



## 1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

*Testarea in vitro a celor mai importanți biomarkeri identificați. Integrarea datelor omics și non-omics a tumorilor studiate*

## 2. Obiectivele etapei anuale (obligatoriu)

1. Optimizarea protocoalelor pentru purificarea acizilor nucleici și analiza molecular-genetică
2. Purificarea acizilor nucleici din probele biologice (țesut tumoral, țesut adiacent, leucocite, tampon cervical, tampon bucal, salivă, exectorat bronșic)
3. Identificarea biomarkerilor SNP, INDEL, SNV, de expresie a genelor, de metilare a promotorilor, virali, componența microbiomului și markeri imuni identificați prin analiza asistată de calculator a datelor brute din bazele de date cu acces liber.
4. Confirmarea naturii somatice sau germinale a biomarkerilor.
5. Integrarea datelor despre biomarkerii molecular-genetici, imunologici, virali și de microbiom caracteristici tumorilor aflate în studiu cu datele clinice colectate de către cliniciști.
6. Colectarea probelor biologice pentru biobancă. Proces continuu

## 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale (obligatoriu)

1. Optimizarea și scrierea protocoalelor pentru izolarea acizilor nucleici.
2. Obținerea probelor de ADN și ARN
3. Optimizarea și scrierea protocoalelor pentru analiza molecular-genetică și imunologică
4. Confirmarea prin investigații de laborator a biomarkerilor genetici, epigenetici, transcriptomici, virali, microbieni și imunologici selectați prin analiza bioinformatică efectuată în anul II
5. Confirmarea biomarkerilor somatici prin ADN-ul leucocitar
6. Confirmarea markerilor de expresie prin analiza țesutului normal adiacent
7. Calculul statistic a rezultatelor obținute și alinierea cu rezultatele din literatură.
8. Definirea variabilelor multi-omics: molecular-genetice, imunologice și de microbiom
9. Definirea variabilelor non-omics: clinico-patologice, epidemiologice, demografice
10. Integrarea OnO a datelor despre tumori
11. Asocierea țintelor moleculare cu agenții terapeutici din bazele de date
12. Înțelegerea mecanismelor de rezistență a carcinoamelor scuamoase la tratamentul țintit
13. Determinarea în plan comparativ a gradului de asociere dintre profilul molecular și anormalitățile fenotipice specifice carcinoamelor studiate
14. Biobancă de ADN și ADNc

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale (obligatoriu)

1. Optimizarea și scrierea protocoalelor pentru izolarea acizilor nucleici
2. Obținerea probelor de ADN și ARN
3. Optimizarea și scrierea protocoalelor pentru analiza molecular-genetică și imunologică
4. Confirmarea prin investigații de laborator a biomarkerilor genetici, epigenetici, transcriptomici, virali, microbieni și imunologici selectați prin analiza bioinformatică efectuată în anul II

5. Confirmarea biomarkerilor somatici prin ADN-ul leucocitar
6. Confirmarea markerilor de expresie prin analiza țesutului normal adiacent
7. Calculul statistic a rezultatelor obținute și alinierea cu rezultatele din literatură
8. Definirea variabilelor multi-omics: molecular-genetice, imunologice și de microbiom
9. Definirea variabilelor non-omics: clinico-patologice, epidemiologice, demografice
10. Integrarea OnO a datelor despre tumori
11. Asocierea țintelor moleculare cu agenții terapeutici din bazele de date
12. Înțelegerea mecanismelor de rezistență a carcinoamelor scuamoase la tratamentul țintit
13. Determinarea în plan comparativ a gradului de asociere dintre profilul molecular și anormalitățile fenotipice specifice carcinoamelor studiate
14. Biobancă de ADN și ADNc.

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

În anul 2022 sa propus identificarea mai multor markeri moleculari-genetici, imunologici, genetici, epigenetici, bacterii și virusuri și de expresie care ar putea fi cauza apariției și dezvoltării cancerelor cu celule scuamoase incluse în cercetarea respectivă.

**Biobanca.** La începutul anului 2021 a fost lansată crearea biobăncii de probe biologice recoltate de la pacienții cu cancer scuamoase din cinci localizări anatomice, cu respectarea tuturor standardelor internaționale de prelevare, transportare, procesare, stocare la regimul de temperatură - 86° C și operarea cu probele stocate. Procesul de recoltare a probelor biologice pentru biobancă este unul continuu și anual, conform obiectivelor, stocurile de probe biologice sunt în creștere. Astfel, până în prezent, au fost acumulate diverse probe biologice după cum urmează: 121 pacienți cu cancer de cap-gât, 83 pacienți – cancer pulmonar, 48 pacienți –cancer de esofag, 46 pacienți –cancer de piele, 92 pacienți – cancer cervical.

- **Cancer de cap și gât** - Din 121 pacienți cu cancer de cap și gât, 120 sunt confirmați morfologic cu cancer scuamos de cap și gât (HNSCC) și un pacient neconfirmat. Conform clasificării după site, au fost stocați în biobancă 70 (58.33%) probe de cancer al cavității bucale, 31 (25.83) cancer orofaringian, 18 (15%) cancer laringian și 1 (0.83%) caz cu cancer al sinusurilor paranazale.

