor despre compoziția reală a microbiomului intratumoral.

Aceste date vor fi ulterior asociate cu semnăturile imunității locale care este evaluată prin analiza limfocitelor infiltrante tumorale (TIL). La etapa respectivă a fost optimizat protocolul de disociere tisulară, izolarea TIL din țesutul tumoral (TT) și țesutul normal histologic adiacent tumorii (NAT) și achiziționarea datelor prin citometrie în flux. După procesarea a unor probe, se observă o diferență a compoziției TIL între TT și NAT. De asemenea, se observă un raport CD4/CD8 mai mare în cazul TT.

Acțiunile întreprinse în primul an de studii va asigura buna desfășurare a procesului de cercetare și obținerea de rezultate sigure.

The intratumoral microbiome and local immunity in colorectal cancer: mediation of response to the specific therapy”

Subprogram code: 100101

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and contributes to about 10% of new cancer cases globally. Patients with CRC are often diagnosed at an advanced stage. In addition, the effectiveness of combination therapies, including chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, presents great challenges. Accumulating evidence suggests an important role of the intratumoral microbiome in mediating the response to chemo- and/or radiotherapy treatment through various mechanisms, including by stimulating or inhibiting local immunity.

The study of the intratumoral microbiome by next-generation sequencing (NGS) technology offers the possibility to assess the composition of microorganisms inside the tumor even if their amount is very small. However, at the same time a number of challenges arise, one of them being contamination with environmental microorganisms and cross-contamination. With this in mind, it is of main importance to establish a quality management and contamination monitoring protocol in order to be able to obtain valid results regarding the true composition of the intratumoral microbiome.

Was performed a scan of all stages of the study from sample collection (from the surgical room) to metagenomic data analysis (bioinformatics decontamination). Based on the biological sample flow scheme, it was firstly decided how to maintain a sufficiently sterile environment to reduce environmental contamination, as well as the physical separation, by biosafety chambers or boxes, of the different sample processing steps. Secondly, for contamination monitoring, it was decided to use several negative controls depending on the stage. At the collection stage, a blank control is used which provides a tube with culture medium (the same as in the tissue collection tubes) that is kept open in the surgical room during tissue collection. A second negative control is the one used at the metagenomic DNA extraction stage. At this stage, it is recommended that several samples are processed at the same time in order to detect efficiently contaminations. A third negative control is used at the amplification stage, i.e. at the metagenomic library preparation stage. In this case too, it is recommended to work on several DNA samples at the same time.

The selected negative controls and their respective data obtained after sequencing will allow us to perform a correct bioinformatic decontamination which is decisive for obtaining results about the real composition of the intratumoral microbiome.

These data will be subsequently associated with local immune signatures which is assessed by tumor infiltrating lymphocyte (TIL) analysis. At this stage, was optimized the tissue dissociation protocol, TILs extraction from tumor tissue (TT) and histologically normal tissue adjacent to tumor (NAT) and acquiring data by flow cytometry. After processing some samples, observed a difference in TIL composition between TT and NAT. A higher CD4/CD8 ratio is also observed in TT.

The actions undertaken in the first year of studies will ensure the successful development of the research process and reliable results.

**Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2 din contractul de finanțare pentru anul 2024**

Codul subprogramului: **100101**

Denumirea codurilor economice	Cheltuieli, mii lei			
	Cod Eco (k6)	Aprobat	Precizat	Executat
	1	2	2	6
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	2111	1268,2	1268,2	1215,27
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	2121	304,4	304,4	291,6
Deplasări de serviciu peste hotare	2227	58,0	58,0	57,3
Servicii neatribuite altor aliniate	2229	81,64	81,64	1,8
Alte prestări sociale ale angajaților				
Cheltuieli curente neatribuite la ale categorii				
Procurarea activelor materiale	3141	70,6	70,6	70,6
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	3351	377,9	377,9	376,9
Procurarea materialelor de uz gospodaresc și rechizitelor de birou	3361	13,8	13,8	12,6
Procurarea altor materiale				
Total		2174,5	2174,5	2026,07

Conducătorul organizației / _____ / Ruslan BALTAGA

Șef adjunct SEF _____ / Ecaterina PRUTEANU

Conducător de proiect / _____ / Valentina STRATAN

Data: _____

LȘ

Componenta echipei conform contractului de finanțare 2024
Codul subprogramului 100101

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2024						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Țuțuianu Valeriu	1989		1	02.01.2024	
2.	Stratan Valentina	1962	d.ș.m	0.5	01.03.2024	
3.	Popa Cristina	1997		1	02.01.2024	
4.	Balan Veronica	1996		1	02.01.2024	
5.	Novac Mihail	1997		0.75	15.01.2024	
6.	Barbuța Ala	1975		0.5	01.03.2024	
7.	Suceveanu-Păduraru Anelia	1964		0.25	01.03.2024	
8.	Coltuclu Galina	1992		0.5	01.03.2024	
9.	Andrușca Diana	1992		0.25	01.03.2024	
10.	Brenișter Sergiu	1973	d.ș.m.	0.25	01.01.2024	08.09.24
11.	Cojocaru Corneliu	1970	d.ș.m.	0.25	22.01.2024	
12.	Eftodii Victor	1956	d.h.m	0.25	01.03.2024	
13.	Bîlba Valeriu	1969	d.ș.m.	0.25	01.03.2024	
14.	Ciobanu Marcel	1969	d.ș.m.	0.25	01.03.2024	
15.	Patrașcu Octavian	1979		0.25	01.03.2024	
16.	Balan Nicu	1992		0.25	01.03.2024	
17.	Bejenaru Lilian	1993		0.25	01.03.2024	
18.	Roșca Serghei	1988		0.25	01.03.2024	
19.	Purice Vitalie	1980		0.25	01.03.2024	
20.	Șcerbatiuc-Condur Corina	1991		0.25	01.04.2024	
21.	Iarovoi Diana	1975		0.25	01.03.2024	
22.	Chemencedj Inga	1978		0.25	01.03.2024	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare - 10
(45,45 %) (până la 40 ani)

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2024					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	-				-
2.	-				-
3.	-				-

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor

Conducătorul organizației _____ / Ruslan BALTAGA

Șef adjunct SEF _____ / Ecaterina PRUTEANU

Conducătorul de proiect _____ / Valentina STRATAN

Data: _____

LȘ