

Platforma multi-disciplinară pentru îmbunătățirea capacității instituționale în dermatooncologie și dermatopatologie oncologică

Multi-disciplinary platform for institutional capacity enhancing dermatooncology and dermato-pathology domains

PATHDERM

- Director Proiect: Prof. Dr. Sabina Andrada Zurac
- Instituția coordonatoare (CO): Spitalul Clinic Colentina, București
- Domeniul: Sănătate
- Buget: 5.287.148,00 lei
- Cuvinte cheie: dermatopatologie, dermato-oncologie, multi-omic/

Rezumat:

Dermato-oncologia și dermato-patologia adresează domenii medicale cu patologie frecventă dar în care pregătirea medicilor și a specialiștilor este redusă, metodele moderne de diagnostic și tratament dedicate tumorilor cutanate fiind abordate succint în curriculele de pregătire din studiile de licență, de rezidențiat sau postuniversitare. Activitatea medicală este grevata de o curbă de învățare „la locul de munca” cu erori concretizate prin servicii medicale substandard oferite pacienților. Proiectul reunește 6 instituții de prestigiu (București, Cluj), un spital clinic, un institut național, un institut al academiei române și 3 universități (două de medicină), colaboratori anterior care își propun realizarea pentru prima dată pe plan național a unei platforme de cercetare și instruire în dermato-oncologie/dermato-patologie dezvoltând 4 proiecte multi-disciplinare. Proiectul 1 abordează dezvoltarea/îmbunătățirea diagnosticului și prognosticului în cele mai frecvente cancere cutanate – carcinoamele bazo/scuamocelulare. Proiectul 2 are ca scop identificarea markerilor de prognostic și de monitorizare a terapiei în melanom. Proiectul 3 elaborează noi metodologii de testare terapii în dermato-oncologie/patologie. Proiectul 4 urmărește completarea cunoștințelor în domeniul a tinerilor medici/cercetători pentru a obține atât creșterea calității actului medical oferit pacienților (deci scăderea costurilor sociale ale patologiei dermato-oncologice) cât și obținerea de rezultate superioare în cercetarea biomedicală. Estimăm un impact considerabil al indicatorilor de rezultat specifici constând în consolidarea capacității instituțiilor la nivelul resursei umane (13 noi cercetători, stagii de pregătire, vizite de lucru) și infrastructurii (completarea/upgradarea infrastructurii existente); 3 brevete, 3 noi seturi de markeri diagnostic/prognostic/monitorizare pentru creșterea capacității de prestare a serviciilor din sistemul de CDI/de sanătate și a vizibilității internaționale.

Instituții participante

Coordonator de proiect:

Spitalul Clinic Colentina, Director de Proiect prof dr Sabina Andrada ZURAC

Parteneri:

P1. Institutul Național de Cercetare dezvoltare în domeniul patologiei științelor biomedicale Victor Babes, Responsabil Partener prof hab dr Teodora Monica NEAGU CS I

P2: Institutul de Biochimie al Academiei Române, Responsabil Partener dr Gabriela NEGROIU CS I

P3. Universitatea București, Facultatea de Biologie, Responsabil Partener prof dr Marieta

COSTACHE

P4. UMF Iuliu Hațieganu Cluj, Responsabil Partener prof dr Rodica Maria
COSGAREA

P5. UMF Carol Davila București, Responsabil Partener conf dr Daniel BODA, CS I

Coordonator (CO): Spitalul Clinic Colentina (SCC) are un istoric îndelungat de implicare în activitatea de cercetare, împletind activitățile medicale de diagnostic și tratament cu cele de formare medicală. Dermatologia și dermatopatologia din SCC au o îndelungată tradiție de performanță. Secțiile clinice și serviciul de anatomie patologică funcționează la standarde europene, pacienți cazuri dificile fiind referiți SCC pentru diagnostic și tratament din toată țara. În cadrul SCC funcționează Centrul de Cercetare CDPC (POSCCE 7/2007, 71.367.807 lei 2009-2013); din 2013 au fost inițiate peste 100 proiecte interne și au fost câștigate 12 proiecte internaționale (FP7, HIVERA etc). Contracte de cercetare (cu legătură cu proiectul propus, ultimii 3 ani): Clasificator teranostic polifactorial [...in] melanom PN-II-PCCA 190/2014; Designul și testarea unei noi familii de medicamente inhibitori de HIV Integraza [...] PN-II-PCCA 120/2014; Dezvoltarea de radiofarmaceutice [...] destinate [...] PET și radioterapiei sistemice; PN-II-PCCA228/2014;. European initiative for the prevention of occupational skin diseases, EADV; Development of the european rare and severe psoriasis expert network, EADV. Colectivul implicat este format din cercetători cu experiență în dermato-oncologie (prof, conf, medici primari) și 2 doctoranzi cu teze în melanom. SCC include în structura sa 2 secții clinice de dermatologie și un compartiment de dematopediatrie; la nivel de cercetare sunt constituite laboratoare de dermatologie (<https://erris.gov.ro/Dermatology>) și dermato-oncologie (<https://erris.gov.ro/Dermato-oncology>) care includ sala de operații modernă, laser Excimer, sursa de lumină pentru terapie fotodinamică, microscop confocal in vivo VivaScope 1500, sistem de documentare dermoscopică și monitorizare a leziunilor cutanate MoleMax 3. Serviciul de anatomie patologică al SCC include în nucleul de cercetare laboratoarele din cadrul CDPC (<https://erris.gov.ro/Anatomo-Pathology>) dotate cu echipamente moderne pentru prelucrarea probelor biologice pentru investigații histo/citopatologice de rutină și complexe, inclusiv IHC, IFD, FISH/CISH, microscopie electronică, precum și microscopie moderne cu posibilitate de examinare simultană; în cadrul SCC funcționează laboratoarele PATHUNIT și PATHOPLUS realizate în parteneriat de SCC, UMF B și Institutul de Boli Infecțioase Matei Balș București (<http://www.spitalulcolentina.ro/anatomie-patologica/en/buton-en2.html> <http://www.matei-bals.ro/VIASAN/ServiciulProsectura/eng/echipamente.html>) accesul fiind facilitat de un acord ferm de colaborare interinstituțional.