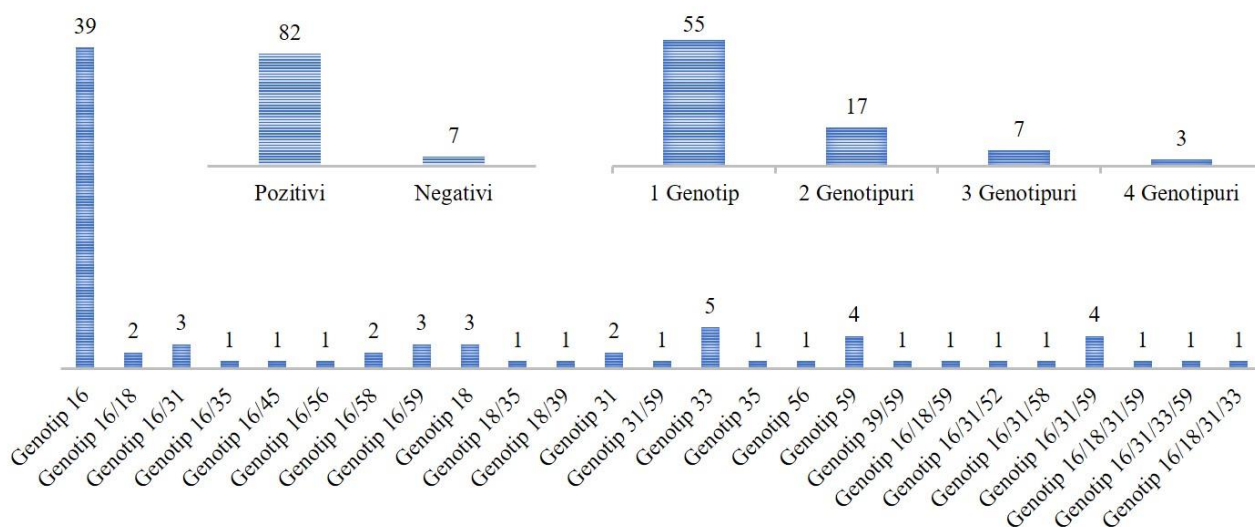
- **Cancer pulmonar** – Din 85 pacienți cu cancer pulmonar, 78 sunt confirmați histopatologic cu cancer pulmonar primar, 4 cu cancer pulmonar secundar (metastaze din alte localizări) și un caz neconfirmat. Din 78 pacienți cu cancer pulmonar primar sunt stocate următoarele tipuri de probe: 35 (44.87%) cancer scuamos pulmonar (LSCC), 28 (35.90%) adenocarcinom pulmonar (LAUD), 8 (10.26%) tumoare pulmonară neuroendocrină (LNET), 2 (2.56%) carcinom bronhogenic (LB) 2 (2.56%) adenocarcinom pulmonar cu cancer scuamos pulmonar (LAUD cu LSCC) și câte 1 (1.39%) caz de carcinom pleomorf tumoral (PPC), displazie scuamoasă pulmonară (SD) și adenocarcinom pulmonar cu tumoare pulmonară endocrină (LAUD cu LNET).

- **Cancer de esofag** – Din 48 pacienți cu cancer de esofag, 41 (85.42%) sunt confirmați histopatologic cu cancer scuamos de esofag (ESCC) și 2 (4.17%) cazuri cu adenocarcinom de esofag (EAC).

- **Cancer de piele** – Din 46 pacienți cu cancer de piele, 41 sunt confirmați histopatologic după cum urmează: 35 (85.37%) cancer scuamos de piele, 5 (12.19%) carcinom bazoscuamos și un caz (2.44%) cu hidradenom poroid,
- **Cancer cervical** – Din 92 pacienți cu cancer cervical, 62 sunt confirmați histopatologic cu următoarele tipuri de cancer: 59 (95.16%) cancer cervical scuamos (CSCC) și câte un caz (1.61%) de adenocarcinom endometrioid, carcinom cu celule sticloase și displazie cervicală

**Genotiparea HPV.** Au fost testate 89 probe biologice (tampon cervico-vaginal) recoltate de la subiecții cu cancer cervical, 84 probe biologice (tampon bucal/salivă) recoltate de la subiecții cu cancer de cap și gât și 34 probe de țesut tumoral recoltate de la subiecții cu cancer pulmonar.

Din numărul total de subiecți cu cancer cervical, 82 au fost HPV (+) (92.13 %) pentru unul sau mai multe genotipuri din cele 12 testate și 7 au fost HPV (-) (7.87 %). Dintre cei 82 subiecți testați pozitiv, 55 au fost pozitivi pentru un singur genotip, 17 pozitivi pentru 2 genotipuri, 7 pozitivi pentru 3 genotipuri și 3 subiecți pozitivi pentru 4 genotipuri (**Figura 1**). Când se iau în considerare doar infecțiile unice, cel mai frecvent genotip HPV a fost HPV16 (47.56%, dintre toate cazurile HPV pozitive), urmat de HPV33 (5/6.10%), HPV59 (4/4.88%), HPV18 (3/3.66%), HPV31 (2/2.44%) și HPV35 și HPV56 (câte un caz fiecare). Infecții multiple au fost prezente la 27/82 cazuri (32.93%). Dintre cele 32.93% din cazurile cu infecții multiple, HPV16 a fost genotipul cel mai frecvent întâlnit și 25/27 cazuri cu infecții multiple au avut cel puțin un genotip HPV de risc înalt.



*Figura 1. Statistica infecției cu HPV în cancerul cervical*

În cazul pacienților cu cancer de cap și gât, 76 (90.48%) au fost negativi pentru cele 12 genotipuri testate iar 8 (9.52%) au fost pozitivi. Toți pacienții au fost pozitivi pentru HPV16. Pentru confirmarea cauzalității HPV-ului în apariția cancerului, a fost testată expresia proteinei p16, prin metoda imunohistochimică, la 6 subiecți HPV16 pozitivi a căror țesut tumoral a fost recoltat post-chirurgical. Sa observat o hiperexpresie a proteinei p16 la 3/6 subiecți HPV+.

Cazurile HPV-pozitive aparțin bărbaților cu o prevalență de 100 %. Prevalența generală a HPV în HNSCC a fost de 9.52 %: prevalența de localizare este - cancer orofaringian = 50,00%,

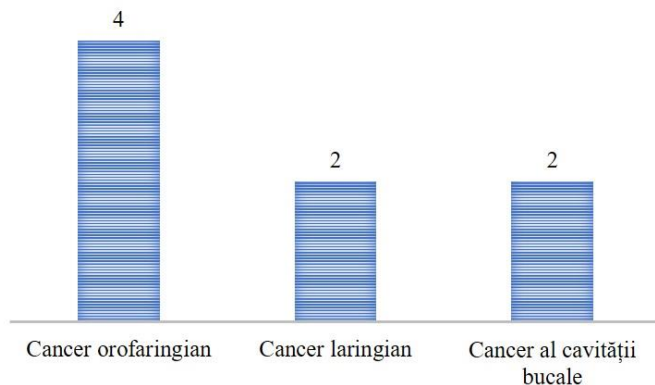


Figura 2. Cazurile cu HNSCC HPV pozitive

comparativ cu cancerul cervical și cancerul de cap și gât. Din 34 subiecți testați, 31 (91.18%) au fost negativi pentru cele 12 genotipuri testate și 3 (8.82%) pozitivi pentru HPV16. 1/3 subiecți HPV+ are LSCC, 1/3 are LAUD cu LSCC iar la 1/3 cancerul primar este localizat în cervix, cu metastază în plămâni, de unde a migrat virusul împreună cu celulele tumorale.

