

RECEȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

**pentru perioada 2020-2023
privind implementarea proiectului din cadrul
Programului de Stat (2020-2023)**

**STUDIUL COMPARATIV AL PARTICULARITĂȚILOR GENOMICE, IMUNOLOGICE
ȘI FUNCȚIONALE ALE CARCINOAMELOR CU CELULE SCUAMOASE ÎN CINCI
LOCALIZĂRI ANATOMICE**

Cifra proiectului 20.80009.80007.02

Prioritatea Strategică SĂNĂTATE

Directorul organizației

BALTAGA Ruslan



Consiliul științific

BULAT Iurie

Conducătorul proiectului

STRĂȚAN Valentina



L.Ș.

Chișinău 2024

CUPRINS

1. Scopul proiectului (obligatoriu).....	3
2. Obiectivele proiectului 2020–2023 (obligatoriu).....	3
3. Rezultate planificate conform proiectului depus (obligatoriu).....	3
4. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu).....	3
5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu).....	8
6. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului (opțional).....	9
7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului (după caz).....	9
8. Dificultățile în realizarea proiectului.....	9
9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu).....	10
10. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice.....	15
11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri). (Opțional).....	16
12. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional).....	16
13. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului (Opțional).....	16
14. Materializarea rezultatelor obținute în proiect (cu specificarea aplicării în practică).....	16
15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei.....	16
16. Recomandări, propuneri.....	17
17. Concluzii.....	18
18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023 (obligatoriu).....	19
Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023.....	22
Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023.....	23
Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat.....	25

1. Scopul proiectului (obligatoriu)

Scopul cercetărilor este studiul comparativ al CCS cu diferite localizări anatomice în vederea eficientizării screeningului, diagnosticului precoce, strategiilor de tratament și managementului acestor tipuri de cancer.

2. Obiectivele proiectului 2020–2023 (obligatoriu)

1. Elaborarea criteriilor de incluziune a pacienților în studiu;
2. Crearea unei biobănci pentru material biologic;
3. Identificarea biomarkerilor pentru cele 5 tipuri de carcinoame scuamoase studiate utilizând meta-analiza și tehnicile bioinformaticice;
4. Testarea in vitro a celor mai importanți biomarkeri identificați;
5. Identificarea asemănărilor și deosebirilor profilelor moleculare a CCS pe localizări;
6. Integrarea datelor omics și non-omics a tumorilor studiate;
7. Crearea modelelor predictive prognostice și de răspuns la tratament utilizând tehnici Machine Learning;
8. Elaborarea recomandărilor clinice și algoritmilor de screening pentru fiecare localizare în parte.

3. Rezultate planificate conform proiectului depus (obligatoriu)

1. Extinderea înțelegerii și ariei cunoștințelor despre biologia carcinoamelor scuamoase;
2. Dezvoltarea bioinformaticii cancerului în Republica Moldova;
3. Identificarea biomarkerilor comuni și individuali care vor avea un impact major asupra îmbunătățirii metodelor de diagnostic, subtipizării moleculare, managementului bolii, adaptării terapiilor personalizate și țintite în 5 tipuri de cancer: carcinom scuamos de piele, carcinom scuamos de esofag, carcinom scuamos de cap și gât, carcinom scuamos pulmonar și carcinom scuamos cervical;
4. Confirmarea prin investigații de laborator a biomarkerilor selectați prin analiza bioinformatică;
5. Identificarea mecanismelor moleculare potențiale care provoacă dezvoltarea rezistenței tumorilor la agenții medicamentoși cu acțiune țintită;
6. Determinarea similitudinilor și diferențelor profilelor moleculare a celor 5 tipuri de CCS studiate. Aceste rezultate vor permite adaptarea terapiilor personalizate între aceste cancere;
7. Crearea modelelor predictive prognostice și de răspuns la tratament utilizând tehnici Machine Learning;
8. Elaborarea recomandărilor clinice și algoritmilor de screening pentru fiecare localizare în parte.
9. Editarea unei monografii în baza rezultatelor obținute în studiu.

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

Carcinoamele cu celule scuamoase (SCC) reprezintă cele mai frecvente tumori solide umane și o cauză majoră a mortalității prin cancer. Dezvoltarea acestor tumori este strâns legată de perturbările genomice, mutațiile genetice și/sau expresia alterată a moleculelor cheie implicate în diferite stadii de dezvoltare și diferențiere a celulelor somatice scuamoase. Dezvoltarea SCC este un proces în mai multe etape care implică acumularea de modificări genetice multiple modulate de predispoziția genetică, factori de risc cunoscuți și alte influențe de mediu necunoscute. Alterările au loc de obicei în oncogene și gene supresoare tumorale (TSG) atât în contextul modificării succesivității

nucleotidelor cât și la nivel chimic prin mecanisme de metilare/demetilare. Acest studiu a vizat 5 tipuri de carcinoame cu celule scuamoase: carcinom scuamos de cap și gât (HNSCC), carcinom scuamos pulmonar (LUSC), carcinom scuamos cervical (CSCC), carcinom scuamos de esofag (ESCC) și carcinom scuamos de piele (SSCC).

Pentru realizarea acestui studiu, o componentă importantă a fost aplicarea tehnicilor bioinformatică. Bioinformatica este un domeniu interdisciplinar extrem de necesar pentru biologia și medicina modernă. Aplicând-o, țările în curs de dezvoltare cu fonduri limitate pentru activități de cercetare au posibilitatea de a efectua studii interesante cu costuri minime. În ultimii ani, Republica Moldova a făcut pași importanți pentru dezvoltarea cercetării bioinformatică, devenind membru cu drepturi depline al „Centrului Internațional de Inginerie Genetică și Biotehnologie (ICGEB)” și „The International Consortium for Personalized Medicine (ICPerMed)”. De asemenea, în 2018 IMSP Institutul Oncologic, a creat un consorțiu național susținut de Programul de stat „Medicina de precizie în prevenirea, diagnosticul și tratamentul patologiilor” Cod 17.80.07.08A/CP (anii 2018-2019), la care s-au alăturat mai multe centre științifice din țară. În cadrul acestui Program, echipa noastră a realizat proiectul “Determinarea profilului mutațional al tumorilor solide pentru selectarea terapiei țintite la pacienții oncologici” cu cifrul 18.80.07.14A/PS, care a avut un suport esențial din partea tehnicilor de bioinformatică. Acest lucru a catalizat interesul pentru studiile genomice și bioinformatică în Republica Moldova.

Moldova este o criză acută de specialiști care fie sunt în pregătire, fie au diplomă profesională și științifică în domenii legate de bioinformatică. Luând în considerare elementele respective, proiectul a implicat cercetarea comparativă a datelor moleculare în cinci tipuri de SCC și se bazează pe utilizarea tehnicilor in silico pentru identificarea și optimizarea diferiților biomarkeri oncologici. Pentru îmbunătățirea abilităților în bioinformatică, creșterea cunoștințelor în domeniu și atragerea tinerilor cercetători, unii cercetători științifici au participat la diverse cursuri de instruire care implică tehnici de bioinformatică, analiza „Big Data” și algoritmi Machine learning. Astfel, pe parcursul celor 4 ani, cercetătorii au participat la cursuri cum ar fi: „Introduction to R” „Python for Data Science”, „R programming” și „RNA-Seq cu Bioconductor în R”. De asemenea, cu ajutorul echipei proiectului, a fost realizată și susținută teza de licență a unei studente la specialitatea 0511.2 Biologie moleculară, USM. Titlul tezei: „Bioinformatic approaches in the comparative analysis of squamous carcinomas”.