Institutul National Victor Babes (IVB) are o activitate prestigioasă de cercetare în patologia umană (cancer, disfuncții imune, anomalii genetice, toxicologie etc). IVB a fost implicat în proiecte internaționale: NATO (No. 982838/2007), FP7-PEOPLE-IRSES-2008 (PIRSES-GA-2008-230816), MNT-ERA NET (No.7-030/2010), cooperări bilaterale, proiecte FSE, studii clinice internaționale, rețeaua COST (D16120; D39; D1002), Platforme de Nanomedicina (The European Technology Platform for Nanomedicine). IVB a fost implicat în derularea POSDRU nr. 31081, *Dezvoltarea dermato-oncologiei ca linie integrată de învățământ medical [...] și a unei rețele de parteneriat interuniversitare*. În proiectele POSDRU 141531, 135760, 58819 și 59497 IVB a instruit sute de cercetători doctoranzi&post-doctoranzi în tehnologii proteomice și genomice implementate în sănătate. În 2016 (www.ivb.ro), IVB a publicat 44 de articole indexate ISI din care 12 articole cu IF >2 în domeniul proiectului aparțin colectivului implicat în acesta propunere în colaborare cu CO, P3, P5. În 2016 IVB a înaintat 3 cereri de brevet, unul (în dermatooncologie) fiind deținut de colectivul consorțiului; aceștia au brevetat anterior compuși inovativi în terapia dermatooncologică (brevet premiat cu

medalii de aur la târguri de invenție internaționale). Colectivul este format din cercetători cu înaltă experiență în domeniu (CSI, CSII, CSIII) și 2 doctoranzi cu teze de doctorat în domeniu (carcinogenă cutanată, identificare de biomarkeri în melanom și psoriazis). Colaborări cu CO: proiect cu studii genomice&proteomice în melanom PNII-PCCA nr 190/2014 cu rezultate 15 articole în reviste ISI, 14 postere la congrese științifice, 7 capitole de carte în ed. internaționale. Colaborări P4&P5 POSDRU nr.31081 Dezvoltarea dermato-oncologiei [...].IVB (<https://erris.gov.ro/ivbro>) și-a modernizat echipamentele/facilitățile prin grantul CAMED (12 mil. Euro, 2014) și va folosi în cadrul proiectelor: *analiză proteomică*: Protein microarray Innoscan 1100 AL; VarioSkan Multimode Detector; xMAP array; linie ELISA; *culturi celulare*: facilități BSLII, stocare în azot lichid, stocare la -80°C; *testare celulară*: platformă xCELLigence de impedanță celulară, citometrie în flux BD FACSDiva™; sorter celular; *microscopie electronică*: TEM, crio-electron-microscop (Cryo-EM), microscopie electronică corelativă (CLEM), microscopie confocală de superrezoluție; *biobaza* autorizată sanitar-veterinar nr. 222/2016.