**Expresia diferențiată a genelor:** Analiza ddRT-PCR ale țesuturilor tumorale și țesuturilor normale histologic adiacent tumorii (NAT) a fost aplicată pe 56 probe cu HNSCC, 16 cu cancerul scuamos pulmonar (LSCC) și 12 cu cancerul scuamos de piele (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 (Figura 3). Determinarea semnificației statistice a fost efectuată conform metodei t.test.

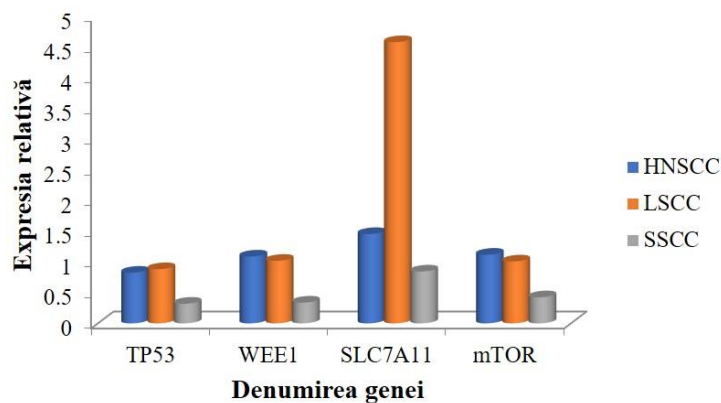


Figura 3 Expresia relativă a genelor TP53, WEE1, SLC7A11 și mTOR în HNSCC, LSCC și SSCC

**Markeri de microbiom.** Luând în considerare importanța florei bacteriene în menținerea stării normale a diferitor organe, au fost analizate mai multe specii și genuri de bacterii la 87 subiecți cu cancer cervical și la 27 subiecți cu cancer de cap și gât.

Flora cervico-vaginală are un aport major în menținerea stării normale a cervixului și vaginului iar dezechilibrul acesteia contribuie la persistența infecției cu HPV. Din această perspectivă au fost analizate cantitativ la 87 subiecți două specii bacteriene implicate în Vaginoza bacteriană (*Gardnerella vaginalis* și *Atopobium vaginae*), trei specii bacteriene implicate în infecțiile asociate cu micoplasmele potențial patogene (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis*) și trei genuri bacteriene asociate cu Vaginita aerobă (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* și *Streptococcus spp.*). Toate aceste bacterii au fost analizate în raport cu cantitatea de *Lactobacillus spp.* În 75/87 (86.21%) probe biologice s-a identificat un nivel scăzut de *Lactobacillus spp.* iar în 12/87 (13.79%) probe nivelul a fost în normă. Toate probele cu nivel normal de lactobacili au prezentat și un nivel în normă (sau lipsa) de *Gardnerella vaginalis* și *Atopobium vaginae*, inclusiv, doar în 2/12 probe s-a identificat un nivel patologic a unui (sau două) genuri de bacterii implicate în vaginita aerobă iar alte 2/12 probe au avut un nivel crescut de *Ureaplasma parvum*. Rezultatele respective demonstrează încă o dată importanța nivelului normal de *Lactobacillus spp* în menținerea echilibrului florei cervico-vaginale.

La subiecții cu cancer de cap și gât au fost analizate în probele de tampon bucal/salivă 7 specii de bacterii: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* și *Fusobacterium nucleatum*. Au fost identificate diferite nivele patologice a speciilor de bacterii cu cea mai mare incidență a speciei *Fusobacterium nucleatum* (20/27, 74.07%) urmată de *Tannerella forsythia* (18/27, 66.67%), *Porphyromonas gingivalis* (12/27, 44.44%), *Porphyromonas endodontalis* (11/27, 40.74%), *Prevotella intermedia* (10/27, 37.04%), *Treponema denticola* (6/27, 22.22%) și *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (3/27, 11.11%). Sa observat că toți subiecții care prezintă un nivel patologic de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* prezintă și un nivel patologic de celelalte specii ceea ce presupune o corelație pozitivă între nivelul patologic al acestei specii și dezechilibrul florei bucale.

**Markeri genomici.** Au fost testate câteva mutații în genele PIK3CA, TP53 și EGFR care au fost selectate în baza frecvenței și afectării structurale și funcționale a proteinelor (scor Vipur) în cancerele incluse în studiu.

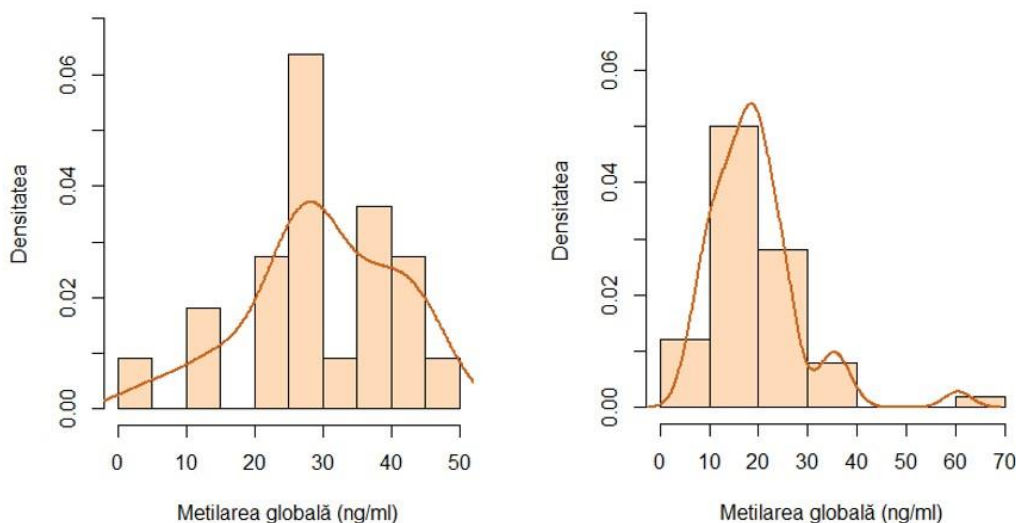
În cancerul cervical, au fost testate 3 mutații (c.1624G>A, c.1633G>A și c.3140A>G) în gena PIK3CA la 89 pacienți cu CSCC. Din numărul total testați, 69 (77.53%) au fost negativ și 20 (22.47%) pozitivi, dintre care la 18 pacienți s-a întâlnit o singură mutație și la 2 pacienți 2 mutații. Cea mai frecventă mutație a fost c.1624G>A (14/70% dintre toate cazurile pozitive), urmată de mutația c.1633G>A (6/30%) și c.3140A>G (2/10%). Dintre cele două cazuri de mutații multiple, la un caz s-au întâlnit mutațiile c.1624G>A și c.1633G>A și la alt caz mutațiile c.1633G>A și c.3140A>G.

