

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**ASPECTELE MICROSCOPICE ALE
ONCOGENEZEI,
UN CONTINUUM DE LA BOLILE INFLAMATORII LA
NEOPLAZII,
CU IMPLICAȚII PROGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE**

REZUMAT

Conf. Dr. Baderca Flavia

**Timișoara
2021**

REALIZĂRI ALE CARIEREI ȘTIINȚIFICE

Domeniile de cercetare care includ preocupările științifice ale carierei

Privit în ansamblu, rolul medicului în societate este de a salva viața, dar dacă te uiți mai atent, există multe alte aspecte importante în tratarea oamenilor, cu impact semnificativ asupra calității vieții individului și a membrilor familiei sale.

Dificultatea de a găsi tratamentul potrivit pentru diferite boli nu poate fi desconsiderată, dar există o provocare mai mare reprezentată de prevenirea apariției acestora, prin înțelegerea patogeniei lor. Încă de la începutul umanității, medicii au observat că doi pacienți cu aceeași afecțiune, pot avea evoluții clinice complet diferite.

Deoarece cancerul reprezintă principala cauză de deces în aproape 75% dintre țările din întreaga lume, pentru persoanele cu vârsta sub 70 de ani, fiind cel mai important inamic al creșterii speranței de viață, bolile oncologice reprezintă principalul domeniu de cercetare pentru multe echipe științifice din întreaga lume. Pentru a găsi cele mai bune tratamente, cu cele mai benefice efecte asupra calității vieții pacientului, oamenii de știință din întreaga lume încearcă să înțeleagă procesul prin care diviziunea celulelor normale este perturbată și scapă de controlul mecanismelor de supresie tumorale.

Mai mult, identificarea factorilor etiologici ai diferitelor tipuri de cancer este o condiție *sine qua non* pentru a preveni formarea tumorilor maligne. Deși cancerul de prostată ocupă primul loc în ceea ce privește incidența în multe țări, fiind al doilea tip de cancer cel mai diagnosticat la nivel mondial, se știe puțin despre factorii lui etiologici.

Identificarea unor factori care pot prezice, cel puțin parțial, comportamentul unei tumori și, dacă este posibil, transformarea acestora în ținte terapeutice individualizate este, de asemenea, crucială în înțelegerea oncogenezei. Oamenii de știință încearcă să identifice molecule terapeutice noi, cu efecte maxime antitumorale și minime secundare, crescând astfel beneficiile tratamentului. De aceea, studiul folosirii nanochimioterapicelor ocupă un loc principal în proiectele științifice.

Pentru a fi aprobate și pentru a avea cea mai bună eficiență în tratamentul bolilor oncologice, medicamentele noi sunt inițial testate pe modele *in vitro*, precum culturile celulare sau pe modele animale, un alt domeniu important de cercetare la nivel mondial.

Importanța tranziției epitelial-mezenchimale este recunoscută în embriogeneza și, de asemenea, în răspunsul țesutului gazdă la leziuni. Mai mult, în ultimele decenii, s-a subliniat rolul tranziției epitelial-mezenchimale în ambele, infecția cronică și invazia tumorilor maligne. Un rol important în tranziția de la celulele epiteliale și endoteliale la celulele mezenchimale este atribuit miofibroblastelor, prin urmare, caracterizarea lor prin studii morfologice, imunohistochimice și ultrastructurale este crucială în înțelegerea oncogenezei și a progresiei cancerului și reprezintă începutul cercetărilor mele personale, prin teza de licență „Rolul miofibroblastelor în evoluția glomerulonefritelor cronice” sub coordonarea Prof. Dr. Raica Marius.