Cu ajutorul cunoștințelor în bioinformatică și „Big Data” am descărcat și analizat seturi de date din baza de date cBioPortal și am identificat biomarkeri lor comuni și individuali pentru testarea acestora în condiții de laborator. Pe baza cohortelor studiate au fost identificate o serie de variante genetice, markeri de expresie, markeri imunologici și markeri de microbiom care se întâlnesc cu o frecvență mai mare în cele 5 SCC studiate. Pentru HNSCC, LSCC, ESCC și SSCC am identificat variantele genetice patogene c.524G>A, c.818G>A și c.817C>T în gena TP53 și c.2369C>T, c.2572_2573CT>AG și Ex19dels în gena EGFR iar pentru CSCC variantele genetice c.1624G>A, c.1633G>A și c.3140A>G în gena PIK3CA. Ca markeri de expresie au fost identificate genele TP53, WEE1, SLC7A11 și mTOR pentru HNSCC, LSCC și SSCC. Având în vedere importanța microbiomului în apariția și dezvoltarea cancerului am identificat următoarele specii de microorganisme *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* și *Fusobacterium nucleatum* pentru HNSCC și *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*,

Ureaplasma parvum, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* și *Streptococcus spp.* pentru CSCC. Având în vedere importanța virusurilor oncogene în tumorigeneză am selectat virusul HPV pentru a fi analizat la pacienții diagnosticați cu HNSCC, CSCC și LSCC. În urma analizei integrate a datelor din cohortele selectate am observat corelarea metilării acizilor nucleici cu unele tipuri de SSC, astfel am studiat metilarea globală la subiecții diagnosticați primar cu CSCC și HNSCC. Un alt aspect important observat vizează expresia proteinelor responsabile de controlul punctelor de control imun (PD-1 și PD-L1) care le-am cuantificat la pacienții cu HNSCC.

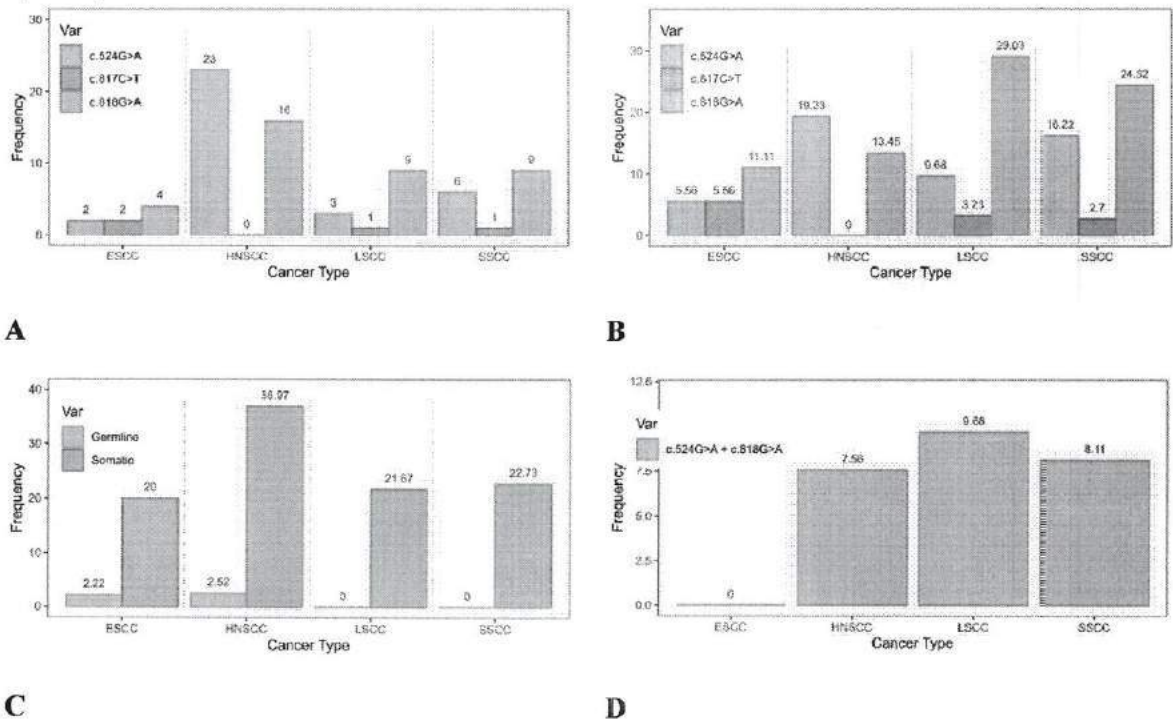


Figura 1. Frecvența mutațiilor TP53 testate la pacienții cu ESCC, HNSCC, LUSC(LSCC) și SSCC. **A.** Numărul mutațiilor TP53 pozitive. **B.** Frecvența (%) mutațiilor TP53. **C.** Frecvența (%) mutațiilor TP53 germinale și somatice. **D.** Frecvența (%) mutațiilor TP53 duble.

Biomarkerii identificați prin tehnici bioinformatiche i-am testat in vitro pe diferite probe biologice în dependență de sursa acestora. Variantele genetice din genele TP53, EGFR și PIK3CA le-am analizat atât pe țesutul tumoral (în cazurile când nu era disponibil țesutul tumoral proaspăt: le-am testat pe țesut FFPE) cât și pe țesutul normal histologic adiacent tumorii (NAT) pentru stabilirea sursei acestora (a liniei somatice sau germinale). Mutația c.524G>A a fost identificată la 5,56% pacienți cu ESCC, 9,68% pacienți cu HNSCC, 6,68% cu LSCC și 16,22% pacienți cu SSCC. Mutația c.817C>T a fost identificată la 5,56% pacienți cu ESCC, 3,23% pacienți cu LSCC, 2,7% pacienți cu SSCC și în niciun caz cu HNSCC. Pentru mutația c.818G>A au fost pozitive 11,11% cazuri de ESCC, 13,45% cazuri de HNSCC, 29,03% cazuri de LSCC și 24,32% cazuri de SSCC. La 7,56% cazuri de HNSCC, 9,68% cazuri de LSCC și 8,11% cazuri de SSCC au fost identificate mutații duble (c.524G>A + c.818G>A), însă la cazurile de ESCC sau întâlnit doar mutații singulare. La unele cazuri de ESCC și

HNSCC a fost identificate mutații TP53 pe lina germinală (2,22% și respectiv 2,52%) ceea ce denotă diagnosticul de Sindrom Li-Fraumeni (*Figura 1*).

Rezultatele au mai arătat 16 (16/117, 13,68%) cazuri HPV+ și 101 (101/117, 86,32%) cazuri HPV, dintre care 13 (13/16, 81,25%) cazuri HPV+ nu au prezentat nicio mutație în gena TP53 și 3 (3/16, 18,75%) cazuri de HPV+ au prezentat o singură mutație în gena TP53. Mutații duble au fost găsite la 3 (3/18, 16,67%) pacienți cu LXSC și la 6 (6/66, 9,09%) pacienți cu OCSC. Toate cele 9 cazuri cu o mutație dublă în gena TP53 au fost negative pentru genotipurile HPV testate. În ceea ce privește genotiparea HPV a 117 persoane diagnosticate cu HNSCC, infecția cu HPV a fost detectată în 16 probe (13,68%) dintre care 14 erau bărbați. Pentru confirmarea infecției cu HPV ca factor declanșator al cancerului a fost testată expresie proteinei p16 prin metoda imunohistochimică (IHC).

Procentul mai mare la bărbați este direct proporțional cu numărul mai mare de pacienți de sex masculin (103 pacienți) și nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește infecția cu HPV între sexe. Din cele douăsprezece genotipuri cu risc crescut testate, au fost depistate două: 16 și 18 cu un procent de 93,75%, respectiv 6,25%. Cea mai frecventă localizare a tumorii primare în care a fost detectată infecția cu papilomavirus uman este orofaringe (10 probe).

EGFR este prezent în membrana celulară ca monomer și este activat prin legarea ligandului la domeniul extracelular. Mutațiile EGFR sunt frecvente în adenocarcinoame însă în carc. noamele cu celule scuamoase mutațiile apar cu o frecvență mică, observându-se Ex19dels în 5,56% din cazurile de ESCC, 3,13% din cazurile de LSCC și 3,03% din cazurile de SSCC, în timp ce în HNSCC a fost identificată mutația c.2369C>T (4,24%).

Gena PIK3CA codifică subunitatea catalitică a lipid kinazei PI3K, care este o parte internă a cascadelor de semnalizare care conectează receptorii tirozin kinazei la calea mTOR și la sinteza proteinelor, inhibarea opririi ciclului celular și inhibarea apoptozei. Am întâlnit 17,39% cazuri de CSCC cu mutația c.1624G>A, 9,78% cazuri cu mutația c.1633G>A și 2,17 cazuri cu mutația c.3140A>G.

