

**RECEPȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ 2020

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ 2020

**RAPORT ANUAL**

**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

Cifrul 20.80009.8007.02

Prioritatea Strategică: SĂNĂTATE

Conducătorul proiectului

Valentina STRATAN \_\_\_\_\_

Directorul organizației

Larisa CATRINICI \_\_\_\_\_

Consiliul științific/Senatul

Iurie BULAT \_\_\_\_\_

**L.Ș.**

Chișinău 2020

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Managementul și logistica grupurilor de studiu, crearea biobăncii de probe biologice și infrastructura pentru cercetările bioinformatică

2. Obiectivele etapei anuale

1. Elaborarea criteriilor de incluziune a pacienților în studiu
2. Crearea unei biobănci pentru materiale biologice
3. Crearea infrastructurii pentru cercetări bioinformatică

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Stabilirea condițiilor de incluziune a pacienților și a grupurilor de control în studiu, formularea anchetelor și consimțământului informat;
2. Crearea biobăncii de probe biologice și protocolul prestabilit de stocare și exploatare;
3. Începerea colectării probelor biologice (colectarea probelor va derula pe parcursul tuturor anilor de studiu) și diferențierea histologică a probelor pentru toate cele 5 localizări anatomice incluse în studiu;
4. Punerea bazei unei platforme informatice și organizarea de instruire suplimentare a cercetătorilor în bioinformatică cu scopul acumulării cunoștințelor și a abilităților practice pentru identificarea in silico a biomarkerilor molecular-genetici, imunologici și de microbiom specifici carcinoamelor scuamoase.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Stabilirea condițiilor de incluziune a pacienților și a grupurilor de control în studiu, formularea anchetelor și consimțământului informat;
2. Crearea biobăncii de probe biologice și protocolul prestabilit de stocare și exploatare;
3. Punerea bazei unei platforme informatice și organizarea de instruire suplimentare a cercetătorilor în bioinformatică cu scopul acumulării cunoștințelor și a abilităților practice pentru identificarea in silico a biomarkerilor molecular-genetici, imunologici și de microbiom specifici carcinoamelor scuamoase.

5. Rezultatele obținute

În cadrul primei etape a proiectului a fost studiată statistica cazurilor de carcinom scuamos în țară și în lume și a fost definitivată structura și mărimea grupurilor de studiu. S-a stabilit ca cea mai mare cohortă va fi formată din pacienți cu carcinom scuamos de cap-gât (100 probe), iar cea mai mică din 40 probe de carcinom scuamos de esofag. De asemenea au fost stabilite tipul, trasabilitatea și condițiile de recoltare a probelor pentru fiecare tip de carcinom scuamos inclus în studiu. În scopul colectării datelor clinice au fost elaborate ancheta și consimțământul informat al pacientului. S-a finalizat procesul de achiziționare a unui ultracongelator performant și au fost formulate procedurile operaționale pentru biobancă. Pentru prima dată, în cadrul IMSP Institutul Oncologic, a fost creat un grup de lucru și infrastructura necesară pentru cercetări de bioinformatică a cancerului. Au fost achiziționate două stații de lucru care permit procesarea volumelor mari de date molecular biologice și instalate softurile necesare. Explorarea bazelor de date globale de profil oncogenomic a permis identificarea, stocarea și