Cercetările mele au continuat în aceeași zonă a afecțiunilor genito-urinare, trecând de la leziuni inflamatorii la cele tumorale. În literatura de specialitate erau la acea vreme puține date referitoare la profilul imunohistochimic al cancerelor renale și despre factorii lor de prognostic. Expresia oncoproteinei Her2/neu a fost studiată mai întâi în cancerul de sân și a devenit ulterior o țintă a terapiilor biologice. La începutul secolului al XXI-lea, utilizarea Herceptin-ului, care blochează expresia Her2/neu în

celulele carcinoamelor mamare, reprezenta un tratament oncologic de ultimă generație, cu beneficii prognostice. Valoarea importantă a cercetărilor pe care le-am făcut referitoare la expresia oncoproteinei Her2/neu în cancerule uroteliale a fost recunoscută prin aprobarea, în 2005, a proiectului de cercetare doctorală *“Implicațiile prognostice și terapeutice ale identificării oncoproteinei Her2/neu în carcinoamele uroteliale”*, grant de tip TD, sub egida CNCSIS, pe care l-am coordonat ca director.

Cercetarea în sfera urogenitală a continuat, în 2006, cu teza de doctorat *“Caracteristicile morfologice și imunohistochimice ale tumorilor renale maligne. Implicații diagnostice, prognostice și terapeutice”*, sub coordonarea Prof. Dr. Marius Raica și cu ajutorul colegilor de la Departamentul de Histologie al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara. În anii următori, cercetările mele au stabilit profilul imunohistochimic al cancerelor renale și ale tractului urinar superior, cu accent pe expresia citokeratinelor și a antigenului de membrană epitelială.

Pe lângă sfera urogenitală, cariera mea științifică a continuat cu studiul leziunilor melanocitare, tulburărilor inflamatorii și limfoproliferative ale pielii, leziunilor epitelului stratificat scuamos și leziunilor cavității bucale.

Modelele experimentale și utilizarea lor în studiul efectelor diverselor terapii

Studiile preclinice care vizează înțelegerea etiologiei și a mecanismelor implicate în apariția și progresia bolilor maligne și evaluarea eficacității noilor terapii implică modele experimentale *in vitro* și *in vivo*.

Culturile celulare sunt un instrument foarte versatil pentru investigațiile științifice de bază, cel mai important avantaj al acestora fiind reprezentat de reproductibilitate.

În ultimele decenii, membrana corioalantoidiană a devenit un model *in vivo* utilizat în multe domenii de cercetare cu implicații importante în angiogeneză, oncogeneză și testarea unor medicamente.

Teranostica, sau știința nanoparticulelor metalice, a pătruns în sfera medicală datorită rolului acestora în diagnostic, dar și ca nanomedicamente. Efectele nanoparticulelor de argint încărcate cu betulină pe melanomul experimental la șoarece sau în culturi, au constituit o parte importantă a carierei mele științifice.

Numeroși compuși derivați din plante au fost indicați pentru a reduce inflamația cronică, de aceea, proprietățile lor le-am studiat pe modele experimentale *in vitro* și *in vivo*.

Toate acestea au reprezentat instrumente utile în studiul oncogenezei, concretizate în articole importante, publicate în reviste cu factor de impact.

Principalele proiecte de cercetare

O mai bună înțelegere a cascadei oncogenezei, de la inflamație la tumoră malignă invazivă, ar putea fi obținută numai pe baza unei caracterizări exhaustive a datelor epidemiologice, clinice și histopatologice ale inflamației, leziunilor benigne, pre-maligne și maligne, pe studii de cohortă și, de asemenea, pe modele *in vitro* și *in vivo*.

Toate problemele menționate anterior reprezintă puncte semnificative ale carierei mele științifice, concretizate în multe articole publicate în domeniul otorinolaringologiei, stomatologiei, dermatologiei și farmacologiei și prin participarea la șapte proiecte de cercetare internaționale și naționale și în trei centre de cercetare.