Pe lângă biomarkerii genetici, am evidențiat că mecanismul epigenetic de metilare modulează expresia genelor în SCC. Rezultatele obținute arată că tumorile cap-gât au o medie a metilării globale de 19,3 ng/ml (SD=9,43, IQR=9,25) în timp ce probele cervicale prezintă o valoare mai ridicată ce constituie în medie 29,96 ng/ml (SD=10,82, IQR=13,48). Conform testului statistic Shapiro-Wilk datele obținute prezintă distribuție normală în cazul CCSC și non-normală pentru HNSCC.

Analiza ddRT-PCR ale țesuturilor tumorale și NAT a fost aplicată pe 56 probe cu HNSCC, 16 cu LSCC și 12 SSCC. Am analizat expresia diferențiată a 4 gene (TP53, WEE1, SLC7A11 și mTOR). În toate cele 3 tipuri de cancer se observă o scădere a expresiei genei TP53 în probele de țesut tumoral. În HNSCC și LSCC genele WEE1 și mTOR au o expresie ușor crescută în probele tumorale, în comparație cu probele NAT în timp ce expresia relativă a genei SLC7A11 crește de 1,4 ori (p-value = 0,136) în carcinomul scuamos de cap-gât și de 4,7 ori (p-value = 0,013) în carcinomul scuamos pulmonar.

Am analizat inclusiv corelarea unor variabile cum ar fi microorganismele responsabile de bolile parodontale și expresia proteinelor de suprafață PD-1 și PDL-1 la pacienții cu HNSCC (47 probe). Am găsit corelații puternice pozitive între expresia proteinei PD-L1 de pe suprafața celulelor inflamatorii și cantitatea următoarelor specii de microorganisme: *Porphyromonas endodontalis* (r = 0,81), *Fusobacterium nucleatum* (r = 0,88), *Tannerella forsythia* (r = 0,90), *Treponema denticola* (r =

0,91) și *Prevotella intermedia* ($r = 0,92$). De asemenea, se observă o puternică corelație pozitivă între concentrațiile tuturor acestor specii de microorganisme ($r = 0,93 - 0,96$). În același timp, coeficientul de corelație dintre cantitatea de microorganisme și expresia proteinei PD-L1 pe celulele tumorale și a proteinei PD-1 este nesemnificativ statistic (PD-L1, $r = -0,26 - 0,49$; PD-1, $r = -0,20 - 0,14$) (Figura 2).

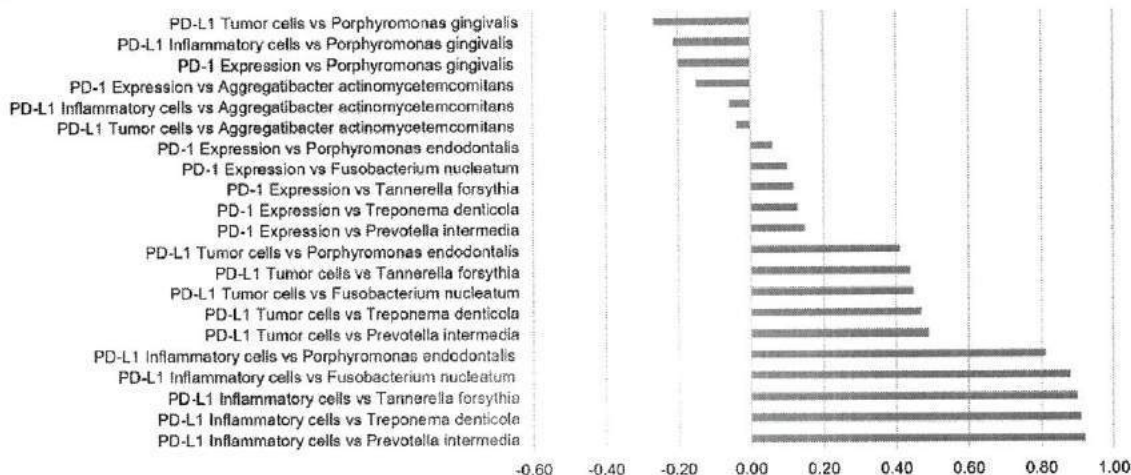


Figura 2. Corelație în perechi

În baza rezultatelor obținute am propus unii algoritmi de testare pentru diagnosticul, precizarea prognosticului sau luarea deciziilor de tratament a unor tipuri de SCC studiate. Propunerile au fost înaintate atât la nivelul administrației IMSP Institutul Oncologic cât și la nivelul organelor de reglementare pentru introducerea în protocoalele clinice naționale (Ministerul Sănătății și Agenția Națională de Sănătate Publică). Astfel au fost înaintate următoarele propuneri:

1. Determinarea IHC a expresiei proteinei p16 pentru toți pacienții diagnosticați primar cu carcinom scuamos de orofaringe. În cazul rezultatelor IHC echivoce, se va utiliza ca marker de confirmare a infecției cu HPV testul de genotipare HPV (genotipurile cu risc înalt, în special HPV16 și HPV18). Un rezultat IHC p16 echivoc dar cu prezența ADN viral HPV ne va permite clasificarea OPSCC ca OPSCC HPV+ (Protocolul Clinic Național PCN160, „Cancerul cavității bucale”).
2. Pacienții din Republica Moldova diagnosticați primar cu ESCC, LXSC sau OCSC asociate cu alte condiții cum ar fi rude multiple afectate cu cancere identice sau asociate, boli bilaterale sau multifocale, cancere primare multiple sau ESCC, LXSC și OCSC în stadiu avansat cu metastaze să fie testați pentru mutații TP53 în linia germinală pentru diagnosticul sindromului Li-Fraumeni.

Pe parcursul a 4 ani de studiu au fost acumulate diverse probe biologice de la pacienții diagnosticiți cu cele 5 CSCC. Datorită cercetărilor noastre cu respectarea tuturor standardelor internaționale de prelevare, transportare, procesare, stocare la regimul de temperatură -86°C și operarea cu probele stocate, în cadrul IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul Științific Biologia Cancerului am creat o biobancă care include următorul număr de probe.

- 128 pacienți cu carcinom de cap și gât, 126 sunt confirmați morfologic cu carcinom HNSCC, un pacient confirmat cu carcinom adenscuamos de cap și gât și un caz de carcinom scuamos de cap și gât cu localizare primară necunoscută. Conform clasificării după site, sunt stocați în biobancă 72 (56.25%) OCSC, 33 (25.78%) OPHSC, 19 (14.84%) LXSC, 2 (1.56%) HPHSC, un caz (0.78%) de carcinom adenscuamos de laringe (ASCL) și un caz (0.78%) cu localizare primară necunoscută (HNSCUP).
- 75 pacienți cu cancer pulmonar (100 % sunt bărbați), 39 (52.00%) sunt confirmați histopatologic cu LSCC, 25 (33.33%) cazuri de adenocarcinom pulmonar (LUAD), 3 (4.00%) cazuri de carcinom pulmonar cu celule mici (SCLC), 3 (4.00%) cazuri de carcinom neuroendocrin cu celule mari (LUNE) și câte un caz de carcinoid pulmonar atipic (ALUCA), adenocarcinom pulmonar și carcinom neuroendocrin cu celule mari (LUAD and LUNE), carcinom adenscuamos pulmonar (LUAS), carcinom pulmonar pleomorfic (LUPC), tumoare neuroendocrină pulmonară neprecizată (LNET).
- 97 pacienți cu carcinom de esofag.
- 81 pacienți cu cancer de piele.
- 96 pacienți cu cancer cervical, 90 (93.75%) sunt confirmați histopatologic cu CSCC, 3 (3.13%) cazuri cu adenocarcinom cervical și câte un caz de carcinom cu celule scuamoase bazaloid, carcinom cervical endometrioid și carcinom cu celule de sticlă a cervixului.

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

Asocierea virusului papiloma uman (HPV) rămâne unul dintre cei mai importanți predictorii ai rezultatului clinic în carcinomul scuamos de orofaringe (OPSCC). Clasificarea OPSCC în HPV pozitive și HPV negative pot avea implicații semnificative pentru îmbunătățirea politicilor interne, extinderea accesului la asistență medicală și intervențiile preventive și comportamentale. OPSCC care conține HPV cu risc ridicat activ din punct de vedere transcripțional în celulele sale tumorale (OPSCC HPV-pozitive) este clasificat ca o entitate clinică distinctă conform clasificării recente a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor capului și gâtului. Starea HPV a tumorii este determinantul major al ratei de supraviețuire globală, iar rata sa mai mare reflectă o sensibilitate intrinsecă crescută la radiații sau o radiosensibilizare mai bună la tratamentele realizate. Astfel, recomandarea pentru testarea HPV regulată reflectă rolul său de predicție a prognosticului important pentru pacienții cu OPSCC.