sumarizarea mai multor seturi de date asociate celor cinci tipuri de carcinom scuamos incluse în studiu. Datele au fost filtrate pentru variantele genetice silențioase și pentru duplicații, însă pentru aprecierea profilului mutațional integru nu au fost filtrate pentru genele FLAGS (gene cu o frecvență mare a mutațiilor non-patogenice). Toate seturile de date au fost ajustate astfel încât să conțină variabilele necesare pentru funcționarea algoritmilor maftools, MutationalPatterns, SigProfiler. Pentru carcinomul scuamos de cap-gât (CSCG) și carcinomul scuamos pulmonar (CSP), tipuri de cancer cu patogeneză și trăsături morfologice comune, a fost inițiată o analiză comparativă aprofundată fiind evaluate variația nucleotidelor unice (SNV), semnaturile mutaționale, interacțiunile somatice între perechi de gene, rata diferențială a mutațiilor per genă și încărcătura mutațională a tumorii (TMB - Tumor Mutational Burden) per cohortă (conform deciziei Food and Drug Administration din 16 iunie 2020, tumorile metastatice nerezecabile, cu un indice TMB mai mare sau egal cu 10 mut/Mb se aprobă a fi tratate cu preparatul pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co., Inc.), astfel încărcătura mutațională a tumorii apare ca un important biomarker pentru imunoterapie. În scopul acumulării cunoștințelor și abilităților practice pentru identificarea biomarkerilor, unii cercetători din cadrul proiectului au finalizat următoarele cursuri de instruire: 1. Aplicații practice ale geneticii medicale în oncologie (USMF, Oncogene); 2. R programming (Platforma online DataCamp); 3. Python for Data Science (Platforma online DataCamp). Alte cursuri de instruire care țin de tehnologiile genomice și care sunt organizate de Harvard Medical School urmează a fi finalizate la începutul anului 2021. Activitățile etapei curente au fost comunicate în cadrul mai multor reuniuni științifice precum al XI-lea Congres al Oncologilor și Radiologilor din CSI și Euroasia (Kazan, Rusia), al V-lea Congres al Oncologilor din Republica Moldova (Chișinău, Moldova), Conferința CONFER 2020 (Institutul Regional de Oncologie din Iași, România).

## 6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

### Articole

- Vasile Musteata, Valentina Stratan, Maria Robu, Larisa Musteata, Victor Sitnic, Valeri Tuțuianu, Achievements and controversies in the diagnosis and management of elderly patients with chronic myeloproliferative neoplasms, Public Health, Economy and Management in Medicine no. 4 (86), 2020, pp. 31-39, Chisinau, Moldova.
- Victor Eftodii, Valentina Stratan, Constantin Iavorschi, Nicolai Nalivaico, Anna Moscovciuc, Valeriu Martalog, Sergiu Brenișter, Valeriu Bilba, Diana Eftodii, Valeri Tuțuianu, Victor Sîtnic, Aspecte epidemiologice ale cancerului bronhopulmonar, tuberculozei și bolilor cronice netransmisibile pulmonare, Buletinul Academiei de Științe, Științe Medicale, 2020, Chișinău, Moldova (în curs de publicare).
- Victor Sîtnic, Valentina Stratan, Valeri Tuțuianu, Cristina Popa, Rodica Tarnaruțcaia, Analiza comparativă a profilului mutațional în carcinomul scuamos de cap/gât și pulmonar, Buletinul Academiei de Științe, Secția Științe Medicale, 2020, Chișinău, Moldova (în curs de publicare).
- Valeri Tuțuianu, Valentina Stratan, Victor Sîtnic, Larisa Sofroni, Irina Tripac, Procese mutaționale de reparare a ADN-ului în cancerul de sân și ovarian, Buletinul Academiei de Științe, Secția Științe Medicale, 2020, Chișinău, Moldova (în curs de publicare).

- Ludmila Rotaru, Tudor Rotaru, Mariana Vîrlan, Veronica Ciobanu, Valeriu Bîlba, Unele aspecte genetice și epigenetice implicate în cancerogeneză, Buletinul Academiei de Științe, Științe Medicale, 2020, Chișinău, Moldova (în curs de publicare).
- Victor Șchiopu, Natalia Botnaru, Anatol Zatic, Bîlba Valeriu, Un rezultat bun al tratamentului endoscopic al cancerului esofagian în stadiu precoce, Buletinul Academiei de Științe, Științe Medicale, 2020, Chișinău, Moldova (în curs de publicare).

