

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA
INSTITUTUL STUDIILOR DOCTORALE
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

TEZĂ DE ABILITARE
PROFILULUI GENETIC ȘI EPIGENETIC ÎN
NEOPLAZIILE COLORECTALE - TRANSLATAREA CERCETĂRII ÎN
ACTIVITATEA CLINICĂ

REZUMAT

Candidat: CSI dr. MITROI ANCA FLORENTINA

CONSTANȚA

2023

Sunt medic primar Genetică medicală și Cercetător științific I în cadrul Colectivului de cercetare al Serviciului Clinic de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Constanța și Cercetător științific II, coordonator al Platformei de Biologie moleculară, în cadrul Centrului de cercetare-dezvoltare pentru studiul morfologic și genetic în patologia malignă (CEDMOG) al Universității „Ovidius” din Constanța.

Am obținut titlul de doctor în Medicină în 2012 (OMS 6351/07.09.2012) cu teza intitulată **„Studiul citogenic al cuplurilor cu tulburări de reproducere în scopul stabilirii tipului și frecvenței anomaliilor cromosomiale responsabile de producerea acestora”** la Universitatea „Ovidius” din Constanța.

Teza de abilitare **„Profilul genetic și epigenetic în neoplaziile colorectale – Translatarea cercetării în activitatea clinică”** prezintă sintetic principalele rezultate ale activității mele de cercetare și profesionale postdoctorale, centrate pe neoplaziile colorectale. În conformitate cu recomandările comisiei de specialitate ale Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), teza este structurată în trei secțiuni principale, precedate de rezumat.

Prima secțiune este organizată în capitole care reflectă principalele direcții de cercetare abordate în domeniul neoplaziilor colorectale.

De la obținerea titlului științific de doctor am făcut parte din echipa a peste 25 de proiecte de cercetare, din care 7 în calitate de director sau responsabil științific. Aceste proiecte mi-au permis abordarea de variate teme de cercetare în domeniul neoplaziilor mamare, ovariene, colorectale, limfoamelor non-hodgkin, neoplaziilor esofagiene, tumorilor neuroendocrine de tub digestive. Însă din toată activitatea mea de cercetare am ales ca teza de abilitare să fie centrată pe neoplaziile colorectale, deoarece în acest domeniu am cele mai multe lucrări publicate, în reviste cotate Web of Science, Clarivate Analytics, cu factor important de impact. Rezultatele activității cercetare științifică au fost concretizate prin elaborarea a peste **140 de lucrări științifice**, dintre care 88 (29 in extenso) au fost publicate în reviste cotate ISI, 39 în reviste cotate BDI și 14 în alte baze CNCSIS.

Prima direcție de cercetare abordată este axată pe identificarea profilului molecular al mutațiilor somatice ale oncogenelor cheie, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA și AKT1, implicate în

carcinogeneza colorectală (CCR) și în terapia personalizată, prin tehnica secvențierii Sanger. Am ales să identificăm aceste mutații pe populația eterogenă din Dobrogea și să le corelăm cu variabile clinice și patologice pentru a determina modificări relevante diagnostic și terapie personalizată. Studiul nostru a arătat că apariția mutațiilor oncogenelor KRAS, BRAF, PIK3CA și AKT1 sunt evenimente frecvente la pacienții cu CCR din Dobrogea, existând o asociere semnificativă a mutațiilor KRAS cu PIK3CA. Aceste constatări au implicații importante pentru tratamentul personalizat al pacienților cu CCR de la noi din țară, oferind astfel o oportunitate de îmbunătățire a managementului terapeutic.

Următorul capitol este centrat pe asocierea polimorfismelor TCF7L2 (rs7903146, C/T), CASC21 (rs6983267, G/T) și GREM1 (rs1696981, C/T) cu cancerul colorectal, dar și riscul de dezvoltare a cancerului colorectal la pacienții cu diabet zaharat tip II. Polimorfismul rs7903146 TCF7L2 are o asociere scăzută cu dezvoltarea cancerului colorectal, iar între rs6983267, rs1696981 și cancerul colorectal nu a fost identificată nicio asociere în studiul nostru. Cu toate acestea, studiul nostru subliniază posibilitatea existenței unui risc ridicat de dezvoltare a cancerului colorectal la pacienții cu genotip TT al rs7903146. Pe de altă parte TCF7L2 rs7903146, CASC8 rs6983267 și GREM1 rs1696981 sunt corelate în mod semnificativ cu riscul de dezvoltare al CCR la pacienții cu diabet zaharat tip II, putând reprezenta potențiali markeri de risc la pacienții diabetici.

O altă direcție de cercetare abordată este reprezentată de profilul epigenetic al neoplaziei colorectale, prin identificarea expresiei a 14 specii de microARN (miR-21, miR-141, miR-182, miR-183 și miR-370, miR-30c, miR-144, miR-375, miR-214, miR-195 și miR-299, miR-92a, miR-143, miR-145), care funcționează ca potențiali biomarkeri de biopsie lichidă, având capacitatea de discriminare a țesuturilor neoplazice colorectale. Rezultatele studiului au demonstrat că miR-21, miR-183, miR-182, miR-14, miR-92a, miR-143 și miR-145 au sensibilitate și specificitate crescută în discriminarea țesutului neoplazic față de cel normal, sugerând importanța acestora ca biomarkeri, iar expresia acestora este modificată în concordanță cu evoluția neoplaziei.

Secțiunea a II-a este dedicată prezentării planurilor de evoluție a carierei, în plan științific și academic. Unul dintre cele mai importante proiecte în care sunt implicată în calitate de coordonator al Platformei de Biologie moleculară, este reprezentat de Centrul de cercetare-

dezvoltare pentru studiul morfologic și genetic în patologie malignă (CEDMOG), proiect câștigat prin competiție POSCCE și finalizat cu construcția unui centru care are în componență 11 laboratoare de cercetare. Una din direcțiile de cercetare ale acestui centru este reprezentată de studierea prin tehnici de genetică moleculară și genomică a patologiei maligne. În cadrul acestui centru am fost, sunt și voi fi implicată în atragerea de noi proiecte de cercetare, îmbunătățirea colaborărilor naționale și internaționale, atragerea de noi membri în cadrul echipei pe care o coordonez, în special cercetători doctoranzi și post-doctoranzi. Viitoare direcții de cercetare sunt reprezentate de extinderea celor anterioare, punând accent pe translatarea clinică a rezultatelor cercetării. Consider astfel că mediul științific și accesul la logistica de cercetare oferită de către centrul CEDMOG, este de o importanță majoră în coordonarea doctoranzilor.

În același timp, una dintre prioritățile mele este să stabilesc și să particip la programe de formare educațională a cercetătorilor doctoranzi și postdoctoranzi din domeniul medical. Prin urmare, îmi propun să mă implic în aplicarea în cadrul Programului Educație și Ocupare 2021-2027.

A treia secțiune cuprinde titlurile bibliografice asociate conținutului științific cuprins în primele două secțiuni.