Rezultatele activității științifice

Rezultatele științifice au fost concretizate în:

- două capitole de carte (unul la editură internațională, unul la editură națională);
- 41 de articole publicate în reviste cu factor de impact (22 de articole în calitate de autor principal și 19 în calitate de coautor;
- 12 articole publicate în reviste CNCSIS B+ și B, BDI (4 articole în calitate de autor principal și 8 în calitate de coautor;
- 27 de articole publicate ca rezumate în jurnale cu factor de impact, toate reprezentând postere la congrese internaționale;
- un articol publicat ca rezumat în reviste CNCSIS B+, reprezentând poster la congres internațional;
- 16 articole publicate ca rezumate în reviste cu ISSN sau ISBN, reprezentând postere la congrese internaționale;
- 82 de articole publicate ca rezumat în reviste cu ISSN sau ISBN, reprezentând postere sau prezentări orale la congrese naționale cu participare internațională;
- 24 de articole publicate ca rezumat în reviste cu ISSN sau ISBN, reprezentând postere sau prezentări orale la congrese naționale;

Valoarea articolelor publicate a fost subliniată de 331 de citări în articole publicate în reviste indexate pe Web of Science (https://apps-webofknowledge-com.am.e-nformation.ro/CitationReport.do?product=WOS&search_mode=CitationReport&SID=F3fea6UucGKEFPiqbcm&page=1&cr_pqid=1&viewType=summary&colName=WOS) și de 546 de articole publicate în reviste indexate pe Google Scholar. (<https://scholar.google.com/citations?user=GY8HiPoAAAAJ&hl=ro>)

De asemenea, sunt membru în două societăți profesionale internaționale și trei naționale, colaborez ca expert patolog în trei centre de cercetare și sunt reviewer pentru două reviste cu factor de impact, indexate Web of Science.

Trei dintre articolele publicate au fost apreciate prin premii la congrese internaționale și naționale.

Am participat în comitetul de organizare a 10 congrese naționale cu participare internațională ca director (trei), speaker (patru) și expert (șase).

Lista articolelor poate fi consultată în Curriculum Vitae atașat.

REALIZĂRI ALE CARIEREI ACADEMICE

Curs academic și cele mai importante responsabilități academice

În octombrie 2000, am intrat prin concurs la catedra de Histologie de la Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara ca preparator. În perioada februarie 2009 - aprilie 2015, am predat studenților ca șef de lucrări și din mai 2015, ca și conferențiar. În acești ani, am coordonat cursurile și laboratoarele de Histologie pentru Facultățile de Medicină, Medicină Dentară, Asistență Medicală Generală, Radioimagică, Balneo-fizio-kinetoterapie, Moașe, Laborator Clinic, atât la secția română, cât și la cea engleză.

Pentru a-mi îmbunătăți metodele pedagogice, am absolvit, în 2014, cele două module ale cursului Pedagogie pentru Educatori organizat de Departamentul pentru Formarea Profesorilor al Universității de Vest.

În dorința de a îmbunătăți calitatea materialelor predate, am actualizat anual informațiile oferite studenților, atât pentru versiunea electronică, cât și pentru cea tipărită a prelegerilor și a materialelor de laborator, fiind autor și co-autor a nouă Manuale de Histologie, unele dintre ele putând fi considerate drept monografii.

Având în vedere că un profesor bun este cel care le arată elevilor cum să învețe, am coordonat 35 de teze de licență.

Deoarece un bun cercetător trebuie format de la începutul anilor facultății, am coordonat studenții să realizeze opt prezentări orale la congrese studențești, două dintre ele fiind premiate pentru calitatea deosebită.

Din 2015, de când am devenit conferențiar, am lucrat împreună cu 11 doctoranzi sub coordonarea coordonatorului de doctorat, pentru a-i îndruma pe cărările științei, în domeniul oncogenezei.

Din 2006, în calitate de patolog, am coordonat activitatea rezidenților de anatomie patologică, organizând cursuri și prezentări de lame.

Din 2000, de când am intrat la Departamentul de histologie, în fiecare an am participat ca membru la comisia de examen pentru admiterea la facultate și pentru susținerea diplomei de licență.

REALIZĂRI ALE CARIEREI PROFESIONALE

Din 2006, de când am devenit anatomopatolog, am participat la 34 de cursuri postuniversitare, 31 de congrese științifice internaționale, 10 congrese naționale cu participare internațională și 20 de congrese naționale. Am susținut 6 prezentări orale la congresele naționale cu participare internațională, care au reprezentat lucrări publicate în cărți cu ISBN sau ISSN.