În HNSCC, ESCC, SSCC și cancerul pulmonar au fost testate mutațiile c.524G>A, c.818G>A și c.817C>T în gena TP53. Au fost testate 85 probe cu HNSCC dintre care 22 (25.88%) au fost pozitive pentru mutația c.524G>A, 12 (14.12%) pentru mutația c.818G>A, 1 (1.18%) caz pozitiv pentru mutația c.817C>T iar 6 (7.06%) cazuri pozitive au avut mutații duble (c.524G>A cu c.818G>A). În SSCC au fost testate 19 probe dintre care 3 (15.79%) au fost pozitive pentru c.524G>A și câte un caz (5.26%) pozitiv pentru c.818G>A și respectiv c.817C>T. Un caz (5.26%)

din cei pozitivi au avut mutații duble (c.524G>A cu c.818G>A). În ESCC au fost testate 21 probe dintre care 2 (9.52) pozitive pentru mutația c.818G>A și câte un caz pozitiv pentru mutația c.524G>A și respectiv c.817C>T. În cancerul pulmonar au fost testate 30 probe dintre care 8 (26.67%) pozitive pentru mutația c.818G>A, 4 (13.33%) pozitive pentru mutația c.524G>A, un caz pozitiv pentru mutația c.817C>T iar 3 cazuri au fost pozitive pentru două mutații concomitent (c.524G>A cu c.818G>A).

Probele cu HNSCC, ESCC și cancer pulmonar au fost testate și pentru 3 mutații (Ex19Del, L858R și T790M) în gena EGFR. Din 66 probe cu HNSCC testate nu s-a întâlnit niciun caz pozitiv, în timp ce din 23 probe cu ESCC testate și 34 probe testate cu cancer pulmonar sa identificat 1 caz (4.35%) pozitiv pentru mutația Ex19Del în ESCC și respectiv 2 (5.88%) cazuri pozitive în cancerul pulmonar.

**Metilarea globală:** Datorită controlului asupra mecanismelor de expresie modificările epigenetice prezintă un interes aparte în studiul cancerului. Hipometilarea globală este asociată cu progresia tumorii, instabilitatea genomică și apariția mutațiilor patogene, iar nivelurile joase de metilare apar adesea în inflamația cronică și metastază. În scopul testării metilării globale a tumorilor au fost analizate 22 probe de CSCC și 50 HNSCC. 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 (*Figura 4*).



*Figura 4. Dispersia statistică a datelor cu referire la metilarea globală (stânga – carcinom scuamos cervical, dreapta – carcinom scuamos de cap-gât)*

Hipometilarea globală a ADN-ului se asociază adesea cu hipometilarea regiunilor repetitive LINE1, Alu și Sata (Rollins et al., 2006) care în mod normal sunt metilate. Un studiu recent care are la bază evaluarea gradului de metilare a regiunii LINE1 în sângele periferic al pacienților HNSCC (Arayataweegool et al., 2019) a demonstrat că demetilarea LINE1 poate servi în calitate de biomarker de diagnostic eficient a cancerelor de cap și gât.

**Analiza integrată a datelor subiecților cu cancer cervical.** Analiza integrată HCA (Hierarchical Cluster Analysis) a datelor ce vizează infecția cu HPV, mutațiile în gena PIK3CA și microorganismele microflorei cervico-vaginale a permis stratificarea probelor în 3 grupuri (clustere) (Figura 5).

Primul cluster este format din 12 probe care prezintă o concentrație normală atât a *Lactobacillus spp.* cât și a speciilor *Gardnerella vaginalis* și *Atopobium vaginae*. Concentrație