Totodată, ADN-ul HPV este un biomarker util pentru monitorizarea stării bolii post-tratament, ceea ce permite îmbunătățirea managementului pacientului pentru depistarea recidivei bolii.

Pe lângă aceasta, rudele pacienților diagnosticați cu cancer asociat sindromului Li-Fraumeni pot fi incluși în programe de screening în cascadă pentru identificarea mutațiilor TP53 în linia germinală. Persoanele identificate cu una din variantele genetice patogene în linia germinală pot fi monitorizați în concordanță cu standardele internaționale ce vizează cancererele ereditare, astfel contribuind la prevenirea apariției cancerului sau diagnosticul precoce care va permite intervențiile timpurii cu impact asupra succesului tratamentului

6. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului (opțional)

Laboratorul Științific Biologia Cancerului este echipat cu tot necesarul pentru realizarea cercetărilor genetice, imunologice și bioinformatică atât de bază, cât și avansate. Laboratorul este dotat cu: Secvențiator de generația următoare Ion PGM System (Thermo Fisher Scientific, Ion Torrent), citometru în fluc Navios EX, sistem PCR în timp real 7500 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Applied Biosystems), termociclor Veriti 96-Well Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, Applied Biosystems), sistem automat de izolare a acizilor nucleici AutoMate Express DNA Extraction System (Thermo Fisher Scientific, Applied Biosystems), spectrofotometru NanoDrop Lite (Thermo Fisher Scientific, Thermo Scientific), fluorometru Qubit 3.0 (Thermo Fisher Scientific, Invitrogen), centrifugă cu răcire Hettich micro 220R (Hettich Lab), omogenizator de țesuturi TissueRuptor II (Qiagen), sistem de electroforeză Consort EV245 (Consort), sistem de electroforeză EGel iBase (Thermo Fisher Scientific, Invitrogen), sistem de fotodocumentare a gelurilor de electroforeză Doc-Print VX5 (VILBER Smart Imaging), cititor de microplăci Sunrise (Tecan). Pentru a sprijini activitatea de cercetare, laboratorul are dispozitive suplimentare precum: ultracongelator (Biobase), purificator de apă PURELAB flex 3 (ELGA LabWater), ultracentrifugi Microspin 12 (Biosan), termoagitatoare TS-100 și TS-100C (Biosan), vortexuri V-1 Plus și V-32 (Biosan) și vortexuri IKA VORTEX 4 digital (IKA), hote UV DNA/RNA UVC/T-AR și UVT-S-AR (Biosan), balanță electronică, micropipete simple și multicanal ș.a. Toate echipamentele sunt întreținute și calibrate în mod regulat.

Laboratorul Științific Biologia Cancerului mai dispune de o biobancă concepută pentru colectarea probelor biologice: țesut tumoral, țesut histologic normal adiacent tumorii (NAT), sânge integru, sânge (plasmă), sânge (ser), tampon bucal, salivă, tampon cervico-vaginal, și a datelor stocate în bază de date electronică. În această bază de date sunt stocate următoarele tipuri de date: profilul pacientului, diagnosticul oncologic, episoade specifice, terapia sistemică actuală, biomarkeri genetici, transcriptomici, imunologici, de microbiom și alte teste de laborator.

7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)

8. Dificultățile în realizarea proiectului

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (după caz)

Cea mai mare problema în realizarea proiectului a fost și rămâne salarizarea ne motivantă pentru cercetătorii științifici executori. Astfel, la etapa de lansare a proiectului în anul 2020, în cadrul proiectului, din 26 de angajați (per total 14,5 unități de personal), au fost angajate 14 persoane cu funcții de bază, iar la sfârșit de proiect (decembrie 2023), în proiect au rămas doar 5 persoane de bază cu 4,5 unități/state de personal. Majoritatea celor plecați au migrat și au fost încadrați în subdiviziunile clinice, unde salarizarea este asigurată de către CNAM și este de 2-3 ori mai mare decât cel din cercetare, asigurată din Bugetul de Stat. Unii au plecat în instituții medicale private.

Aceasta fluctuație de cadre s-a reflectat negativ asupra procesului de realizare a obiectivelor stabilite pentru cercetare la proiect și a devenit mai dificilă în multe aspecte.

O alta mare problemă legată de cadre, a fost și eliberarea specialistului în economie (economist), persoana care a gestionat și a fost responsabilă pe parcursul anilor de aspectul

rapoartelor financiare, care a avut memorie instituțională și cu care ne-a fost ușor să conlucrăm în ambele componente (financiar și științific). Odată cu plecarea ei ne-am confruntat cu mari probleme în realizarea Rapoartelor financiare, la solicitarea finanțării etapelor de realizare a proiectului, precum și de prezentare a Raportului de capitalizare la proiect. În acest aspect, exprim mulțumiri dnei Natalia Bragarenco, șef adjunct direcție de cercetare (ANCD), care a manifestat deschidere și receptivitate în oferirea de consultanță echipei noastre și personal mie, în calitate de conducător de proiect pentru a face față la aceste provocări asumate și a prezenta la timp toată informația necesară.

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

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate pentru anii 2020-2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice

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

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitle 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)

1. SITNIC, Victor , STRATAN, Valentina , TUTUIANU, Valeri , POPA, Cristina, BALAN, Veronica, *SIMPLE R TOOLS FOR GENETIC MARKERS RESEARCH*, REVIEW ARTICLE, In: International Journal of Advanced Research (IJAR), September 2021, Int. J. Adv. Res. 9(09), 703-705, ISSN: 2320-5407, DOI: 10.21474/IJAR01/13470, Impact Factor: 7.337, <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/13470>.
2. STRATAN, Valentina, TUTUIANU, Valeri, SITNIC, Victor, POPA, Cristina, CLIPCA Adrian, MONASTIRSCAIA, Anastasia and CEBOTARI, Diana, In: International Journal of Advanced Research (IJAR), November 2021, Int. J. Adv. Res. 9(12), 192-194, ISSN: 2320-5407, Impact Factor: 7.337, DOI: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/13891>.
3. STRATAN, Valentina, TUTUIANU, Valeri, SITNIC, Victor, PREPELIȚA, Corneliu, POPA, Cristina, BÎLBA, Valeriu, BRENIȘTER, Sergiu. *Detection of mutations and fusions in lung adenocarcinoma using Ion Torrent sequencing technology*. In: One Health and Risk Management, 2023, nr. 4(1), pp. 75-80. ISSN 2587-3458. DOI: <https://doi.org/10.38045/ohrm.2023.1.09>.

4. STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BALAN, Veronica, CLIPCA, Adrian, SCLIFOS, Ina, MONASTIRSCAIA, Anastasia, TROHIN, Victoria, SPRINCEAN, Mariana, *Molecular and clinical aspects of HNSCC in the Republic of Moldova*. Revista Română de Medicină de Laborator, Volume & Issue: Volume 31 (2023) - Issue 4 (October 2023), eISSN:2284-5623, Impact Factor 0.5, DOI: <https://doi.org/10.2478/rmlm-2023-0026>.

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

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

1. SÎTNIC, Victor, STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, EFTODII, Victor, BÎLBA, Valeriu, POPA, Cristina. *Analiza comparativă a profilului mutațional în carcinomul scuamos de cap-gât și pulmonar*. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020, nr. 4(68), pp. 72-76. ISSN 1857-0011, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/132095.
2. STRATAN, Valentina. *Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice..* In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2021, nr. 3(71), pp. 178-186. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.05>.
3. POPA, Cristina, STRATAN, Valentina, SPRINCEAN, Mariana. *Impactul consumului de tutun asupra microbiomului oral la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase cap-gât*. In: Actualități în practica pediatrică: provocări și succese, 16 septembrie 2022, Chișinău. Chișinău: Ridgeone Group SRL, 2022, pp. 37-39, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/177781.