PLANURI ȘI PERSPECTIVE PENTRU EVOLUȚIA ȘI DEZVOLTAREA CARIEREI ȘTIINȚIFICE, ACADEMICE ȘI PROFESIONALE

Direcții viitoare în cariera științifică

Următorii pași în cariera mea științifică vor fi continuarea lucrărilor pe care le-am început deja cu colegii din diferite echipe de cercetare, axate pe studiul oncogenezei, în dermatologie (leziuni melanocitare [atât cutanate, cât și extracutanate], tulburări limfoproliferative cutanate cu limfocite T și limfocite B și leziuni inflamatorii și tumorale dezvoltate de la nivelul unui epiteliu scuamos), otorinolaringologie și stomatologie.

În cadrul studiului mecanismelor de trecere de la bolile inflamatorii la tumorile maligne, voi urmări identificarea acelor factori care pot fi considerați ținte terapeutice pentru a bloca tranziția leziunilor pre-maligne la cele invazive.

O parte importantă a activităților implicate în îngrijirea pacienților oncologici este găsirea medicamentului care poate trata cancerul, care are cele mai puține efecte adverse și cu cel mai bun impact asupra calității vieții pacientului. Chiar dacă medicii se confruntă cu o afecțiune care, în zilele noastre, nu poate fi vindecată, îmbunătățirea terapilor utilizate în tratarea cancerului înseamnă a câștiga timp pentru pacient și familia sa, timp liber de boală, timp pe care pacientul îl poate folosi pentru a se bucura de viață, pentru a crea amintiri, și, de ce nu, pentru a rezolva problemele legale. Noile descoperiri în domeniu conferă oncologului posibilitatea de a prescrie o terapie individualizată centrată pe fiecare pacient, temporizând un eveniment nedorit în evoluția bolii și oferind cercetătorilor timpul necesar pentru a găsi soluția mult așteptată pentru a vindeca cancerul. Acesta va fi domeniul în care se vor încadra cercetările viitoare efectuate împreună cu colegii de la Facultatea de Farmacie și de la Departamentul de Biochimie.

Direcții viitoare în studiul leziunilor melanocitice

Împreună cu echipa Centrului de Cercetare pentru Testări Farmacotoxicologice, am schițat deja un model de melanom experimental pe membrana corioalantoidiană și pe șoareci Balb/c și am testat proprietățile nanoparticulelor de argint acoperite de polimer și încărcate cu betulină pe patru melanoame experimentale, *in vitro* și *in vivo*, cu scopul de a găsi noi terapii țintite, arie în care cercetările noastre vor continua.

Colaborarea dintre echipele de patologie, biologie moleculară și dermatologie a dus la caracterizarea micro ARN-urilor în melanoamele cutanate și extra-cutanate, o cercetare care este doar la început și va fi continuată pe un număr mai mare de cazuri. Mai mult, datorită asocierii dintre melanoamele oculare și sindromul nevului displazic, este necesară o abordare interdisciplinară pentru a diagnostica mai devreme aceste tumori rare.

Tulburări inflamatorii și limfoproliferative ale pielii

Numărul mic de cazuri de mycosis fungoides și parapsoriasis ar putea fi și un rezultat al nediagnosticării acestor afecțiuni, semnele lor ușoare putând trece neobservate de clinicieni, prin urmare, continuarea studiilor pe care le-am realizat deja în acest domeniu, împreună cu echipele de la Dermatologie și Biologie moleculară, precum și extinderea studiului micro ARN-urilor acestor boli fac parte din cercetările viitoare în domeniul tulburărilor limfoproliferative cutanate cu celulele T.

Numărul mic de cazuri de limfoame cu limfocite B, primar cutanate, transformă diagnosticul acestora într-o provocare, prin urmare, caracterizarea lor imunohistochimică reprezintă un beneficiu real pentru un diagnostic corect. Astfel, considerăm important să descriem, exhaustiv, din punct de vedere etiologic, epidemiologic, clinic, histopatologic și imunohistochimic toate cazurile de limfom cu limfocite B, primar cutanate, diagnosticate în rutina zilnică.