Institutul de Biochimie al Academiei Române (IB) activează ca Centru de Excelență pentru Educație și Cercetări Avansate în domeniul Biosinteză și Funcțiile Proteinelor. IB a publicat 90 de articole ISI (>2500 citări ISI în ultimii 5 ani); este implicat în proiecte finanțate de UE (FP5, FP6, FP7, SEE): proiectele H2020: MSCA-RISE-2015RISE; ERA-NET HIVERA (4007/2014 și 53/2016), proiectele SEE: IZERZO_142216, RO-NO-2013-1-0022 și RO-NO_2013-1-0047. IB a coordonat peste 50 de proiecte în parteneriat, CEEX și proiecte cu fonduri europene POSCCE și POSDRU cu rezultate cu puternic impact aplicativ: 12 patente (3 internaționale, 9 naționale). IB a coordonat proiecte din fonduri europene: EU-PosDRU “Cellular biotechnologies with medical applications”; POSCCE “Întărirea capacității administrative a IB”; POSCCE „Dezvoltarea infrastructurii de cercetare a IB [...]”. Colaborări cu CO și P5: proiecte: MelanomaTRP2 (2011-2016), Melaspot (2006-2008), EU-PosDRU “Cellular bio-tehnologies with Medical applications” (2010-2013); lucrări în reviste indexate ISI, prezentări la congrese, transfer de procedura de laborator (de la IB la SCC); un brevet nr123570/2013, inventatori Negroiu G, Filimon A [...] Zurac S [...], în curs de transferare către firma Merck-Millipore, care l-a solicitat pentru comercializare. Responsabilul IB are vastă experiență în studiul antigenelor și proceselor tumorale și capacitate de valorificare&diseminare (h-index 15, 38 articole, 9 brevete). IB a dezvoltat nucleul de facilități la standarde internaționale printr-un proiect POSCCE (28.448.000 lei, 2010-2012). Facilități ale IB (<https://erris.gov.ro/Department-of-Molecular-Cell>) ce vor fi utilizate în proiect: colecția de linii de melanoma uman și murin (diverse stadii RGP, VGP, metastatice), cultivarea și manipularea liniilor de melanom, analiza de procese celulare (proliferație prin marcarea cu CFSE și FACS; analiza ciclului celular; apoptoza: annexin V+PI; invazivitate/prin invazie în matrigel; zimografie), immuno-cyto/histo-fluorescența /marcare simultană pt 2 antigene și analiza în secțiuni histopatologice; TissueFAXS - citometrie imagistică-permite analiza cantitativă a unor antigene marcate (chemo-/-fluorescent) în probe citologice sau histologice, CRISPR/Cas9 pt DCT – a fost testat pe 2 linii de melanom; clonele selectate au fost validate pt expresia de DCT (WB) și înghețate “ready to be further tested”. Universitatea din București (UB), prin Departamentul de Investigații Moleculare (DIM) din cadrul Platformei de Biologie și Ecologie Sistemică dezvoltată la standarde internaționale prin proiectul FSE POSCCE 915/14043 (2010-2015) realizează cercetări fundamentale și aplicative în Biochimie și Biologie Moleculară; proiecte naționale de cercetare în inginerie tisulară și medicină regenerativă (PCCE248/2010; PCCA140/2012; PCCA130/ 2014), cooperări bilaterale, aplicații proiecte Twinning și aplicații HORIZON 2020, proiecte FSE POSCCE 915/14043, rețeaua COST (CA-16120 European Epitranscriptomics Network; CA-15205 Gene Regulation Knowledge Commons). Rețeaua națională de cercetători angrenați în

CA-16120 are la bază colaborarea între colectivele UB/IVB. UB posedă vastă experiență în formarea de tineri cercetători: POSDRU/88/1.5./S/61150, POSDRU/81/3.2/S/55362, POSDRU/159/1.5/S/ 133391, POSDRU/89/1.5/S/58852. Resursa umană implicată include 3 cercetători cu înaltă experiență în domeniu, 6 post-doctoranzi, 2 doctoranzi. Colaborări cu P2 activități de formare: personal din IVB -grup țintă în POSDRU/159/1.5/S/133391. UB (<http://erris.gov.ro/DMI-PCBE>) dispune de o infrastructură generoasă care permite studii de biologie celulară și moleculară construită prin proiectul FSE POSCCE 915/14043 (~ 10 mil euro) inaugurată în 2015. În proiect se vor folosi: (1) laborator de *culturi celulare* ultramodern, de clasa ISO8 și BSLII; (2) *analiză expresie genică*: qPCR (ViiA™ 7 Real-Time PCR System), microarray (Agilent), tehnologie microfluidică pentru analiza unei singure celule (C1& Biomark single-cell); (3) *secvențiere de nouă generație* (Life Technologies Ion Proton, Ion PGM); (4) *microscopie*: Microscop inversat de fluorescență (Olympus IX73) și microscop confocal Nikon A1/A1R; (4) *citometrie în flux* (Gallios); (5) laborator evaluări histologice; (6) laborator biochimie funcțională.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hașeganu”, Cluj (UMFC) este cea mai veche instituție de învățământ superior medical din Transilvania cu cea mai rapidă dezvoltare în domeniul cercetării; abordează o gamă largă de teme de cercetare: cercetarea translațională, genomică, proteomică, nanomedicină, biomarkeri, farmacologie, dezvoltarea medicamentului etc. În ultimii 5 ani UMFC a implementat proiecte de 75.242.201,56 lei. În anul 2015 a fost aprobat la nivelul UMFC Centrul de Excelență în dermato-oncologie înființat în cadrul disciplinei de dermatologie. În cadrul acestui laborator de cercetare s-au desfășurat cercetări privind culturi de keratinocite, fibroblaști, cercetare clinică în melanom, determinarea rolului unor metaloproteaze în progresia melanomului, eficiența porfirinelor în cancerul cutanat, diagnostic molecular în epidermoliza buloasă. Colaborări cu P5 și P2: POSDRU nr.31081, Dezvoltarea dermato-oncologiei [...], publicații ISI cu colectivul CO. Infrastructura Centrului de Excelență în Dermato-oncologie realizează diagnostic și tratament prin metode moderne ale afecțiunilor dermato-oncologice: chirurgie dermatologică inclusiv chirurgie Mohs, terapie fotodinamică, urmărire prin dermoscopie a pacienților cu risc de melanom și tehnici de diagnostic molecular în dermatologie (<https://erris.gov.ro/Center-of-Excellence-in-Derm>) .