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice

#### **Rezumate/teze/abstracte**

- Валентина Стратан, Виктор Сытник, Валери Цуцуюну, Корнел Препелицэ, Валерий Былба, Сергей Бреништер, Кристина Попа, Использование секвенирования следующего поколения для молекулярной расшифровки опухолей легких, XI Congress of Oncologists and Radiologists of CIS and Eurasia, Euroasian Journal of Oncology, Vol. 8, April 2020, Kazan, Russia.
- Валентина Стратан, Валери Цуцуюну, Виктор Сытник, Лариса Софрони, Диана Сокиркэ, Анализ мутационных подписей в геноме раке молочной железы, XI Congress of Oncologists and Radiologists of CIS and Eurasia, Euroasian Journal of Oncology, Vol. 8, April 2020, Kazan, Russia.
- Valentina Stratan, V. Sîtnic, V. Țuțuianu, V. Bîlba, S. Doruc, S. Brenișter, Cristina Popa, Afectarea căii de semnalizare NRF2 în carcinomul scuamos pulmonar cu diferite valori ale scorului MATH, CONFER 2020, noiembrie 2020, Iași, România.
- Valentina Stratan, V. Țuțuianu, V. Sîtnic, Cristina Popa, N. Dolganiuc, Rodica Tarnaruțaia, Implicarea căii de semnalizare Hippo în progresia carcinomului scuamos de piele, CONFER 2020, noiembrie 2020, Iași, România.

#### **Comunicări orale**

- Al V-lea Congres al Oncologilor din Republica Moldova, Titlul prezentării - Biologia cancerului: file de istorie, realizări, prezent și perspective, Raportor: Valentina Stratan, Chișinău 2020.
- Dialogul de Comunicare și Informare „MEDICINA PERSONALIZATĂ: MODELUL MEDICINII DE VIITOR” – primul for în Republica Moldova privind cercetarea, finanțarea și implementarea medicinei personalizate. Titlul prezentării: Importanța cercetării genomice în terapia cancerului, Raportori: Valeri Țuțuianu, Valentina Stratan, 10 decembrie 2020, Chișinău.

8. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

9. Materializarea rezultatelor obținute

- Susținerea unei teze de master la tema: Evaluarea rolului mutației Ser326Cys a genei HOGG în dezvoltarea cancerului pulmonar la populația din Republica Moldova, absolvent: Cristina Popa, conducător științific: Valentina Stratan.
- Câștigarea unei burse de excelență oferite de World Federation of Scientists, tema proiectului: Comparative bioinformatics study of squamous cell carcinomas in five anatomical localizations, bursier: Victor Sîtnic, conducător științific: Valentina Stratan, locul desfășurării cercetărilor: IMSP Institutul Oncologic.

10. Dificultățile în realizarea proiectului

- Încheierea întârziată a Acordului între ANCD și IMSP Institutul Oncologic.
- Angajarea întârziată de facto (sfârșit de martie) a cercetătorilor științifici.
- Povara situației epidemiologice, munca la distanță, suspendarea din funcție pentru perioade scurte a angajaților din proiect.
- Lipsa finanțării instituționale pe parcursul celor 9 luni ale anului 2020, ceea ce a creat problema procurării întârziate a dispozitivelor necesare pentru realizarea proiectului.
- Proceduri complicate și anevoioase, și de lungă durată a achizițiilor publice ale dispozitivelor de laborator, proceduri repetate de achiziții. Nerespectarea normelor contractuale de către agenții economici câștigători, privind asigurarea laboratorului cu dispozitivele așteptate (ultracongelatorul) din cauza pandemiei și a restricțiilor existente.
- Implicarea la maximum a cercetătorilor științifici în munci nespecifice atribuțiilor de funcție, ce distrage de la activitatea de bază a acestora (cerința pentru descrierile tehnice a tuturor dispozitivelor necesare, căutări de oferte din diverse surse, etc)
- Lipsa prevederilor ce ar asigura remunerarea conducătorului de proiect, acesta activând din poziția de cercetător științific coordonator similar multor altor cercetători, care nu au responsabilitățile pentru realizarea procesului de cercetare a proiectului.
- Plecarea din proiect în clinică, sau eliberarea unor cercetători științifici, inclusiv și din considerentul salariului mic în domeniul cercetării, precum și a abordării legislative discriminatorii a acestora, în comparație cu cei din clinică a caror salarizare este asigurată de CNAM.