Leziunile epitelului stratificat scuamos

Carcinomul nazofaringian este una dintre puținele afecțiuni maligne ale copilului care se dezvoltă dintr-un epiteliu și constituie 1-5% din toate cazurile de cancer pediatric și 20-50% din toate tumorile maligne nazofaringiene primare la copii.

Prin urmare, în colaborare cu colegii otorinolaringologi, vom caracteriza aceste tumori din punct de vedere epidemiologic, clinic și histopatologic, cu accent pe identificarea unor markeri imunohistochimici care pot prezice prognosticul acestor leziuni și pot reprezenta ținte terapeutice.

Mai mult, pe baza identificării incidenței mai ridicate a leziunilor benigne și maligne nazofaringiene la pacienți de sex masculin, pe care am observat-o în cadrul unui studiu în curs de desfășurare (date nepublicate), ne propunem să evaluăm expresia imunohistochimică a receptorilor hormonilor sexuali în leziunile benigne și maligne ale nazofaringelui și, de asemenea, să identificăm câțiva factori de prognostic care pot prezice progresia leziunii benigne spre cea malignă.

Mai mult, am observat că tulburările inflamatorii cutanate pot evolua spre o tumoare invazivă, fiind cunoscută dezvoltarea carcinomului scuamocelular pe leziuni de lichen plan hipertrofic, pemfigus vegetant și ulcer cronic. Toate aceste afecțiuni sunt sistemice și pot implica și mucoasa bucală (cum am arătat deja), dar și laringele. De aceea, publicarea aspectelor histologice ale acestor leziuni va ajuta la diagnosticarea lor corectă, cu diferențierea leziunilor de pemfigus vegetant laringian (date nepublicate), de leziuni tumorale invazive.

Interacțiunile dintre factorii infecțioși și dezvoltarea tumorii

Multe tipuri de cancer enumeră virusurile ca principal factor etiologic.

Cancerul hepatic este al șaselea tip de cancer diagnosticat la nivel mondial și a treia cauză de decese. Cancerul gastric reprezintă al cincilea tip de cancer ca număr de cazuri noi și se clasează pe patru în funcție de mortalitate. Aceste două tipuri de cancer vor reprezenta noi capitole în viitoarea mea carieră științifică.

Sarcomul Kaposi este un tip de cancer diagnosticat rar la nivel mondial. Etiologia sa este în toate cazurile legată de virusul herpes uman 8, dar infecție singulară cu HHV8 nu este o condiție suficientă pentru a dezvolta cancer.

În lumina contextului epidemiologic din ultimele luni, am diagnosticat un caz de sarcom Kaposi la un pacient cu infecție severă cu SARS-CoV-2, în care leziunile au apărut pe palme în timpul spitalizării pacientului în unitatea de terapie intensivă (date nepublicate). Potențialul oncogen al SARS-CoV-2, ca infecție singulară sau în asocieră cu alte virusuri, va fi, de asemenea, un nou capitol al viitoarelor mele cercetări.

Modele experimentale și utilizarea lor în îmbunătățiri terapeutice

Deși este bine cunoscut faptul că unii microbi pot acționa ca factori etiologici pentru diferite tumori maligne, este recunoscut și de mai bine de 100 de ani deja, că microorganismele și produsele lor au și capacitatea de a inhiba creșterea tumorii fără efecte secundare majore, fiind considerați ca potențiali factori terapeutici în oncologie. Rolul *Trichinella spiralis* în mediul tumoral nu este bine documentat, prin urmare, diagnosticul de trichinoză laringiană la un bărbat cu infecție parazitară cu 20 de ani înainte, cu prezența larvei de *Trichinella spiralis* închistată în citoplasma celulelor musculare striate, unele dintre ele calcificate, în tunica musculară proprie a laringelui, în asocieră cu un epiteliu stratificat scuamos de suprafață îngroșat prin acantoză (date nepublicate), ridică întrebarea cu privire la rolul de suprimare a tumorii de către substanțe eliberate de parazit.