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)

1. STRATAN, Valentina, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, BÎLBA, Valeriu, DURUC, Sergiu, BRENIȘTER, Sergiu, POPA, Cristina, *Afectarea căii de semnalizare NRF2 în carcinomul scuamos pulmonar cu diferite valori ale scorului MATH*, In: CONFER 2020,

- Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2020, Iași. Iași, România: 2020.
2. STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, DOLGANIUC, Nicolae, TARNARUȚCAIA, Rodica, ***Implicarea căii de semnalizare Hippo în progresia carcinomului scuamos de piele***, In: CONFER 2020, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2020, Iași. Iași, România: 2020.
 3. STRATAN, Valentina, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, POPA, Cristina, BALAN, Veronica, BAJIREANU, Victoria, ***Frecvența hipermutațiilor în diferite tipuri de carcinoame scuamoase***, In: CONFER 2020, Ed. Vol.10, 18-21 noiembrie 2021, Iași. Iași, România: 2021.
 4. STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BALAN, Veronica, BAJIREANU, Victoria, BÎLBA, Valeriu, ZATÎC, Anatolie, ***Asocierea semnăturilor mutaționale cu încărcătura mutațională a tumorii în carcinomul scuamos de esofag și carcinomul scuamos pulmonar***, In: CONFER 2020, Ed. Vol.10, 18-21 noiembrie 2021, Iași. Iași, România: 2021.
 5. STRATAN, Valentina, BALAN, Veronica, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, POPA, Cristina, BAJIREANU, Victoria, ***Factorii de prognostic în CCSCG asociat cu HPV***, In: CONFER 2020, Ed. Vol.10, 18-21 noiembrie 2021, Iași. Iași, România: 2021.
 6. STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, BALAN, Veronica, CASIAN, Neonila, SPRINCEAN, Mariana, ***FRECVENȚA UNOR GENOTIPURI HPV LA FEMEILE CU CARCINOM SCUAMOS CERVICAL DIN REPUBLICA MOLDOVA***. In: Revista Română de Medicină de Laborator SUPPLEMENT 1 LA VOL. 31, NR. 2, IUNIE, 2023, pp. 34-34, https://www.rrml.ro/articole/2023/2023_2_supliment.pdf.
 7. STRATAN, Valentina, NOVAC, Mihail, SÎTNIC, Victor, c, POPA, Cristina, BALAN, Veronica, TROHIN, Victoria, ZATIC, Anatolie, ***PREZENȚA UNOR MUTAȚII TP53 ȘI EGFR ÎN CARCINOMUL DE ESOFAG***, In: Revista Română de Medicină de Laborator SUPPLEMENT 1 LA VOL. 31, NR. 2, IUNIE, 2023, pp. 58-58, https://www.rrml.ro/articole/2023/2023_2_supliment.pdf.
 8. STRATAN, Valentina, STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, CLIPCA, Adrian, SCLIFOS, Ina, ***PREVALENȚA HPV ÎN CARCINOAMELE SCUAMOASE DE CAP ȘI GÂT ÎN POPULAȚIA REPUBLICII MOLDOVA***, In: Revista Română de Medicină de Laborator SUPPLEMENT 1 LA VOL. 31, NR. 2, IUNIE, 2023, pp. 59-59, https://www.rrml.ro/articole/2023/2023_2_supliment.pdf.
 9. POPA, Cristina, STRATAN, Valentina, TUTUIANU, Valeri, SITNIC, Victor, BALAN, Veronica, CLIPCA, Andrian, SPRINCEAN, Mariana, COLTUCLU, Galina, ***PREVALENCE OF SOME MUTATIONS IN THE TP53 GENE IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA***, In: Volum de rezumate, A XIII-A CONFERINȚĂ DE GENETICĂ MEDICALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ, Timișoara, 28-30 septembrie 2023, <https://www.srgm.ro/wp-content/uploads/2023/09/Volum-Rezumate.pdf>.
 10. BALAN, Veronica, STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, SITNIC, Victor, DOLGANIUC, Nicolae, ***IDENTIFICATION OF SOME MUTATIONS IN THE TP53 AND EGFR GENES IN NON-MELANOMA SKIN CANCER***, In: Volum de rezumate, A XIII-A CONFERINȚĂ

DE GENETICĂ MEDICALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ, Timișoara, 28-30 septembrie 2023, <https://www.srgm.ro/wp-content/uploads/2023/09/Volum-Rezumat.pdf>.

11. Valeri Tutuiianu, Valentina Stratan, Cristina Popa, Victor Sitnic, Anastasia Monastirchii, Diana Cebotari, Corneliu Cojocaru. ***OCCURRENCE RATE OF SOME TP53 GENE MUTATIONS IN HPV+ AND HPV- HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA***. 3ed Edition of the OncoHub Conference. 20 - 22 September 2023.
12. Popa Cristina, Stratan Valentina, Tutuiianu Valeri, Sitnic Victor, Balan Veronica, Sprincean Mariana, Casian Nionila. ***ANALYSIS OF CERVICOVAGINAL MICROFLORA IN WOMEN WITH CERVICAL SQUAMOUS CARCINOMA FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA***. 3ed Edition of the OncoHub Conference. 20 - 22 September 2023.
13. V. Stratan, V. Balan, V. Țuțuiianu, C. Popa, V. Sîtnic, S. Brenister, and V. Bilba. ***DETECTION OF SOME TP53 AND EGFR MUTATIONS IN LOCALLY ADVANCED LUNG CANCER***. Conference. 20 - 22 September 2023
14. STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, NOVAC, M., BALAN, Veronica, CLIPCA, Adrian, SCLIFOS (POPA), Ina, MONASTÎRSCAIA, Anastasia, SPRINCEAN, Mariana. ***Corelația microorganismelor parodontale cu expresia proteinelor PD-L1 și PD-1***. In: CONFER 2023, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, Iași. Iași, România: 2023, Vol.12, pp. 408-409. ISSN 2344-5270, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/191739.
15. STRATAN, Valentina, NOVAC, M., ȚUȚUIANU, Valeri, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, BÎLBA, Valeriu, EFTODII, Victor, ZATÎC, Anatolii, CLIPCA, Adrian, DOLGANIUC, Nicolae. ***Analiza comparativă a prevalenței unor mutații TP53 la pacienți cu carcinom scuamos de plămân, esofag, piele și cap-gât din Republica Moldova***. In: CONFER 2023, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, Iași. Iași, România: 2023, Vol.12, pp. 405-407. ISSN 2344-5270, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/191738.
16. ACAREAN-TRANDAFIR, Irina-Cezara, AMĂRANDI, Roxana Maria, IVANOV, I., DRAGOȘ, Loredana Mihaiela, MENTEL, Mihaela, MUȘINĂ, Ana-Maria, BARGAOANU, Roxana, IACOB, S., ROATĂ, C., CARASEVICI, E., STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BAJIREANU, Victoria, BALAN, Nicu, PATRAȘCU, Octavian, CIOBANU, Marcel, DIMOFTE, M.G.. ***Antibioprofilaxia și efectele acesteia asupra microbiotei intestinale la pacienții cu cancer colorectal – rezultatele unui studiu transfrontalier de gestionare a antibioticelor***. In: CONFER 2023, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, Iași. Iași, România: 2023, Vol.12, pp. 305-308. ISSN 2344-5270, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/191725.
17. AMĂRANDI, Roxana Maria, VACAREAN-TRANDAFIR, Irina-Cezara, IVANOV, Iuliu, DRAGOȘ, Loredana Mihaiela, MENTEL, Mihaela, MUȘINĂ, Ana-Maria, BARGAOANU, Roxana, IACOB, S., ROATĂ, C., CARASEVICI, E., STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BAJIREANU, Victoria, BALAN, Nicu, PATRAȘCU, Octavian, CIOBANU, Marcel, DIMOFTE, M.G.. ***Impactul antibioprofilaxiei asupra microbiomului intestinal la pacienții cu cancer colorectal – un studiu transfrontalier***. In: CONFER 2023, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, Iași. Iași, România: 2023, Vol.12, pp. 54-57. ISSN 2344-5270, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/191716.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. STRATAN, Valentina, BALAN, Veronica, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, POPA, Cristina, BAJIREANU, Victoria, **Potential prognostic and risk stratification biomarkers in squamous cell carcinoma**, International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova, Ediția 11, ABSTRACT BOOK, Chișinău, Moldova, 15-16 iunie 2021, p. 35. ISBN 978-9975-933-56-8. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/132740.