## 11. Concluzii

### Română

1. Au fost elaborate condițiile de incluziune a pacienților în grupurile de studiu, create anchetele și consimțământul informat al pacientului.
2. Au fost stabilite tipul, trasabilitatea și condițiile de recoltare și păstrare a probelor pentru fiecare tip de carcinom scuamos inclus în studiu.
3. Pentru prima dată, în cadrul IMSP Institutul Oncologic, a fost creată infrastructura necesară pentru cercetări de bioinformatică a cancerului. Au fost achiziționate două stații de lucru care permit procesarea volumelor mari de date molecular biologice și instalate softurile necesare.
4. S-au efectuat/urmează a fi efectuate cursuri de instruire e cercetătorilor în tehnologiile moleculare și analiza datelor.
5. S-au identificat, stocat și sumarizat mai multe seturi de date genomice asociate celor cinci tipuri de carcinom scuamos studiate.
6. Până la sfârșitul anului 2020, echipa proiectului va avea toate dispozitivele necesare, inclusiv ultracongelatorul, care este cea mai importantă piesă în crearea biobăncii.
7. Proiectul este asigurat cu reagenții necesari, consumabile, echipamente de protecție și birotică.
8. Proiectul necesită angajarea part-time a unor cercetători specialiști în ginecologie, morfologie, citologie, tumori cap-gât și un specialist în programare (programator). Această necesitate, este dictată de situația plecării și eliberării unor angajați din proiect din diferite motive.

## Engleză

1. There have been elaborated: conditions for inclusion of patients in the study, surveys, informed patient consent.
2. There have been established type, traceability and storage conditions of the samples for each type of studied squamous cell carcinoma.
3. For the first time, within the Institute of Oncology, have been created the necessary infrastructure for cancer bioinformatics research. There were purchased two workstations that allow the processing of large volumes of biological molecular data. The necessary software was installed.
4. There have been conducted / are to be conducted training courses for researchers. Topics: molecular technologies and data analysis.
5. Several sets of genomic data associated with the five types of squamous cell carcinoma were identified, stored and summarized.
6. By the end of 2020, the project team will have all the necessary devices, including the ultra-freezer, which is the most important part in the creation of biobank.
7. The project is provided with the necessary reagents, consumables, protective and office equipment.
8. The project requires the part-time employment of researchers specialized in gynecology, morphology, cytology, head-neck tumors and a specialist in programming (programmer). This need is dictated by resignation and dismissal of some project employees from various reasons.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / **Valentina Stratan**

Data: \_\_\_\_\_

LS

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare**  
**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.02**

<b>Cheltuieli, mii lei</b>						
<b>Denumirea</b>	<b>Cod</b>		<b>Anul de gestiune 2020</b>			
	<b>Eco (k6)</b>	<b>Aprobat</b>	<b>Modificat +/-</b>	<b>Precizat</b>	<b>Executat</b>	<b>Sold</b>
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	1259,1		1259,1	1001,2	257,9
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	226,6		226,6	178,7	47,9
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210	56,7		56,7	44,7	12,0
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	88,1	-88,1			
Servicii neatribuite altor aliniate	222990		+71,6	71,6	71,6	0,0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	301,7	+10,0	311,7	311,7	0,0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	1,8	+6,5	8,3	8,3	0,0
<b>Total</b>		<b>1934,0</b>	<b>0,0</b>	<b>1934,0</b>	<b>1616,2</b>	<b>317,8</b>