Identificarea noilor terapii și, de asemenea, a noilor metode profilactice, folosind modele *in vitro* și *in vivo*, vor continua să fie părți importante ale carierei mele științifice.

Direcții viitoare în cariera academică

Principalele obiective ale activității mele academice sunt formarea de studenți și medici anatomopatologi.

Studenții sunt viitorii doctori și ținând cont de faptul că un doctor bun trebuie să aibă o minte integratoare, cu posibilitatea de a interconecta cunoștințele din multe specializări, inclusiv histologie și patologie, voi continua să mă concentrez pe îmbunătățirea cursurilor și a prezentărilor de laborator, făcându-le mai atractive studenților și corelarea programelor de histologie și patologie, cu accent pe histologia organelor a căror afectare este cauza morbidității și mortalității ridicate. Deoarece copilul interior se va bucura întotdeauna să învețe mai bine prin joc, în timpul cursurilor și laboratoarelor voi organiza diferite jocuri cu subiecte de histologie, cum ar fi jocuri de rol, boardgames, cuvinte încrucișate. În aceeași idee, de a-i ajuta pe studenți să învețe, voi publica materiale care pot fi considerate și suporturi de învățare pentru cursuri și laboratoare, deoarece vor include imagini ale pieselor macroscopice și microscopice prezentate sub formă de cod de bare, cu posibilitatea de a le vizualiza pe gadgeturi electronice ca imagini cu rezoluție înaltă.

Evoluția tehnologiilor oferă noi posibilități de învățare. Este o provocare formarea de noi rezidenți anatomopatologi și studenți la medicină prin furnizarea de

surse online, acces la lame scanate online, posibilitatea de a participa la cursuri „hands on”, școli de vară etc.

Programul de instruire va consta în achiziționarea cunoștințelor teoretice de anatomie, fiziologie, patologie, etiologie și simptomatologie și tratamentul bolilor, deoarece diagnosticul unei boli ar trebui să fie întotdeauna rezultatul unei munci în echipă, doar corelând toate aceste informații.

În ceea ce privește studiul academic de histologie, voi optimiza curricula și manualul curent pe baza cărora este predată histologia, voi edita noi cursuri și materiale practice de laborator pentru studenți, voi implementa cele 12 etape din cadrul programului Team-Based Learning.

Subiectele pentru teza de absolvire propuse de departamentul nostru sunt în contextul preocupărilor științifice internaționale pentru a maximiza valoarea rezultatelor științifice.

Chiar dacă, în multe cazuri, pentru diagnosticul histopatologic metoda de elecție rămâne colorația H&E, dezvoltarea terapii individualizate este noutatea tratamentului oncologic din ultimele decenii. Prin urmare, ajutarea rezidenților anatomopatologi să se familiarizeze cu cele mai noi tehnici histopatologice care implică hibridizare *in situ*, biologie moleculară și studii genetice vor face parte din direcțiile mele viitoare în cariera academică.

Deoarece un bun om de știință este sculptat de la începutul carierei sale, promovarea diferitelor strategii activ-participative, prin lucrul cu grupuri mici de studenți și prin implicarea lor în procesul de scriere a rezumatelor științifice, prezentărilor, lucrărilor și proiectelor de cercetare vor fi un alt punct de interes al carierei mele.

Direcții viitoare în cariera profesională

Direcțiile mele viitoare în cariera profesională vor include dezvoltarea și introducerea la Departamentul de Histologie de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes” și, de asemenea, la Serviciul de Patologie de la Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, a noilor tehnologii extrem de sofisticate aplicate în diagnosticul histopatologic. Noi markeri și factori de prognostic vor fi evaluați imunohistochimic pentru a îmbunătăți opțiunile de diagnostic și tratament.

Sub coordonarea Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babes” Timișoara, vom organiza evenimente postuniversitare CME în beneficiul colegilor noștri patologi locali: cursuri pe teme de cercetare specifice, cursuri curriculare, școli de vară etc. ca o continuare a congreselor, conferințelor și cursurilor anterioare.

În același timp, voi deschide noi colaborări cu echipe de cercetare profesională și științifică din țara noastră și din străinătate.