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București (UMFB) este cea mai veche universitate de medicină și farmacie din țară, cu o bogată tradiție în cercetare. Între 2011-2016 s-au publicat 4096 articole (21123 citări) și s-au derulat 18 programe POSDRU. În 2016 au fost derulate 80 proiecte de cercetare (12 internaționale, 68 PNII și PNIII). Centrul de Cercetare în Dermatologie dispune de o bază materială modernă și a desfășurat proiecte structurale: capacitate 334/2007 Bază de cercetare [...] în dermato-oncologie; POSDRU 31081 Dezvoltarea dermato-oncologiei [...]; POSCCE 512/323/2011 Portal educațional [...] în dermato-oncologie. Alte proiecte de cercetare în dermato-oncologie: PN-II-RU-TE-2011-3-0249, PNII.41-083/2007, CEEEX.18/2005, PNII.62074/2008. Colectivul implicat a publicat în 2016-2017 10 articole indexate ISI în domeniu, (5 în reviste IF>2), în colaborare cu CO și P2 și are un brevet național în dermatooncologie. Membrii colectivului sunt cercetători experimentați (CSI, prof, conf, șef lucrări) și doctoranzi cu teme în domeniul proiectului. Infrastructura Centrului de Excelență în Dermatologie al UMFB include un laborator de imagistică a pielii cu microscop confocal in vivo (fix și portabil) și ex vivo, dermoscop digital Fotofinder, sala de chirurgie dermatologică (<https://erris.gov.ro/CENTRE-OF-EXCELLENCE-IN-DERM>). Departamentul de Anatomie Patologică al Fac de Medicină Dentară al UMFB dispune de echipamente utilizate în procesul didactic la nivel de licență, doctorat și postuniversitar (<https://erris.gov.ro/Discipline-of-Pathology>); este partener în PATHUNIT și PATHOPLUS (vezi infrastructura SCC).

Proiecte componente

P1 Abordare genomică/ proteomică pentru îmbunătățirea diagnosticului/prognosticului în carcinoamele bazocelulare și scuamocelulare cutanate

Cancerul de piele non-melanomatos reprezintă cea mai frecventă formă de malignitate cutanată cu o creștere alarmantă în incidență, creștere datorată în principal expunerii cumulative la radiațiile solare. Cele mai frecvente forme sunt carcinomul bazocelular (CBC) și carcinomul scuamocelular (CSC), tumori cu patobiologie, fenotip și comportament clinic diferit. Din punct de vedere histopatologic, CSC și CBC au profile imunohistochimice diferite. Astfel, CBC este 100% pozitiv pentru Bcl-2, 75.8%, pozitiv pentru CD10 și negativ pentru CEA și EMA, în timp ce în CSC expresia Bcl-2 este limitată (sub 5% din cazuri), CEA este pozitiv în 34.5% din cazuri, EMA pozitiv în 82.7% din cazuri iar CD10 este negativ. Deși din punct de vedere morfopatologic și imunohistochimic CSC și CBC sunt entități diferite, sunt descrise cazuri de carcinoame bazoscuamoase, unele ca CBC cu diferențiere scuamocelulară în insulele tumorale, altele adevărate tumori de coliziune CBC-CSC; diagnosticul poate să devină dificil și în cazul diferențierii de leziunile precursorare, neinvazive (keratoza actinică, boala Bowen) sau proliferări benigne de tipul keratozei seboreice; mai mult, CBC sau CSC cu aceleași caracteristici morfopatologice sau imunofenotipice clasice au evoluție biologică diferită, recidive frecvente cu consecințe devastatoare din punct de vedere estetic și funcțional și/sau apariția de metastaze. Astfel noutatea științifică a prezentului proiect este reprezentată de investigarea în corelație cu markerii IHC standard a expresiei proteinelor implicate în interacțiunile intercelulare, tumorigeneza, reglarea ciclului celular și apoptoza. Corelarea noilor markeri investigați cu markerii standard va duce la elaborarea unui panel complex de markeri IHC care va îmbunătăți diagnosticul în CBC și CSC.

Investigarea expresiei acestor proteine realizată comparativ cu probe control: țesut normal, keratoza seboreică, keratoza actinică va duce la un set de markeri de diferențiere clară între patologiile tumorale benigne sau cele precanceroase (de ex. keratoza actinică) și cele tumorale non-melanomatoase de tip CSC și CBC. Noutatea științifică a acestui proiect rezidă și din corelarea pentru prima dată la nivel tisular a noilor proteine investigate cu gene de interes în CBC și CSC ca posibilitate de îmbunătățire a predicției prognosticului acestor tumori non-melanomatoase.