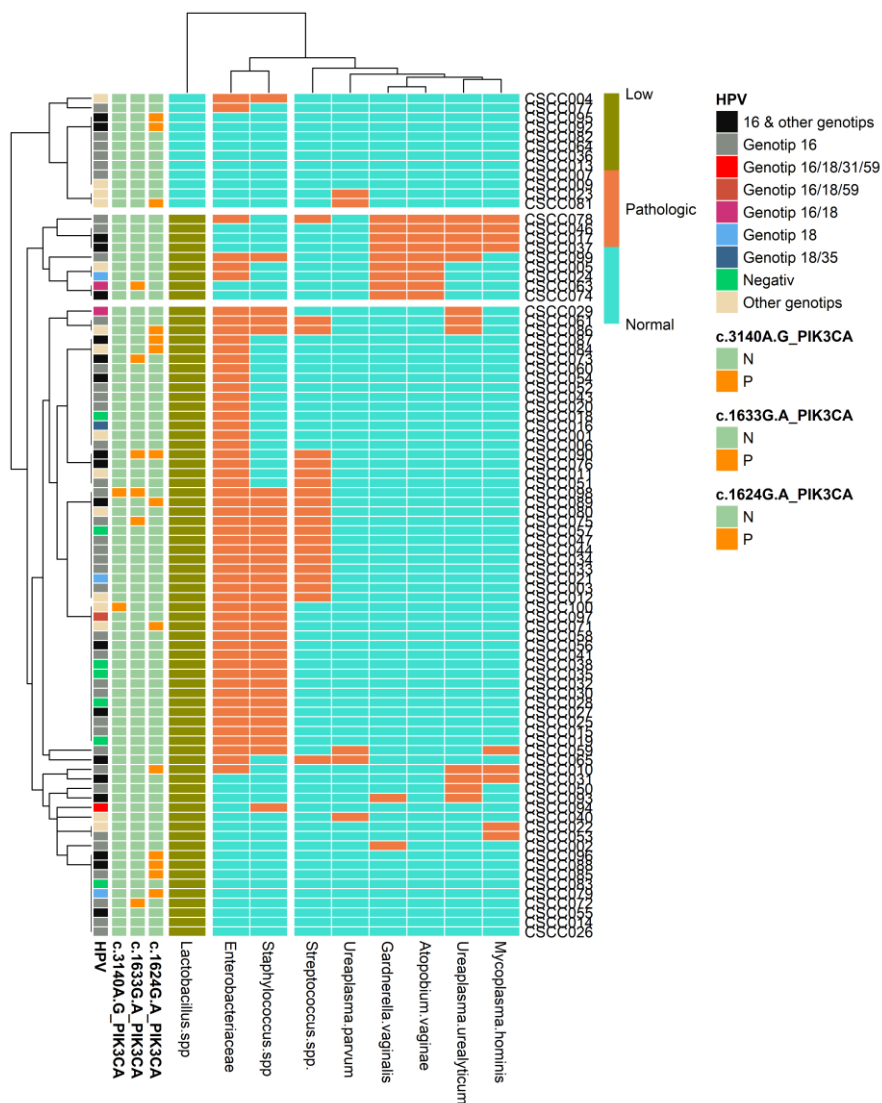


Figura 5 Analiza integrată HCA (Hierarchical Cluster Analysis) a datelor

patologică pentru *Staphylococcus spp.* și *Enterobacteriaceae* prezintă o frecvență redusă. Toate 12 probe sunt pozitive pentru virusul HPV, dintre care 8 – pentru genotipul 16.

Al doilea cuprinde 9 probe, toate cu concentrații crescute pentru *Gardnerella vaginalis* și *Atopobium vaginae* și scăzută pentru *Lactobacillus spp.* De asemenea se atestă o frecvență medie a concentrațiilor patologice de *Enterobacteriaceae* și minimă în cazul *Staphylococcus spp.* Se observă o relație de dependență și coprezență pentru *G. vaginalis* și *A. vaginae*. Similar clusterului nr. 1 toate probele sunt pozitive pentru HPV cea mai mare frecvență fiind pentru HPV16.

Ultimul și cel mai mare cluster (66 probe) în mare parte grupează probe cu o concentrație crescută a *Enterobacteriaceae* și *Staphylococcus spp.*, medie pentru *Streptococcus spp.* și scăzută pentru alte tipuri de microorganisme. În timp ce specia *G. vaginalis* are o prezență patologică în doar două probe, *A. vaginae* prezintă concentrații normale în toate probele. De asemenea în Figura 5 se poate observa că niciuna din cele 7 probe negative pentru virusul HPV nu conține mutații în gena PIK3CA.



**Markeri imunologici.** Analiza expresiei proteinelor trans-membranare PD-1 și PD-L1 implicate în controlarea inducerii și menținerii toleranței imune în micromediul tumoral au fost analizate prin metoda imunohistochimică. La momentul actul ne aflăm la etapa de citire a lamelor și interpretare a rezultatelor imunohistochimice.

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

### Articole

- POPA, Cristina, STRATAN, Valentina, *SPRÎNCEAN, Mariana. IMPACTUL CONSUMULUI DE TUTUN ASUPRA MICROBIOMULUI ORAL LA PACIENȚII CU CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE CAP-GÂT.* Buletin de perinatologie. Zilele Institutului Mamei si Copilului. pISSN 1810-5289 .Categoria B. (in curs de publicare).
- STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, PREPELIȚA, Corneliu, POPA, Cristina, BÎLBA, Valeriu, BRENIȘTER, Sergiu. *DETECTAREA MUTAȚIILOR ȘI FUZIUNILOR ÎN ADENOCARCINOMUL PULMONAR CU UTILIZAREA TEHNOLOGIEI DE SECVENȚIERE ION TORRENT.* One Health & Risk Management Journal. ISSN 2587-3458. e-ISSN 2587-3466. Categoria B. (în curs de evaluare).

### Rezumate

- STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, CEBOTARI, Diana, COJOCARI, Corneliu. *ANALIZA AGENȚILOR PATOGENI PARODONTALI ÎN MICROBIOMUL ORAL LA PACIENȚII CU CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE CAP-GÂT.* Culegere de rezumate Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și performanță, Moldovan Journal of Health Sciences. Vol. 29 3/2022, pag 31. ISSN 2345-1467. Categoria B.

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

**Biobanca:** Pentru prima dată în Republica Moldova se creează o biobancă de cancer cu material biologic divers recoltat de la pacienții cu carcinoame scuamoase. Această biobancă care include diverse biospecimene și o bază de date cu date clinice va permite dezvoltarea de noi proiecte științifice și va promova cercetările translaționale în oncologie accelerând acumularea de noi cunoștințe fundamentale care vor fi aplicate practic pentru îmbunătățirea protocoalelor naționale clinice în contextul diagnosticului precoce, screening, prezicerea prognosticului bolii și a răspunsului la tratament în vederea obținerii unei eficiențe înalte. Tote acestea pot avea un impact pozitiv pentru întregul sistem de sănătate din Republica Moldova, precum și a domeniului oncologic.

**Cancer cervical:** Rezultatele cercetărilor obținute, ce vizează incidența și frecvența genotipurilor HPV (Human papillomavirus) la pacienții cu cancer scuamos cervical, vor contribui la implementarea Programelor de screening HPV ca o alternativă eficientă pentru testul PAP atât în rândul femeilor cât și a bărbaților care pot fi purtători. Cunoașterea frecvenței genotipurilor HPV în populația Republicii Moldova va permite administrarea mai eficientă a vaccinurilor anti-HPV

care au o sensibilitate diferită față de anumite genotipuri HPV. Screeningul HPV poate asigura un impact economic major, așa cum putem depista precoce factorul cauzal a cancerului cervical care permite intervenția timpurie și prevenirea acestuia. Este de menționat că screeningul HPV poate fi efectuat la intervale de 5 – 6 ani, comparativ cu testul PAP care se face o dată la 3 ani, astfel testarea HPV în calitate de screening primar poate asigura criteriul cost-eficientă.

**Cancer de cap și gât:** Reieșind din aceleași perspective, rezultatele obținute ce vizează cancerul de cap și gât HPV pozitive vor fi un pilon de bază și un argument forte pentru a modifica protocolul național clinic pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu cancer de orofaringe. Incluziunea obligatorie a testului HPV pentru pacienții diagnosticați primar cu cancer de orofaringe și confirmare ulterioară a cauzalității prin determinarea imunohistochimică a expresiei proteinei p16 va permite aplicarea unui tratament radioterapeutic mult mai lejer pentru acești pacienți, datorită faptului că cancerul cap și gât HPV+ este mai puțin agresiv, astfel îmbunătățind calitatea vieții acestor pacienți prin obținerea unor efecte terapeutice așteptate.