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BÎLBA, Valeriu, BRENIȘTER, Sergiu, TRIPAC-IACOVLEVA, Irina. **Sensibilité et spécificité analytique de la méthode cast-pcr pour l'identification des mutations du conducteur de l'egfr dans l'adénocarcinome pulmonaire**. In: Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era: The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova "New Horizons in Urology", Ed. 37, 7-9 iunie 2023, Chișinău. București: Balkan Medical Union, 2023, Ediția 37, p. 199. ISSN Print: ISSN 1584-9244 ISSN-L 1584-9244 Online: ISSN 2558-815X, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/193366.
2. STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, ȚUȚUIANU, Valeri. **The influence of preoperative antibiotic prophylaxis of colorectal cancer on the abundance of some taxons from the composition of the intestinal microbiome**. In: One Health and Risk Management, 2023, nr. 2(S_Rez), supl. nr. 1, p. 21. ISSN 2587-3458, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/191983.
3. STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BÎLBA, Valeriu, BRENIȘTER, Sergiu. **Some TP53 and EGFR driver mutations in NSCLC patients from the Republic of Moldova**. In: Natural sciences in the dialogue of generations, 14-15 septembrie 2023, Chișinău. Chișinău: CEP USM, 2023, p. 127. ISBN 978-9975-3430-9-1, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/189011.

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

1. STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, CEBOTARI, Diana, COJOCARI, Corneliu. **Periodontal pathogenic analysis in the oral microbioma at patients with head and neck scuamous cell carcinoma**. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2022, nr. 3 An.1(29), p. 31. ISSN 2345-1467. Categoria B, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/167873.
2. POPA, Cristina, STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, BALAN, Veronica, SPRINCEAN, Mariana. **Prevalența unor mutații în gena pik3ca la paciențele cu carcinom scuamos cervical din Republica Moldova**. In: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Ed. 1, 18-20 octombrie 2023, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2023, (R), p. 26. ISSN 2345-1476, https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/191930.

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

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

Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:

- Manifestări științifice internaționale (în străinătate)
- Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)
- Manifestări științifice naționale

1. STRATAN Valentina, Dr.șt,biol., Al V-lea Congres al Oncologilor din Republica Moldova, Societatea Oncologilor din Republica Moldova, ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova, Chișinău 2020, Titlul raportului - ***Biologia cancerului: file de istorie, realizări, prezent și perspective***, sesiune.
2. ȚUȚUIANU Valeri, Dialogul de Comunicare și Informare „MEDICINA PERSONALIZATĂ: MODELUL MEDICINII DE VIITOR” – primul for în Republica Moldova privind cercetarea, finanțarea și implementarea medicinei personalizate, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, ASOCIAȚIA PENTRU MEDICINĂ PERSONALIZATĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA, Republica Moldova, Chișinău, 10 decembrie 2020, Titlul raportului: ***Importanța cercetării genomice în terapia cancerului***, sesiune.
 - Manifestări științifice cu participare internațională
1. BÎLBA Valeriu, dr.șt.med., Conferința Națională cu participare Internațională “Actualități în diagnosticul și tratamentul cancerului bronhopulmonar, Societatea Oncologilor din Republica Moldova, ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova, Chișinău 2023, Titlul raportului - ***Aspecte epidemiologice ale cancerului bronhopulmonar***, sesiune.
2. ȚUȚUIANU Valeri, Conferința Națională cu participare Internațională “Actualități în diagnosticul și tratamentul cancerului bronhopulmonar, Societatea Oncologilor din Republica Moldova, ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova, Chișinău 2023, Titlul raportului -

Diagnosticul molecular al cancerului pulmonar în Institutul Oncologic din Republica Moldova. Actualități și perspective, sesiune.

11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri). (Opțional)

Cristina POPA, cercetător științific cu prilejul Zilei Internaționale a femeilor din știință, Diploma de Onoare din partea MECC (2021) și din partea MEC (2023)

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

1. **Valentina STRATAN**, Revista Politici de Sănătate (moldo-română), articol „Cercetările și investigațiile molecular-genetice își vor ocupa un loc tot mai mare în diagnosticul maladiilor”, 2023, nr.3, mai, pag 12-13
2. Organizarea Conferinței Naționale de prezentare a rezultatelor obținute în proiect (27 octombrie 2023), cu configurarea on-line a evenimentului care oferă posibilitatea de prezentare, diseminare și vizualizare a rezultatelor proiectului de cercetare ca și o soluție digitală pentru toți cei interesați atât din sistemul medical cât și din afara acestuia, nemijlocit în timpul desfășurării activității, cât și ca și documentare suplimentară în timp, precum este creat un spot video care a fost plasat pe platforma medicala. Conferința a fost organizată împreună cu Societatea Oncologilor, în baza Dispoziției Ministerului Sănătății Nr.536 din 12.10.2023.

13. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului (Opțional)

POPA Cristina, cercetător științific și doctoranda USMF „Nicolae Testemițanu”, realizează studiu pentru realizarea unei teze de doctor în științe medicale la proiectul „ Particularitățile genomice și imunologice a carcinomului scuamos cap-gât și cervical”.

Conducator, Mariana Sprinceanu, doctor habilitat în medicină, USMF

Conducator în cotutelă, Valentina Stratan, doctor în biologie, Institutul Oncologic

Rezultatele obținute au fost aprobate la diferite etape, conform cerințelor ANACEC. Aprobate la ședința catedrei Biologie Moleculară și Genetică Umană, 22.11.2022, aprobată la Comitetul de Etică a Cercetării, USMF în data 19.09.2023 și urmează a fi aprobată la Seminarul Științific de profil 315. Biochimie și Biologie Moleculară. Dosarul a fost depus în ianuarie 2024.

14. Materializarea rezultatelor obținute în proiect (cu specificarea aplicării în practică)

15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei

1. Echipa Laboratorului Științific Biologia Cancerului a realizat în această perioadă testări molecular genetice pentru lucrarea științifică post doctorala a dnei Irina Ttripac „Factorii molecular-genetici de prognostic în cancerul endometrial”, în baza cărora avem multe publicații naționale și internaționale împreună cu autoarea studiului, precum și două brevete înregistrate la AGP.
2. Stratan Valentina, membru și Vicepreședinte a Consiliului Științific IMSP Institutul Oncologic / 2021 - 2023; Membru a Seminarului Științific de profil: 321.00 Oncologie și radioterapie,

IMSP Institutul Oncologic ; Membru al Seminarului Științific de profil 321.00 Oncologie și radioterapie, specialitatea Oncologie și hemotransfuzie; USMF, Nicolae Testemițanu;

3. În prezent –conducător științific prin cotutelă - 3 lucrări (teze de doctor), în baza dreptului obținut prin decizia ANACEC nr. 10 din 30.10.2020, eliberat la 25.11.20 Cercetător conferențiar, abilitată cu dreptul de conducător științific fără termen la tezele de doctorat la profilul Medicina Generală, specialitatea Oncologie și Radioterapie (2014).
4. Stratan Valentina este coautor la Monografia cu tema „Cancerul endometrial: aspecte clinico-morfologice și molecular-genetice” care a fost elaborată de către d.ș..m. Tripac Irina și d.ș.b. Stratan Valentina în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic, care a fost aprobată la ședința Consiliului științific din 07.06.22 și a ieșit de sub tipar în a.2023 Chișinău,.
5. S-a prezentat propuneri (la solicitarea Ministerului Sănătății și MEC) la proiectul de lege înregistrat în Parlament cu nr.330 din 29.07.2022 „Banca biologică umană” și Proiectul de lege privind modificările propuse la Codul Științei și Inovării (solicitarea MS RM din 312.03.2023 nr. 15/115).
6. Echipa de cercetători științifici din proiect, în perioada 2020-2023 au realizat în paralel două proiecte științifice în cadrul Programului Operațional Comun Romania-Republica Moldova prin intermediul Instrumentului European de Vecinătate (ENI):
 - „Modificări ale microbiomului uman în contextul stresului generat de antibiotice (Changes in human microbiome in antibiotic generated stress)” România – Republica Moldova, COLONSTRESS.
 - Network of Excellence for Diagnosis and Research in Lung Cancer Disease, LUNGEX-RD

16. Recomandări, propuneri.

Rezultatele obținute pe parcursul realizării proiectului au impulsivat formularea unor recomandări cu aplicabilitate clinică în practica oncologică și propuneri pentru extinderea subiectelor cercetate în alte proiecte ulterioare.