P2. Identificarea unui pattern tisular pentru îmbunătățirea prognosticului în melanom

Melanomul cutanat este cel mai agresiv tip de cancer de piele; incidența sa este în continuă creștere în special în rândurile populației active, iar rata mortalității datorată metastazării este extrem de crescută în ciuda noilor imuno-terapii sau terapiilor cu inhibitori de BRAF kinaza aprobate în ultimii ani. Particularitățile moleculare ale diferitelor stadii de diagnostic și personalizarea astfel a imuno-terapii reprezintă dezideratul major al managementului clinic al pacientului cu melanom. Rata scăzută de succes a terapiilor anti-melanom este motivată și de faptul că mecanismele moleculare și căile ce operează în progresia metastatică și rezistența terapeutică a acestui neoplasm sunt departe de a fi elucidate. Complexitatea acestei tumori cutanate implică o serie de specialități medicale cum ar fi dermatologul, patologul, chirurgul plastician și nu în ultimul rând oncologul. În plus domeniul cercetării poate aduce noi informații privind detaliile moleculare ale cailor tumorigenezei și metastazării astfel încât abordarea acestei patologii trebuie realizată în manieră multi-, inter- și trans-disciplinară. Noutatea științifică a propunerii este reprezentată în două planuri: decelarea *mecanismelor intime moleculare* ale tumorigenezei cu identificare unor noi ținte terapeutice și *translational*

prin elaborarea unor seturi validate de markeri pentru managementului pacientului cu melanom. Astfel pentru prima data va fi abordata investigarea patternului imun/tisular in corelatie cu patternul circulant imun pentru decelarea setului de markeri care imbunatatesc diagnosticul, orienteaza imuno/terapia si aduce noi date privind prognosticul in melanomul cutanat. Avand in vedere ca imuno-terapia cu Nivolumab a fost recent aprobata pe plan national (16 mai 2017), ne propunem pentru prima data pe plan national sa investigam patternul imun circulator al pacientilor diagnosticati cu melanom supusi acestei terapii inovatoare, investigarea avand drept scop decelarea markerilor imuni care pot identifica gradul de eficienta al terapiei. O alta noutate este reprezentata de investigarea potentialului tehnologiei moleculare noi *CRISPR/Cas9* in vederea studierii dinamicii rețelelor moleculare de semnalizare în melanom cu focus pe gena *Dopachrom tautomeraza* (DCT), gena implicata in melanomogeneza.

P3. Principii metodologice de orientare a terapiei in dermato-oncologie

Elemente de noutate științifică/tehnică. Principiile terapeutice pentru BCC si SCC sunt in stransa asociere cu gradul de recurenta sau metastazare; potentialul metastatic implica un prognostic sumbru si presupune pe lângă chirurgie, terapie adjuvantă (radioterapie, chemoterapie), terapie țintită sau imunoterapie. Circa 90% din SCC și 60% din BCC prezintă o supraexpresie de EGFR care este asociată cu un prognostic sumbru, iar gradul de expresie al EGFR se corelează în general cu răspunsul la terapie. Blocarea EGFR cu molecule specifice poate fi o opțiune terapeutică la aceste categorii de tumori; *gefitinib* și *panitumumab* sunt inhibitori ai EGFR, cu activitate destul de promițătoare. Studii recente indică însă și alterarea caili HH în BCC, iar viitoarele opțiuni terapeutice înclină spre asocierea de inhibitori HH cu inhibitori EGFR. Asocierea de inhibitori (terapie țintită) și terapii adjuvante este un demers de viitor în tratamentul formelor avansate al tumorilor non-melanom. Reducerea toxicității cutanate ce poate apărea la terapie combinată este o provocare multidisciplinară care poate contribui pe lângă rezolvarea efectelor cutanate secundare, și la detecție timpurie. Studiile *in vitro* privind toxicitatea unor principii terapeutice noi se realizează de regulă prin metode de tipul *end-point*, evaluări de funcții celulare la timp fix. Noutatea proiectului propus rezidă în constituirea unor principii de metode de evaluare a unor agenți terapeutici, care includ monitorizarea funcțiilor celulare în timp real, pe parcursul mai multor zile, oferind date experimentale exhaustive. Aceste metode nu exclud însă determinările de citotoxicitate *end-point*, avand capacitatea de a fi de sine statatoare cât și complementare acestora. În plus, metodologiile propuse includ imagistică în timp real a vindecării unei leziuni (*scratch test*) care capătă valoare în contextul rezolvării toxicității cutanate ce poate apărea ca efect secundar la combinatia de radioterapie cu blocada EGFR/HH. Modelele animale de carcinogeneza cutanată și de incizie-excizie cutanată precum și abordările de microchirurgie completează panelul de metodologii de testare a unor terapii/compuși terapeutici noi.