## **8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului (obligatoriu)**

Laboratorul Științific Biologia Cancerului este echipat cu tot necesarul pentru realizarea cercetărilor genetice atât de bază, cât și avansate. Laboratorul este dotat cu: Secvențiator de generația următoare Ion PGM System (Thermo Fisher Scientific, Ion Torrent), 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 E-Gel 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 cu un canal 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 normal adiacent, sânge integru, sânge (plasmă), sânge (ser), tampon bucal, salivă, tampon cervical/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.

Laboratorul mai dispune de specialiști calificați și bine pregătiți în domeniul biologiei moleculare și geneticii cancerului, imunologiei precum și a bioinformaticii.

## **9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)**

Proiectul este în faza de cercetare și de analiză a celor realizate până în prezent, conform programului calendaristic. Colaborarea la nivel național este una internă, la nivel de subdiviziuni ale Institutului Oncologic de unde se recoltează cele mai diverse probe biologice pentru studiu.

Colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova ceea ce vizează realizarea unei teze de doctorat în baza cercetărilor efectuate în cadrul proiectului respectiv, precum și în pregătirea masteranzilor din cadrul Programului „Tehnologii moleculare în sănătate” USMF

## **10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)**

Colaborarea cea mai consistentă este cu Institutul Regional de Oncologie din Iași, cu care am realizat două proiecte transfrontaliere în problematica cancerului pulmonar și a microbiomului uman, ori ambele subiecte sunt studiate multiaspectual în cadrul proiectului nostru național. În acest scop am beneficiat de schimb de experiență, am organizat multiple workshop-uri, instruirii. Am validat reciproc datele obținute în cercetările realizate de ambele părți.

## **11. Dificultățile în realizarea proiectului**

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (obligatoriu)

Proiectul este vast și complex, implică numeroase cadre care activează prin cumul, și interacțiunea zilnică cu acestea este problematică. Mulți din ei sunt mai puțin eficienți, însă modificările la componența echipei nu se mai admite la aceasta etapă. Astfel, nu există concurența între potențialii executori. Recomandabil ar fi să existe o flexibilitate în acest aspect.

Un alt aspect este problematica procedurilor complicate a achizițiilor publice a reagenților, consumabilelor și a dispozitivelor de laborator, ori și la această etapă, noi nu am recepționat încă toate pozițiile celor enumerate mai sus. Aceste aspecte ne-a creat dificultăți privind realizarea testărilor programate. Dificultățile se datorează și situației geopolitice, problemelor de transportare și interconexiunilor interstatale, legate și de războiul din Ucraina.

## **12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)**

*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
- Manifestări științifice cu participare internațională

### **Model:**

Numele, prenumele, titlul științific al participantului; Titlul manifestării (cu indicarea tipului de

manifestare – internațională, națională etc.); Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului; Titlul comunicării/raportului susținut (cu indicarea tipului de prezentare – oral, poster etc.)

**13. Aprecierile și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri). (Opțional)**

**Model:** Nume, prenume; Distincția; Evenimentul (expoziție, concurs, târg ș.a.)

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

➤ Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

**Model:** Nume, prenume / Emisiunea / Subiectul abordat

➤ Articole de popularizare a științei

**Model:** Nume, prenume / Publicația / Titlul articolului

**15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2022 de membrii echipei proiectului (Opțional)**

Cristina Popa, *“Particularitățile genomice și imunologice a carcinomului pavimentos cervical și a regiunii cap și gât”*, Teză de doctorat. Conducător Sprinceana Mariana, dr.șt.med ,conf.cercet.USMF. Conducător prin cotutelă, Valentina Stratan, dr.șt.biol. conf.cercet.

**16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect (Opțional)**

Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.

**17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022**

**Stratan Valentina** / Consiliu Științific IMSP Institutul Oncologic / 2021 - 2022/ Vicepreședinte; 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;

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).

**Stratan Valentina** ,Membru al colegiilor de redacție al Buletinului Academiei de Științe a Moldovei / internaționale

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, Chișinău, 2022,care a fost aprobată la ședința Consiliului științific din 07.06.22 și este în procedura de editare la tipografie.

S-a prezentat propuneri (la solicitarea Ministerului Sănătății) la proiectul de lege înregistrat în Parlament cu nr.330 din 29.07.2022 „Banca biologică umană”.

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor (Opțional)

Model: Nume, prenume / Evenimentul (conferință, consiliu de susținere etc.) / Perioada / Calitatea (membru, președinte ș.a.)

- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale (Opțional)

Model: Nume, prenume / Revista / Calitatea (membru/redactor/recenzent oficial)

## **18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect (obligatoriu).**

### **Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice cifrul 20.80009.80007.02**

Au fost colectate și stocate în biobancă 121 probe biologice de la pacienți cu cancer de cap-gât, 83 – cancer pulmonar, 48 – cancer de esofag, 46 – cancer de piele și 92 – cancer cervical. Conform rezultatelor histopatologice și/sau imunohistochimice au fost confirmate 120 (99.17%) cazuri de cancer scuamos de cap și gât (HNSCC), 35 (44.87%) cancer scuamos pulmonar (LSCC), 41 (85.42%) cancer scuamos de esofag (ESCC), 35 (85.37%) cancer scuamos de piele (SSCC) și 59 (95.16%) cancer scuamos cervical (CSCC). Pentru o parte din probele respective, în dependență de localizare, au fost testate unele grupuri de markeri genetici, markeri de expresie, markeri epigenetici, markeri de microbiom, markeri imunologici și markeri virali.

S-a efectuat genotiparea HPV-ului pentru probele biologice de cancer cervical, cancer de cap și gât și cancer pulmonar prin metoda RT-PCR. 82/87 probe biologice testate cu cancer cervical au fost HPV+, cel mai frecvent genotip fiind HPV16 (47.56%, dintre toate cazurile HPV pozitive). În 32.93% probe s-au întâlnit infecții multiple unde HPV16 a fost genotipul cel mai frecvent întâlnit. În cazul probelor biologice de cancer de cap și gât au fost identificate 8 HPV+ (9.52%) cu o prevalență de 100 % la bărbați dintre care 50.00% cu cancer orofaringian, 25.00% cancer laringian și 25.00% cancer al cavității bucale. În probele biologice de cancer pulmonar, frecvența infecției cu HPV a fost de 5.88% (2 cazuri), un caz cu LSCC și un caz cu LSCC și adenocarcinom pulmonar (LAUD).