**Director \_\_\_\_\_ / Larisa Catrinici**

**Șef Secție economico-financiară \_\_\_\_\_ / Angela Sîrbu**

**Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / Valentina Stratan**

Data: \_\_\_\_\_

LS



## Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.02

<b>Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)</b>						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Bulat Iurie	1962	Doctor habilitat în științe medicale	0,25	03.01.2020	
2.	Stratan Valentina	1962	Doctor în biologie	0,5	03.01.2020	
3.	Țuțuianu Valeri	1989	-	1	03.01.2020	
4.	Sîtnic Victor	1985	-	1	03.01.2020	
5.	Popa Cristina	1997	-	1	03.01.2020	
6.	Lozovanu Ana	1993	-	0,25	-	
7.	Băjireanu Victoria	1997	-	1	03.01.2020	
8.	Barbuța Ala	1975	-	0,25	03.01.2020	
9.	Suceveanu-Păduraru Anelia	1964	-	0,25	03.01.2020	
10.	Sofroni Dumitru	1956	Doctor habilitat în științe medicale	1	-	
11.	Bucinschi Vladimir	1985	-	1	03.01.2020	
12.	Guțu Lilian	1975	Doctor în medicină	1	03.01.2020	01.10.2020
13.	Monastîrșcaia Anastasia	1990	-	1	03.01.2020	01.04.2020
14.	Casian Neonila	1967	Doctor în științe medicale	0,25	03.01.2020	
15.	Darii Valentina	1956	Doctor în științe medicale	0,5	03.01.2020	
16.	Clipca Adrian	1970	Doctor în științe medicale	0,25	03.01.2020	
17.	Cojocaru Corneliu	1970	Doctor în științe medicale	0,5	03.01.2020	
18.	Sclifos Ina	1987	-	0,25	03.01.2020	
19.	Bîlba Valeriu	1969	Doctor în medicină	0,5	03.01.2020	
20.	Doruc Sergiu	1975	-	0,25	03.01.2020	
21.	Eftodii Victor	1956	Doctor habilitat în științe	1	03.01.2020	

			medicale			
22.	Breșișter Sergiu	1973	Doctor în științe medicale	0,75	03.01.2020	
23.	Dolganiuc Nicolae	1981	-	0,5	03.01.2020	
24.	Țurcan Stela	1970	Doctor în științe medicale	0,5	03.01.2020	
25.	Nicorici (Rusu) Aliona	1981	Doctor în științe medicale	0,25	03.01.2020	
26.	Chemencedji Inga	1978	-	0,25	03.01.2020	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor <b>conform contractului de finanțare</b>	30,7 %
---	--------

<b>Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020</b>					
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>
1.	Monastîrscaia Anastasia	1990	-	0,25	01.04.2020

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor <b>la data raportării</b>	
--	--

Director \_\_\_\_\_ / Larisa Catrinici

Șef Secție economico-financiară \_\_\_\_\_ / Angela Sîrbu

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / Valentina Stratan

Data: \_\_\_\_\_

LS

## INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu se vor fi examinate** rapoartele incomplete, fără toate semnăturile și parafa instituției și care nu corespund cerințelor de tehnoredactare (pct. 7).
2. Neprezentarea rapoartelor anuale sau prezentarea rapoartelor ce nu corespund cerințelor, admite rezoluțiunea contractelor.
3. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* ([https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=115171&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro)).
4. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activității de cercetare **pe subiecți umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
5. Nu pot fi prezentate informații identice la compartimentele 6, 7, 8 și 9 în Rapoartele anuale ale mai multor proiecte.
6. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și cifrul) și care sunt indexate în IBN. Celelalte publicații se vor accepta doar în cadrul raportării pentru anul 2020. Publicațiile din anii următori vor fi acceptate doar în cazul menționării finanțării din cadrul proiectului.
7. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
  - a) Se va exclude textul în culoare roșie (modelul raportului, Anexa 1, 1A și 1B) din raportul final, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată ( de ex. *denumirea și cifrul, perioada de implementare a proiectului, anul/anii; nume, prenume; etc.* ).
  - b) Câmpurile cu mențiunea „după caz” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (ne se exclud rubricile respective)**.
  - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
  - d) Copertarea se va face după modelul european – spirală.