P4. Formare bio-medicala in dermato-onco/patologie pentru medici si cercetatori tineri

Cancerle cutanate reprezinta de departe cele mai frecvente forme de cancer, chiar daca ele sunt de cele mai multe ori subdiagnosticate ori ignorate atat de catre pacient, cat si de catre medic, probabil datorita morbiditatii si mortalitatii scazute a anumitor forme de cancer de piele (carcinomul bazocelular), caracteristici care nu se pot sub nicio forma extrapola la dermato-oncologie in ansamblu având în vedere agresivitatea extremă a altor forme de cancer cutanat cum ar fi melanomul sau carcinomul cu celule Merkel.

Cancerle cutanate non-melanomatoase (in principal carcinomul bazocelular – CBC – si carcinomul spino celular– CSC) sunt in prezent cele mai frecvente tipuri de cancer la populatia caucasiana, reprezentand de exemplu mai mult de o treime din cazurile de cancer la adulti in SUA, de 18-20 ori mai multe decat cazurile de melanom. Incidenta lor a crescut

constant in intreaga lume in ultimele patru decenii; in Europa incidenta lor este apreciata la 0,12%. Melanomul (MM) este una dintre cele mai agresive tumori din toata oncologia, avand incidenta in continua crestere, morbiditate si mortalitate mare, afectand populatia tanara si implicand costuri de tratament considerabile. Reprezinta 2 - 7% dintre cancerurile cutanate, cu o incidenta in crestere. Diagnosticul precoce al MM precum si stabilirea unor indici tisulari si sangvini de prognostic este de importanta majora pentru cresterea sperantei de viata, dar si pentru reducerea costurilor ingrijirii medicale. Abordarea diagnostica a multor afectiuni ale pielii, in special a cancerelor cutanate, depinde in prezent de analiza histopatologica a tesuturilor excizate si procesate. Dezvoltarea recenta a tehnicilor imagistice pune la dispozitie vizualizarea *in vivo* a pielii, neinvaziva si de inalta rezolutie, astfel putand fi depasite dezavantajele biopsiei si analizei histopatologice. Aceste tehnici includ dermatoscopia, microscopia confocala reflectanta, ultrasonografia de frecventa inalta, tomografia de coerență optica si rezonanta magnetica. Tratamentul cancerelor cutanate se poate face atat prin mijloace moderne neinvazive (de ex terapia fotodinamica) cat si invazive, standardul de aur fiind chirurgia MOHS, care asigura conservarea maxima a tesuturilor din jur. Aceste metode de diagnostic si de tratament nu sunt abordate (dupa cum rezulta in urma consultarii secretariatelor stiintifice ale universitatilor partenere) in nici una dintre universitatile de medicina partenera din tara la nivelul studiilor de licenta si master. Mai mult decat atat, radioterapia (una dintre metode clasice de tratament) nu se studiaza deloc sau se dau informatii extrem de lapidare in cadrul stagiului de dermatologie; in cazul chimioterapiei, aceasta se studiaza in cadrul stagiilor de oncologie in care in nici una dintre institutiile partenera nu se abordeaza cancerurile cutanate.

Ca atare se poate spune ca invatamantul superior medical romanesc nu pregateste la ora actuala specialisti care sa poata aborda profesionist aceste boli extrem de frecvente, cu mortalitate si morbiditate extrem de mare si descopera lacune serioase in cultura generala medicala a tuturor absolventilor.

Dermatopatologia (DP) asigura diagnosticul histopatologic al afectiunilor cutanate, necesitand cunostinte detaliate in dermatovenerologie (DV) si anatomie patologica (AP). Dificultatea acumularii cunostintelor necesare practicarii DP este recunoscuta pe plan mondial, DP fiind o competenta medicala recunoscuta in UE si SUA beneficiind de curricule de pregatire si examene de verificare a nivelului profesional (<http://www.icdermpath.org/1/>). In prezent in Romania nu exista competenta de DP. Curriculele de AP si DV din cadrul studiilor de licenta ating superficial cateva probleme de DP; nu exista studii de masterat in domeniu; curriculele de rezidentiat in AP si DV includ module scurte de DP (3 luni pentru AP, 2 luni pentru DV), absolut insuficiente. Pentru viitorii specialisti dermatologi lipsa cunostintelor de AP generala face ca nivelul de informatii dobandit in stagiul de DP sa fie insuficient pentru intelegerea unui buletin histopatologic al unei afectiuni cutanate si ingreuneaza colaborarea cu anatomopatologul; pentru viitorii specialisti anatomopatologi (in a caror atributie ulterioara va intra diagnosticul DP), lipsa cunostintelor clinice de DV si timpul scurt de studiu permit doar orientarea superficiala in domeniu, specializarea propriu-zisa urmand a se face „la locul de munca” fiind grevata de o inevitabila curba de invatare cu erori concretizate prin servicii medicale substandard oferite pacientilor respectivi.