Expresia relativă a genelor TP53, WEE1, SLC7A11 și mTOR a relatat o scădere a expresiei genei TP53 în probele de țesut tumoral HNSCC, LSCC și SSCC, genele WEE1 și mTOR au o expresie ușor crescută în HNSCC și LSCC în timp ce expresia relativă a genei SLC7A11 crește de 1.4 ori în HNSCC și de 4,7 ori în LSCC. În tumorile HNSCC a fost observată o medie a metilării globale de 19,3 ng/ml iar probele CSCC prezintă o valoare mai ridicată ce constituie în medie 29,96 ng/ml. Procesul de metilare și demetilare a genelor au un efect major asupra expresiei oncogenelor și genelor supresoare de tumoare.

La pacienții cu CSCC și HNSCC au fost analizați unii markeri de microbiom în dependență de implicarea acestora în menținerea stării normale a cenozei locale cât și în persistența infecției cu HPV. În 86.21% probe biologice cu CSCC sa identificat un nivel scăzut de Lactobacillus spp. iar 13.79% de probe cu nivel normal de Lactobacillus spp. au prezentat și un nivel normal (sau lipsa) a speciilor (*G. vaginalis* și *A. vaginae*) implicate în persistența infecției cu HPV. Deasemnea toate

probele cu nivel patologic de *G. vaginalis* și *A. vaginae* au prezentat și un nivel scăzut de *Lactobacillus* spp.. În cazul HNSCC, din 7 specii de bacterii testate, *F. nucleatum* a prezentat un nivel patologic în marea majoritate a probelor biologice (20/27, 74.07%) iar probele cu nivel patologic de *A. actinomycetemcomitans* prezintă și un nivel patologic al celorlalte 6 specii.

În urma analizei mutațiilor în gena TP53 (c.524G>A, c.818G>A și c.817C>T) și gena EGFR (Ex19Del, L858R și T790M) efectuate pe ADN-ul izolat din țesutul tumoral au fost identificate 28/85 (32.94%) probe cu HNSCC pozitive pentru una sau mai multe mutații în gena TP53, 4/19 (21.05%) probe cu SSCC pozitive, 4/21 (19.05%) probe cu ESCC și 10/30 (33.33%) probe izolate din țesut tumoral pulmonar. În cazul mutațiilor în gena EGFR, a fost identificată o probă (1/23, 4.36%) cu ESCC pozitivă, 2 (2/34, 5.88%) probe de cancer pulmonar pozitive și nici un caz pozitiv pentru HNSCC (0/66).

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

**cipher 20.80009.80007.02**

There were collected and stored in the biobank 121 biological samples from patients with head and neck cancer, 83 – lung cancer, 48 – esophagus cancer, 46 – skin cancer and 92 – cervical cancer. According to the histopathological and/or immunohistochemical results were confirmed 120 (99.17%) cases of head and neck squamous cancer (HNSCC), 35 (44.87%) lung squamous cancer (LSCC), 41 (85.42%) esophageal squamous cancer (ESCC), 35 (85.37%) squamous skin cancer (SSCC) and 59 (95.16%) cervical squamous cancer (CSCC). Depending on the location certain samples were tested for genetic, expression, epigenetic, microbiome, immunological and viral markers.

HPV genotyping has been performed for biological samples of cervical cancer, head and neck cancer and lung cancer using RT-PCR method. 82/87 biological samples tested with cervical cancer were HPV+, the most frequent genotype being HPV16 (47.56%, of all HPV positive cases). In 32.93% samples, multiple infections were encountered where HPV16 was the most frequently encountered genotype. In the case of head and neck cancer there were identified 8 HPV+ (9.52%) samples with a prevalence of 100% in men of which 50.00% with oropharyngeal cancer, 25.00% laryngeal cancer and 25.00% oral cavity cancer. The frequency of HPV infection in lung cancer was 5.88% (2 cases), and one case for each in: LSCC and LSCC with lung adenocarcinoma (LAUD).

The relative expression of TP53, WEE1, SLC7A11 and mTOR genes reported a decrease in TP53 gene expression in HNSCC, LSCC and SSCC tumor tissue samples, while WEE1 and mTOR genes have slightly increased expression in HNSCC and LSCC. The SLC7A11 relative gene expression was increased with 1.4-fold in HNSCC and 4.7-fold in LSCC. The average global methylation observed in HNSCC tumors was 19.3 ng/ml while CSCC samples showed an average value of 29.96 ng/ml. The process of gene methylation and demethylation have a major effect on the expression of oncogenes and tumor suppressor genes.

In patients with CSCC and HNSCC, some microbiome markers were analyzed depending on their involvement in maintaining the normal state of the local cenosis as well as in the persistence of HPV infection. In 86.21% of biological samples with CSCC was identified a low level of *Lactobacillus* spp. while in 13.79% samples - a normal level. The samples with a healthy

Lactobacillus concentration also showed a normal level (or the absence) of the species (*G. vaginalis* and *A. vaginae*) involved in the persistence of HPV infection. Also, all samples with pathological level of *G. vaginalis* and *A. vaginae* also showed a low level of *Lactobacillus* spp.. In the case of HNSCC, out of 7 species of bacteria tested, *F. nucleatum* showed a pathological concentration in the vast majority of biological samples (20/27, 74.07%). The samples with a pathological level of *A. actinomycetemcomitans* also present a pathological level of the other 6 species.

Following the analysis of the mutations in the TP53 gene (c.524G>A, c.818G>A and c.817C>T) and the EGFR gene (Ex19Del, L858R and T790M) carried out on the DNA isolated from the tumor tissue there were obtained next results: 28/ 85 (32.94%) HNSCC samples positive for one or more mutations in the TP53 gene, 4/19 (21.05%) SSCC positive samples, 4/21 (19.05%) ESCC positive samples and 10/30 (33.33%) positive samples isolated from pulmonary tumor tissue. For mutations in the EGFR gene, there were identified one positive sample (1/23, 4.36%) in ESCC, and 2 positive (2/34, 5.88%) in lung cancer. No positive cases for HNSCC (0/66).