1. Efectuarea testelor HPV pentru genotipurile cu risc înalt la toți pacienții diagnosticați primar cu OPSCC, inclusiv toate subtipurile histologice. Această testare poate fi efectuată atât pe țesutul tumoral proaspăt cât și pe țesutul FFPE.
2. Efectuarea testului imunohistochimic de determinare expresiei proteinei p16 pentru stabilirea statutului de tumoare OPSCC HPV pozitivă sau HPV negativă.
3. Pacienții diagnosticați primar cu ESCC, LXSC sau OCSC asociate cu alte condiții cum ar fi rude multiple afectate cu cancere identice sau asociate, boli bilaterale sau multifocale, cancere primare multiple sau ESCC, LXSC și OCSC în stadiu avansat cu metastaze să fie testați pentru mutații TP53 în linia germinală pentru diagnosticul sindromului Li-Fraumeni.
4. Testarea în cascadă a membrilor familiei pacienților cu ESCC, LXSC sau OCSC pozitivi pentru una din mutațiile TP53 patogene responsabile de sindromul Li-Fraumeni.
5. Inițierea de studii noi axate pe carcinoamele cu celule scuamoase cu extinderea variantelor genetice testate implicate la diferite nivele a căilor de semnalizare.

6. Cercetarea microbiomului intratumoral la pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos de cap și gât HPV pozitive și asocierea profilelor microbiene cu semăturile imunității locale în contextul prezicerii răspunsului la tratamentul chimeoradioterapic.
7. Deschiderea în universități a programelor de licență și masterat în bioinformatică și încurajarea noilor specialiști să-și dezvolte cariera în domeniul științei.
8. Promovarea proiectelor care încurajează specialiștii să aplice tehnicile bioinformaticice pentru analiza datelor genomice și „big data”.

17. Concluzii

1. Biobăncile de cancer au un rol indispensabil în avansarea domeniului cercetării translaționale a cancerului și, prin urmare, biobanca creată pe parcursul realizării proiectului în cadrul IMSP Institutul Oncologic va permite realizarea de noi proiecte științifice ce vizează descoperirea de noi biomarkeri prognostici și predictivi în carcinoamele cu celule scuamoase sau evaluarea frecvenței în Republica Moldova a unor mutații cu aplicabilitate practică.
2. Subtipizarea carcinomului cu celule scuamoase de orofaringe în HPV pozitive și HPV negative va influența deciziile clinice de tratament și astfel va fi îmbunătățită calitatea vieții acestor pacienți.
3. Testarea germinală a mutațiilor în gena TP53 asociate cu sindromul Li-Fraumeni a pacienților cu diferite tipuri de carcinoame cu celule scuamoase va permite identificarea populației cu risc oncologic din rândul membrilor familiei și va îmbunătăți diagnosticul precoce de cancer predispus ereditar.
4. Studiile orientate pe analiza datelor genomice și integrarea datelor omics demonstrează indispensabilitatea specialiștilor în bioinformatică și utilitatea inerentă a instrumentelor bioinformaticice în realizarea cercetărilor de calitate în domeniul oncologiei translaționale.

Conducătorul de proiect V. Stratan **Valentina STRATAN**

Data: 15.01.2024



**18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023
(obligatoriu)**

**Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale
carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice**

Cifra proiectului 20.80009.80007.02

Carcinoamele cu celule scuamoase (SCC) sunt cele mai frecvente tumori solide umane, care decurg din epiteliul tractului aerodigestiv și genito-urinar. SCC din diferite părți ale corpului au unele proprietăți comune datorită caracteristicilor lor histopatologice. Scopul acestui proiect a fost studiul comparativ al carcinomului scuamos de cap și gât (HNSCC), carcinomului scuamos pulmonar (LSCC), carcinomului scuamos cervical (CSCC), carcinomului scuamos de esofag (ESCC) și carcinomului scuamos de piele (SSCC) în vederea eficientizării screening-ului, diagnosticului precoce, strategiilor de tratament și managementului acestor tipuri de cancer.

Luând în considerare importanța inerentă a biobăncilor în cercetările cancerului, pe parcursul realizării proiectului a fost creată o biobancă în IMSP Institutul Oncologic în care se stochează diverse probe biologice, cum ar fi țesut tumoral proaspăt, țesut normal histologic adiacent tumorii (NAT), sânge integru, plasmă sanguină ș.a. recoltate de la pacienții diagnosticați primar cu cele 5 tipuri de SCC incluse în studiu. Probele biologice recoltate au fost utilizate pentru realizarea obiectivelor prezentului studiu, dar pot servi și ca biomaterial pentru studii ulterioare ce vizează oncologia de precizie.

Analiza comprehensivă a seturilor de date descărcate de pe cBioPortal, efectuată cu ajutorul limbajelor de programare R și Python ne-a permis să identificăm o gamă de biomarkeri importanți în apariția și dezvoltarea carcinoamelor cu celule scuamoase (SCC). În baza frecvenței acestora, patogenității și căilor de semnalizare implicate, pentru testarea în laborator au fost selectați în calitate de markeri moleculari câte 3 mutații în următoarele gene: TP53, EGFR și PIK3CA. În ce privește markerii de expresie au fost cercetate genele TP53, WEE1, SLC7A11 și mTOR. Pentru aprecierea statutului imun al tumorii s-au testat markerii proteici PD-1 și PD-L1 iar ca markeri de microbiom— 7 specii de bacterii pentru HNSCC și 8 specii și genuri pentru CSCC. De asemenea, a fost investigată frecvența infecțiilor cu oncovirusul HPV în HNSCC, CSCC și LSCC. Pe lângă acești markeri a fost investigată metilarea globală a ADN-ului ca mecanism de reglare a expresiei genelor. Toți markerii menționați au fost testați *in vitro*.

S-au evidențiat unele tipare comune la nivel molecular cum ar fi scăderea expresiei genei TP53 în probele de HNSCC, LSCC și SSCC. TP53 este o genă supresoare tumorală care reglează diviziunea celulară, împiedicând celulele să crească și să se divizeze necontrolat. Un alt aspect comun este prevalența mutației TP53:c.818G>A, comparativ cu celelalte mutații testate, în LSCC, ESCC și SSCC. În același timp se observă și unele diferențe cum ar fi prevalența mutației TP53:c.524G>A în HNSCC sau valoarea crescută a metilării globale a ADN-ului în CSCC. S-a observat și o frecvență crescută a infecției cu HPV la pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos de orofaringe (OPSCC). Integrarea datelor a evidențiat că în cazurile HNSCC HPV+ rata de apariție a celor trei mutații TP53 testate este mai mică comparativ cu cazurile HPV- (18,75% vs 28,71%) iar mutațiile duble au apărut doar în cazurile HNSCC HPV-.

Rezultatele obținute pe parcursul realizării proiectului au fost utilizate pentru formularea recomandărilor practice ce vizează includerea în Protocolul Clinic Național PCN160 „*Cancerul*

cavității bucale” a testării IHC și RT-PCR pentru subtipizarea OPSCC în HPV+ și HPV-. Clasificarea respectivă influențează deciziile de tratament. De asemenea am recomandat testarea mutațiilor TP53 germinale la pacienții cu unele forme de SCC cu scopul modificării strategiilor de tratament și diagnosticul precoce de cancer a membrilor familiilor.

Comparative study of genomic, immunological and functional features of squamous cell carcinomas in five anatomical locations
cipher 20.80009.80007.02

Squamous cell carcinomas (SCCs) are the most common human solid tumors arising from the epithelium of the aerodigestive and genitourinary tracts. SCCs from different parts of the body have some common properties due to their histopathological features. The aim of this project was the comparative study of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), lung squamous cell carcinoma (LSCC), cervical squamous cell carcinoma (CSCC), esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and squamous cell carcinoma of the skin (SSCC) in order to improve screening, early diagnosis, treatment strategies and management of these types of cancer.

Considering the inherent importance of biobanks in cancer research, during the realization of the project in the IMSP Institute of Oncology was created a biobank in which various biological samples are stored, such as fresh tumor tissue, normal histological tissue adjacent to the tumor (NAT), whole blood, blood plasma, etc. The samples were collected from patients primarily diagnosed with the 5 types of SCC included in the study. The collected biological samples were used to achieve the objectives of this study and they can also serve as biomaterial for further studies in precision oncology.