Diseminarea rezultatelor cercetarii Etapa 1 2018

A. sub formă de articole in extenso:

1. Variation in expression of inflammation-related signaling molecules with profibrotic and antifibrotic effects in cutaneous and oral mucosa scars. Bucur M, Dinca O, Vladan C, Popp C,

- Nichita L, Cioplea M, Stinga P, Mustatea P, Zurac S, Ionescu E. *Journal of Immunology Research*, Vol. 2018, Article ID 5196023, ISI
2. Inflammatory-Driven Angiogenesis in Bone Augmentation with Bovine Hydroxyapatite, B-Tricalcium Phosphate, and Bioglasses: A Comparative Study. Anghelescu VM, Neculae I, Dinca O, Vladan C, Socoliuc C, Cioplea M, Nichita L, Popp C, Zurac S, Bucur A. *J Immunol Res*. 2018 Sep, Article ID 9349207. eCollection 2018, ISI
 3. Adrenergic modulation of melanoma cells proliferation. Surcel M, Caruntu C, Tampa M, Matei C, Pituru S, Georgescu SR, Constantin C, Zurac S, Neagu M. *Farmacia*, 2018, Vol. 66, 5, ISI
 4. Myokines as Possible Therapeutic Targets in Cancer Cachexia. Manole E, Ceafalan L, Popescu B, Dumitru C, Bastian A. *Journal of immunology Research*, Article ID 8260742, Volume 2018, ISI
 5. The impact of lifestyle factors on evolution of atopic dermatitis: An alternative approach. Solomon I, Ilie (Ghita) M, Draghici C, Voiculescu V, Caruntu C, Boda D, Zurac S. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. ISI
 6. Inflammation: A key process in skin tumorigenesis. Neagu M, Constantin C, Caruntu C, Dumitru C, Surcel M, Zurac S. *Oncology Letters*. 2018. ISI
 7. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie (Ghita) MA, Caruntu C, Zurac S, Neagu M, Constantin C, Branisteanu D, Voiculescu VM, Mamoulakis C, Tzanakakis G, Spandidos D, Drakoulis N, Tsatsakis A. *International journal of oncology*. 2018. ISI
 8. Neuroendocrine Factors and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: An Affair to Remember. Solomon I, Voiculescu VM, Caruntu C, Lupu M, Popa A, Ilie (Ghita) MA, Albuiescu R, Caruntu A, Tanase C, Constantin C, Neagu M, Boda D. *Disease markers*. 2018. ISI
 9. Phenotypic changes of lymphocyte populations in psoriasiform dermatitis animal model. Surcel M, Huica RI, Munteanu AN, Isvoranu Gh, Pirvu I, Ciotaru D, Constantin C, Bratu O, Caruntu C, Neagu M, Ursaciuc C. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. ISI
 10. In vivo Confocal Laser Scanning Microscopy Imaging of Skin Inflammation: Clinical Applications and Research Directions. Ilie (Ghita) MA, Caruntu C, Lixandru D, Tampa M, Georgescu S, Constantin MM, Constantin C, Neagu M, Zurac S, Boda D. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. ISI.
 11. Mediators of Inflammation – A Potential Source of Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma. Tampa M, Mitran M, Mitran C, Sarbu M, Matei C, Nicolae I, Caruntu A, Tocut S, Popa M, Caruntu C, Georgescu S. *Journal of Immunology Research*. 2018. ISI
 12. The Central Role of Inflammation Associated with Checkpoint Inhibitor Treatments. Vajaitu C, Draghici C, Solomon I, Lisievici C, Popa A, Lupu M, Caruntu C, Constantin M, Voiculescu V. *Journal of Immunology Research*. 2018. ISI
 13. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. Georgescu S, Mitran C, Mitran M, Caruntu C, Sarbu M, Matei C, Nicolae I, Tocut S, Popa M, Tampa M. *Journal of Immunology Research*. 2018. ISI
 14. Unveiling Ga (III) phthalocyanine – a different photosensitizer in neuroblastoma cellular model. Constantin C, Lupu A, Fertig T, Gherghiceanu M, Pop S, Ion R, Neagu M. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2018. ISI
 15. Alveolar blood clots and platelet-rich fibrin inducing in vitro fibroblasts proliferation and migration. Bucur M, Constantin C, Neagu M, Zurac S, Dinca O, Vladan C, Cioplea M, Popp C, Nichita L, Ionescu E. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Acceptat publicare. ISI
 16. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. Ilie (Ghita) M, Căruntu C, Lupu M, Tampa M, Georgescu S, Bastian A, Constantin C, Neagu M, Zurac S, Boda D. *Oncology Letters*. Acceptat publicare. ISI
 17. Capsaicin: physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions. Ilie (Ghita) M, Caruntu C, Tampa M, Georgescu S, Matei C, Negrei

C, Ion R , Constantin C, Neagu M, Boda D. Experimental and Therapeutic Medicine. Acceptat publicare. ISI

B. sub formă de lucrări (postere/prezentări orale) prezentate la congrese/conferințe naționale, europene sau internaționale:

