

RECEPȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2025

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2025

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

(pentru etapa 2025)

privind implementarea proiectului din cadrul concursului
"Stimularea excelenței în cercetare 2025 - 2026"

Proiectul **"Statutul molecular al micromediului tumoral în carcinomul ovarian seros"**

Cifra proiectului **25.80012.8007.01SE**

Prioritatea strategică **Sănătate**

Rectorul/Directorul organizației

Președintele Consiliul științific/Senat

Conducătorul proiectului

Cernetchi Olga

Chihai Jana

Saptefrati Lilian



Chișinău, 2025

CUPRINS:

1. Scopul etapei 2025 conform proiectului depus la concurs.....	3
2. Obiectivele etapei 2025.....	3
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2025.....	3
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2025.....	3
5. Rezultatele obținute	3
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice.....	8
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2025.....	8
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2025.....	8
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2025.....	8
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane	9
11. Recomandări, propuneri.....	9
12. Lista lucrărilor științifice, publicate în anul 2025 (Anexa 1).....	10
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2025 în limba română și în limba engleză (Anexa 2).....	12
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2025 (Anexa 3)	14
15. Componenta echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2025 (Anexa 4).....	15

1. Scopul etapei 2025 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu).

Dezvoltarea bazei metodologice și ajustarea infrastructurii necesare pentru realizarea studiilor morfologice și imunohistochimice, prin asigurarea dotării cu reactivi, inițierea colectării materialului biologic, standardizarea protocoalelor de lucru și pregătirea cadrului organizatoric necesar derulării etapelor ulterioare.

2. Obiectivele etapei 2025 (obligatoriu).

- 1) Realizarea unei analize aprofundate și actualizate a literaturii științifice relevante din domeniul morfologiei, patologiei și imunohistochimiei cancerului ovarian seros, cu identificarea tendințelor conceptuale, a markerilor utilizați, a metodologiilor validate și a lacunelor existente, în vederea fundamentării riguroase a cadrului teoretic și a direcțiilor ulterioare de cercetare ale proiectului.
- 2) Asigurarea resurselor materiale prevăzute în deviz (reactivi, anticorpi, consumabile), organizarea fluxurilor tehnice și implementarea registrelor de lucru pentru activitățile de cercetare.
- 3) Colectarea, documentarea și arhivarea materialului biologic.
- 4) Asigurarea conformității financiare, completarea documentelor cerute de contract și pregătirea raportării științifice și financiare anuale.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2025 (obligatoriu)

Activitatea 1. Analiza literaturii de specialitate privind angiogeneza și răspunsul imun în microambientul tumoral.

Activitatea 2. Colectarea și arhivarea probelor histopatologice de la pacienți diagnosticați cu carcinom ovarian seros.

Activitatea 3. Optimizarea tehnicilor de imunohistochimie și biologie moleculară pentru analiza markerilor selectați.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2025

Activitatea 1. Realizarea unei analize aprofundate și actualizate a literaturii științifice relevante din domeniul morfologiei, patologiei și imunohistochimiei cancerului ovarian seros. Publicarea unui articol de tip reviu literar asupra temei abordate în revistă recenzată națională, categoria B.

Activitatea 2. Obținerea a 55 probe histopatologice conforme necesităților studiului. Organizarea fluxurilor tehnice și implementarea registrelor de lucru pentru activitățile de cercetare

Activitatea 3. Achiziționarea de biomarkeri moleculari și imunohistochimici pentru realizarea studiului propus. Asigurarea conformității financiare, completarea documentelor cerute de contract și pregătirea raportării științifice și financiare anuale.

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

Carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSOC) este cea mai frecventă și agresivă formă de cancer ovarian epitelial, responsabilă pentru aproximativ 70% din decesele asociate cancerului ovarian. Majoritatea pacientelor sunt diagnosticate în stadii avansate, când opțiunile terapeutice devin limitate, iar prognosticul este rezervat. Tumorile HGSOC prezintă o heterogenitate moleculară pronunțată și adesea dezvoltă rezistență la tratamentele convenționale (ex. chimioterapia pe bază de platină), ceea ce subliniază necesitatea unor abordări noi de tratament. Progresele recente în medicina personalizată evidențiază că simpla analiză a profilului genetic al celulelor maligne nu este suficientă; HGSOC trebuie privit ca o boală sistemică,

ancorată într-un ecosistem tumoral complex și dinamic – așa-numitul micromediu tumoral (tumor microenvironment, TME).

TME reprezintă o rețea complexă de componente non-maligne care interacționează cu celulele canceroase și influențează decisiv evoluția bolii. Acesta include celule imune (limfocite T CD4+/CD8+, macrofage asociate tumorii, celule NK), celule stromale (fibroblaste asociate cancerului), celule endoteliale proangiogenice, matrice extracelulară remodelată și numeroși factori solubili (citokine, chemokine, factori de creștere). Interacțiunile dinamice dintre celulele tumorale și aceste componente ale microambientului favorizează procese-cheie precum inițierea și invazia tumorală, angiogeneza, evaziunea răspunsului imun al gazdei și apariția recidivelor post-terapeutice. Literatura de specialitate subliniază tot mai clar că TME nu este un simplu fundal pasiv, ci un co-reglator activ al malignității, contribuind la heterogenitatea clinică a HGSOc, la recidiva precoce și la rezistența la terapiile standard. Prin urmare, integrarea caracteristicilor TME în studiul și managementul HGSOc devine esențială pentru a identifica biomarkerii implicați în progresia bolii și pentru a dezvolta noi ținte terapeutice personalizate. În acest context, proiectul de față își propune investigarea rolului TME ca determinant biologic în HGSOc, cu accent pe expresia unor markeri imunohistochimici relevanți.