Comprehensive analysis of data sets downloaded from cBioPortal, performed using R and Python programming languages, allowed us to identify a range of important biomarkers in the occurrence and development of squamous cell carcinomas (SCC). Based on their frequency, pathogenicity and signaling pathways involved, there were selected as molecular markers for laboratory testing 3 mutations in each of the following genes: TP53, EGFR and PIK3CA. Regarding the expression markers, TP53, WEE1, SLC7A11 and mTOR genes were investigated. In order to assess the immune status of the tumor were tested the protein markers PD-1 and PD-L1, while as microbiome markers were studied 7 species of bacteria for HNSCC and 8 species and genera for CSCC. The frequency of HPV oncovirus infections in HNSCC, CSCC, and LSCC was also investigated. In addition to these markers, global DNA methylation was investigated as a mechanism of gene expression regulation. All mentioned markers were tested *in vitro*.

Some common molecular patterns such as decreased TP53 gene expression in HNSCC, LSCC and SSCC samples were revealed. TP53 is a tumor suppressor gene that regulates cell division, preventing cells from growing and dividing uncontrollably. Another common pattern is the prevalence of the TP53:c.818G>A mutation, compared to the other mutations tested, in LSCC, ESCC and SSCC. At the same time, some differences are also observed, such as the prevalence of the TP53:c.524G>A mutation in HNSCC or the increased value of global DNA methylation in CSCC. An increased frequency of HPV infection was also observed in patients diagnosed with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). Data integration revealed that in HNSCC HPV+ cases the occurrence rate of the three tested TP53 mutations is lower compared to HPV- cases (18.75% vs 28.71%) and double mutations appeared only in HNSCC HPV- cases.

The results obtained during the realization of the project were used for the formulation of practical recommendations that target the inclusion in the National Clinical Protocol PCN160 "Cancer of the oral cavity" of IHC and RT-PCR testing for the subtyping of OPSCC in HPV+ and HPV-. This classification influences treatment decisions. We also recommended the testing of germline TP53 mutations in patients with some forms of SCC with the aim of changing treatment strategies and detecting early cancer diagnosis of family members.

Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023
Cifrul proiectului 20.80009.80007.02

Anul	Finanțarea planificată (mii lei)	Finanțarea Executată (mii lei)	Cofinanțare (mii lei)
2020	1934,00	1633,23	-
2021	1934,00	1902,12	-
2022	1934,00	1892,81	-
2023	1959,0	1749,42	-
Total	7799.68	7177.58	-

Conducătorul de proiect / V. Stratian / STRATAN Valentina

Contabil șef adjunct / [Signature] / MOCANU Nadejda

Data 15.01.2024



[Signature]

Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat (*funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023*)

Cifrul proiectului 20.80009.80007.02

Echipa proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Stratan Valentina	1962	d.m.	0.5	03.01.2020	31.12.23
2.	Bulat Iurie	1962	d.h.	0.25	03.01.2020	31.12.23
3.	Țuțuianu Valeri	1989		1	03.01.2020	31.12.23
4.	Sîtnic Victor	1985		1	03.01.2020	31.12.23
5.	Eftodii Victor	1956	d.h.	1	03.01.2020	31.12.23
6.	Darii Valentina	1956	d.m.	0.5	03.01.2020	01.01.21
7.	Brenișter Sergiu	1973	d.m.	0.75	03.01.2020	31.12.23
8.	Ogretmek Mihaela	1992		0,25	03.01.22	10.10.22
9.	Bîlba Valeriu	1969	d.m.	0.5	03.01.2020	31.12.23
10.	Casian Neonila	1967	d.m.	0.25	03.01.2020	31.07.23
11.	Guțu Lilian	1975	d.m.	1	03.01.2020	01.10.20
12.	Cojocaru Corneliu	1970	d.m.	0.5	03.01.2020	31.12.23
13.	Popa Cristina	1997		1	03.01.2020	31.12.23
14.	Lozovanu Ana	1993		0.25	03.01.2020	02.08.21
15.	Trohin (Băjireanu) Victoria	1997		1	03.01.2020	16.08.23
16.	Bucinschi Vladimir	1985		1	03.01.2020	31.12.21
17.	Clipca Adrian	1970	d.m.	0.25	03.01.2020	31.07.23
18.	Nicorici Aliona	1981	d.m.	0.25	03.01.2020	31.12.21
19.	Țurcan Stela	1970	d.m.	0.5	03.01.2020	31.12.21
20.	Barbuța Ala	1975		0.25	03.01.2020	31.12.23
21.	Suceveanu-Păduraru Anelia	1964		0.25	03.01.2020	31.12.23
22.	Titarenco Victoria			0,25	03.01.21	31.12.21
23.	Sclifos Ina	1987		0.25	03.01.2020	31.07.23
24.	Doruc Sergiu	1975		0.25	03.01.2020	31.07.23
25.	Dolganiuc Nicolae	1981		0.5	03.01.2020	31.07.23
26.	Zatic Anatolii	1975		0.25		31.07.23
27.	Botnariuc Valeriu	1956		0,25	01.01.21	31.12.22
28.	Chemencedji Inga	1978		0.25	03.01.2020	31.12.23
29.	Coltuclu Galina	1992		0,25 0,5	03.01.22 03.01.23	31.12.23
30.	Monastîrsciaia Anastasia	1990		1 0,25 0,5	03.01.2020 01.04.2020 03.01.23	01.04.2020 31.07.23
31.	Ureche Virgiliu	1982		0,25	01.10.2021	01.07.23
32.	Novac Mihail	1997		0,5	01.10.2021	

				0,75	03.01.23	31.12.23
33.	Balan Veronica	1996		1	04.01.2021	31.12.23
				0,25	02.08.2021	31.12.23

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului 37.5 %

Conducătorul de proiect *V. Stratăn* Valentina STRATAN

Data: 15-01-2024

LȘ



**Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat
pentru perioada 2020 – 2023, cifra 20.80009.80007.02**

Indicator 1	Rezultat			Indicator 2	Rezultat				Indicator 3	Rezultat			
	2020	2021	2022		2023	2020	2021	2022		2023	2020	2021	2022
Nr. de cereri de brevete înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat					Nr. de brevete obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat					Procentul lucrărilor științifice aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare finanțat			
Total													

Conducător de proiect V. Stratan Valentina STRATAN

Data: 15.01.2024

**IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC
LABORATORUL ȘTIINȚIFIC
"BIOLOGIA CANCERULUI"**
mun. Chișinău, str. Nicolae TESTEMITANU 30
Tel.: +373 22 852-186, 22 852-192

**IMSP INSTITUTUL
LABORATORUL ȘTIINȚIFIC
"BIOLOGIA CANCERULUI"**
mun. Chișinău, str. Nicolae TESTEMITANU 30
Tel.: +373 22 852-186, 22 852-192

EXTRAS

din procesul verbal Nr. 1 al ședinței Consiliului Științific
al IMSP Institutul Oncologic din 12.01.2024

(Eliberat în baza actelor autentice păstrate în sectorul științific al IMSP Institutul Oncologic)
La ședință au participat 7 din 7 membri ai Consiliului Științific.

La ședința Consiliul Științific nr. 1 din 12.01.2024 a fost audiat public raportul anual, etapa anului 2023, privind implementarea proiectului din concursul Program de Stat (2020-2023) cu cifrul 20.80009.80007.02 „*Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice*”, conducătorul proiectului, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător **Valentina Stratan**.

Din cele expuse în raportul prezentat la ședință, Consiliul Științific decide:

A aproba rezultatele științifice obținute pe perioada anului 2023 în proiectul din cadrul concursului Program de Stat (2020-2023) cu cifrul 20.80009.80007.02 „*Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice*”. A considera acțiunile planificate pentru realizarea proiectului și obiectivelor etapei 2023 realizate.

A transmite raportul anual la ANCD pe suport de hârtie în 3 exemplare și raportul complet în format electronic (WORD și PDF) și rezumatul raportului științific în limba română și engleză în format electronic (Word) se transmite la adresa electronică: raport2023@ancd.gov.md până 15 ianuarie 2024, ora 17.00.

Președinte CȘ IMSP IO
Profesor cercetător



Iurie Bulat

Secretar științific CȘ IMSP IO
Conferențiar cercetător



Valeriu Bîlba