1. Malignant blue melanoma: an institution experience in 4 cases. Stinga P, Popp C, Cioplea M, Cioroianu A, Dutulescu S, Andrei R, Dumitru C, Chitu V, Boda D, Caruntu C, Zurac S. 30th European Congress of Pathology / Virchows Archiv (2018) 473 (Suppl 1):S1–S340. Sept. 2018. Poster
2. Cellular dermatofibroma – a challenging diagnosis. Vrancianu A, Costache D, Bulf R, Zurac S, Andrei R. 30th European Congress of Pathology/Virchows Archiv(2018)473(Suppl 1):S1–S340.Sept. 2018. Poster
3. A rare case of synchronous chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphocytic lymphoma and metastatic clear cell variant of cutaneous squamos cell carcinoma in cervical lymph nodes. Stinga P, Cioroianu A, Popp C, Cioplea M, Barbuceanu O, Zurac S. 30th European Congress of Pathology/Virchows Archiv(2018)473(Suppl 1):S1–S340.Sept. 2018. Poster
4. “Outburst” of embryonal rhabdomyosarcoma – series of 5 cases. Zurac S, Zanzir D, Iorgulescu A, Toader M, Gramada E, Socoliuc C, Popp C, Nichita L, Cioplea M, Stîngă P, Cioroianu A, Suiaga D, Marinescu I, Dumitru C. 30th European Congress of Pathology/Virchows Archiv(2018)473(Suppl 1):S1–S340.Sept. 2018. Poster
5. Assay of alpha SMA expressing melanoma associated fibroblasts in 34 cases. Stîngă P, Popp C, Cioplea M, Cioroianu A, Bărbuceanu O, Zurac S. Annual Scientific Meeting of Victor Babeș Institute, The 11th National Pathology Symposium. Nov. 2018. Poster.
6. Role of epithelial to mesenchymal transition in invasive squamous cell carcinoma arising in actinic keratosis. Cioroianu A, Stîngă P, Popp C, Nichita L, Cioplea M, Sticlaru L, Andrei R, Zurac S. Annual Scientific Meeting of Victor Babeș Institute, The 11th National Pathology Symposium
7. CEACAM expression in thin melanomas. Nichita L, Zurac S, Bastian A, Stinga P, Nedelcu R, Brinzea A, Turcu G, Ion D, Sticlaru L, Popp C, Cioplea M. Congruente interdisciplinare in imuno-dermatologie, sept. 2018. Prezentare orală.
8. Melanoma Associated Fibroblasts - a Brief Review. Stinga P, Popp C, Nichita L, Cioplea M, Cioroianu A, Zurac S. The Annual International Conference of the Romanian Society of Biochemistry and Molecular Biology - Book of Abstracts. Sept. 2018. Prezentare orală
9. Investigation of cancer associated fibroblasts in malignant melanoma and in cutaneous carcinomas. Stinga P, Cioroianu A, Popp C, Nichita L, Cioplea M, Caruntu C, Boda D, Zurac S. The XXXII Congress of the International Academy of Pathology (IAP) Book of Abstracts. Oct. 2018. Poster.
10. Genomic copy number variants in regressed areas of cutaneous melanoma - array-based comparative genomic hybridization analysis. Neagu M, Constantin C, Zurac S. EADO 2018 Congress Abstracts Nov. 2018. Poster
11. Lymphocytes subsets in murine cutaneous melanoma model -- potential biomarkers for therapy monitoring. Isvoranu Gh, Constantin C, Surcel M, Huica R, Munteanu A, Neagu M, Ursaciuc C, Zurac S. EADO 2018 Congress Abstract. Nov 2018. Poster
12. Perspective Omice în melanomul cutanat: instrumente actuale în managementul patologiei. Constantin C, Neagu M, Zurac S. Second National Congress of Immuno-Dermatology Association with International participation. Sept. 2018. Prezentare orală
13. Phenotypic changes of lymphocyte populations in psoriasiform dermatitis animal model. Surcel M, Huica R, Munteanu A, Isvoranu Gh, Pirvu I, Ciotaru D, Constantin C, Bratu O, Neagu

M, Ursaciuc C. Abstracts of the 5th European Congress of Immunology - ECI 2018 - Amsterdam, Sept. 2018. Poster

14. Switching cytotoxicity to inflammation pattern in relation to cutaneous melanoma stages. Surcel M, Constantin C, Huica R, Munteanu A, Pirvu I, Isvoranu Gh, Bratu O, Ciotaru D, Ursaciuc C, Neagu M. Abstracts of the 5th European Congress of Immunology - ECI 2018 - Amsterdam, Sept. 2018 . Poster

15. Regression in Cutaneous Melanoma - Array-Based Comparative Genomic Hybridization Analysis. Neagu M, Constantin C, Dumitru C, Argir A, Tutulan-Cunita A, Papuc So, Zurac S. Academician "Nicolae Cajal" symposium of the medical sciences academy. Martie 2018. Prezentare orală

C. Sub forma unui capitol de carte:

1. Immunotherapy. Western Blot: A Valuable Immunoassay. Manole E, Popescu I, Constantin C, Mihai S, Gaina G, Codrici E, Bastian A, Neagu M. 2018. Intech