#### 19. Recomandări, propuneri

- Solicitam ca anul bugetar să înceapă imediat după începerea anului noi și să nu se tergiverseze finanțarea și respectiv salarizarea. Acestea ne va permite sa lucram ritmic și să începem procedurile de achiziții mai devreme.
- Solicităm ca în ultimul an,finanțarea pentru publicatiile stiintifice si pentru participarile la simpozioanele științifice să se mărească.
- Acordarea unei flexibilități în stabilirea componenței echipei de executori în sensul modificării echipei și a micșorării normei și a numărului de executori în cazul neonorării atribuțiilor funcționale.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_/ STRATAN Valentina

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

LS

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice  
publicate în anul de referință 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. 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

- POPA, Cristina, STRATAN, Valentina, SPRÎNCEAN, Mariana. *IMPACTUL CONSUMULUI DE TUTUN ASUPRA MICROBIOMULUI ORAL LA PACIENȚII CU CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE CAP-GÂT*. Buletin de perinatologie. Zilele Institutului Mamei și Copilului. pISSN 1810-5289 .Categoria B. (in curs de publicare).
- STRATAN, Valentina, ȚUȚUIANU, Valeri, SÎTNIC, Victor, PREPELIȚA, Corneliu, POPA, Cristina, BÎLBA, Valeriu, BRENIȘTER, Sergiu. *DETECTAREA MUTAȚIILOR ȘI FUZIUNILOR ÎN ADENOCARCINOMUL PULMONAR CU UTILIZAREA TEHNOLOGIEI DE SECVENȚIERE ION TORRENT*. One Health & Risk Management Journal. ISSN 2587-3458. e-ISSN 2587-3466. Categoria B. (în curs de evaluare)

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

- STRATAN, Valentina, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, ȚUȚUIANU, Valeri, CEBOTARI, Diana, COJOCARI, Corneliu. *ANALIZA AGENȚILOR PATOGENI PARODONTALI ÎN MICROBIOMUL ORAL LA PACIENȚII CU CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE CAP-GÂT*. Culegere de rezumate Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și performanță, Moldovan Journal of Health Sciences. Vol. 29 3/2022, pag 31. ISSN 2345-1467. Categoria B.

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

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

### NOTĂ:

- Datele bibliografice se redactează în conformitate cu standardul SM ISO 690:2012 Informare și documentare. Reguli pentru prezentarea referințelor bibliografice și citarea resurselor de informare.
- Pentru fiecare lucrare va fi indicat depozitul electronic internațional, național sau instituțional în care aceasta este înregistrată, precum și **adresa electronică la care poate fi accesată lucrarea.**

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare nr. 02-PS din 03 ianuarie 2022, la data de 31 octombrie 2022

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.02

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	1137,62		1137,62
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	273,03		273,03
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	11,60		11,60
Procurarea mașinilor și utilajelor	314110	45,47	+7,02	52,49
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	462,82	-7,02	455,80
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	3,46		3,46
<b>Total</b>		<b>1934,00</b>	<b>0,00</b>	<b>1934,00</b>

*Notă: În tabel se prezintă doar categoriile de cheltuieli din contract ce sunt în execuție și modificările aprobate (după caz)*

Conducătorul organizației \_\_\_\_\_ / BALTAGA Ruslan

Contabil șef \_\_\_\_\_ / SIRUK Olga

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / STRATAN Valentina

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

LS

**Componența echipei proiectului de cercetare a contractului de finanțare nr 02-PS din 03  
ianuarie 2022**

**Cifrul proiectului 20.80009.8007.02**

<b>Echipea proiectului conform contractului de finanțare la 03.01.2022</b>						
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume (conform contractului de finanțare)</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>	<b>Data eliberării</b>
1.	Bulat Iurie	1962	Cerc.șt.principal	0,25	01.04.2020	
2.	Stratan Valentina	1962	Cerc.șt.coordon.	0,25	10.01.2020	
3.	Țuțuianu Valeriu	1989	Cerc.științific	1	10.01.2020	
4.	Sîtnic Victor	1985	Cerc.științific	1	10.01.2020	
5.	Popa Cristina	1997	Cerc.șt.stagiar	1	02.01.2020	
6.	Balan Veronica	1993	Cerc.șt.stagiar	0,25	02.08.2021	
7.	Băjireanu Victoria	1997	Cerc.șt.stagiar	1	10.01.2020	
8.	Barbuța Ala	1975	Cerc.șt.stagiar	0,25	10.01.2020	
9.	Suceveanu-Păduraru Anelia	1964	Cerc.șt.stagiar	0,25	10.01.2020	
10.	Balan Veronica	1996	Cerc.șt.stagiar	1	04.01.2021	
11.	Ureche Virgiliu	1982	Cerc.șt.superior	0,25	01.10.2021	
12.	Monastîrscăia Anastasia	1990	Cerc.șt.stagiar	0,25	10.02.2020	
13.	Casian Neonila	1967	Cerc.șt.superior	0,5	10.01.2020	
14.	Clipca Adrian	1970	Cerc.științific	0,25	10.01.2020	
15.	Cebotari Diana	1977	Cerc.șt.stagiar	0,25	04.01.2021	
16.	Cojocaru Corneliu	1970	Cerc.științific	0,5	10.01.2020	
17.	Sclifos Ina	1987	Cerc.șt.stagiar	0,25	10.01.2020	
18.	Zatic Anatolii	1975	Cerc.șt.stagiar	0,25	04.01.2021	
19.	Botnariuc Valeriu	1956	Cerc.șt.stagiar	0,25	04.01.2021	
20.	Bilba Valeriu	1969	Cerc.șt.coordon.	0,25	04.01.2020	
21.	Doruc Sergiu	1975	Cerc.șt.stagiar	0,25	10.01.2020	
22.	Eftodii Victor	1956	Cerc.șt.principal	0,5	10.01.2020	
23.	Brenișter Sergiu	1973	Cerc.șt.superior	0,75	10.01.2020	
24.	Dolganiuc Nicolae	1981	Cerc.șt.stagiar	0,5	10.01.2020	
25.	Novac Mihail	1997	Cerc.șt.stagiar	0,5	01.10.2021	
26.	Coltuclu Galina	1992	Cerc.șt.stagiar	0,25	03.01.2022	
27.	Ogretmec Mihaela	1992	Cerc.șt.stagiar	0,25	03.01.2022	
28.	Portnoi Elena	1991	Cerc.șt.stagiar	0,25	04.01.2021	
29.	Chemencedji Inga	1978	Cerc.șt.stagiar	0,25	27.01.2020	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor <b>conform contractului de finanțare</b>	36%
---	-----

<b>Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022</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.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor <b>01.11.2022</b>	36%
--	-----

Conducătorul organizației \_\_\_\_\_ / BALTAGA Ruslan

Contabil șef \_\_\_\_\_ / SIRUK Olga

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / STRATAN Valentina

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

LS