Am efectuat o amplă documentare bibliografică, prin interogarea bazelor de date internaționale (PubMed, Scopus, Web of Science) pentru perioada 2010–2025. Au fost utilizați termeni de căutare specifici (e.g. *“high-grade serous ovarian cancer”*, *“tumor microenvironment”*, *“immune infiltration”*, *“biomarkers”*, *“immunotherapy”*) și s-au selecționat circa 40 de articole relevante (studii clinice originale, meta-analize, review-uri de referință) care au investigat expresia biomarkerilor imunohistochimici în HGSOc. Literatura colectată a fost analizată critic, urmărindu-se metodologiile folosite, cohorte studiate și principalele concluzii legate de TME în cancerul ovarian seros.

Pentru fiecare marker selectat (PD-L1, PD-L2, CD4, CD8, CD44, CD105, CD31) s-au extras din literatura revizuită date privind nivelul și pattern-ul de expresie, precum și asocierea acestora cu caracteristicile tumorale și clinice. S-au comparat rezultatele diverselor studii, ținând cont de metodologiile folosite (imunohistochimie pe țesut tumoral, citometrie în flux pentru celule imune infiltrative, secvențiere ARN unicelular pentru fenotiparea celulelor). Această activitate a permis evidențierea variabilității expresiei markerilor în HGSOc și corelarea expresiei fiecărui marker cu fenotipurile tumorale distincte (de ex., inflammat vs. imunoevaziv, vascularizat intens vs. hipovascular) și cu prognosticul pacientelor.

Datele obținute din literatură au fost integrate într-o viziune unitară asupra TME în HGSOc. S-au coroborat informațiile imunohistochimice cu analize transcriptomice și de biologie sistemică disponibile. De exemplu, au fost consultați autori care au folosit tehnologii de ultimă generație – secvențiere la nivel de celulă unică (scRNA-seq), profilare transcriptomică spațială și imagistică multiplex – pentru a caracteriza compoziția și arhitectura funcțională a TME în HGSOc. Acest lucru a permis o sinteză bioinformatică a datelor: expresia markerilor a fost pusă în relație cu subpopulațiile celulare identificate în TME, cu semnăturile genice asociate și cu parametrii clinici. Prin integrarea acestor multiple surse de informație, analiza noastră a reliefat conexiunile dintre factorii imunologici și stromali și a identificat posibile profiluri molecular-biologice cu relevanță prognostică sau terapeutică în HGSOc.

Analiza literaturii arată că ligandii PD-L1 și PD-L2 (legate de receptorul PD-1) constituie elemente centrale în mecanismele de evaziune imună ale HGSOc. Expresia PD-L1 este detectată în proporții semnificative de cazuri de HGSOc, însă cu implicații prognostice neuniforme

raportate între studii. Pe de o parte, unele cercetări indică faptul că prezența PD-L1 denotă existența unui răspuns imun antitumoral activ: interferonul- γ secretat de limfocitele T CD8+ infiltrate induce expresia PD-L1 pe celulele tumorale ca mecanism adaptativ, iar acest context (PD-L1 pozitiv cu infiltrat T intens) s-a asociat cu prognostic mai bun și răspuns mai favorabil la imunoterapiile cu inhibitori ai punctelor de control. Pe de altă parte, alte studii au corelat supraexpresia PD-L1 cu evoluție nefavorabilă – tumori agresive, rezistente la chimioterapia cu compuși de platină – sugerând că în aceste situații PD-L1 acționează ca un mediator al imuno-evaziunii, protejând tumora de atacul citotoxic și contribuind la progresia rapidă a bolii.

Expresia PD-L2 în HGSOc a fost mult mai puțin cercetată, însă interesul pentru acest marker este în creștere. PD-L2 se exprimă atât pe unele celule tumorale, cât și pe celulele imune infiltrative (prezentatoare de antigen) din microambient, având un rol dual în modularea răspunsului imun. Datele disponibile indică un pattern eterogen al PD-L2: în anumite cohorte expresia sa s-a asociat cu parametri clinici favorabili, în timp ce în altele a corelat cu prognostic rezervat, evidențiind complexitatea interacțiunilor dintre tumora ovariană și sistemul imunitar local. Importanța practică a acestor constatări rezidă în faptul că evaluarea combinată a expresiei PD-L1 și PD-L2, împreună cu caracterizarea infiltratului imun tumoral, poate oferi o imagine mai fidelă asupra statutului imunologic al tumorii, redefinind subtipurile moleculare de HGSOc și variabilitatea răspunsului clinic la imunoterapie. Atât PD-L1, cât și PD-L2 au devenit ținte cheie în imunoterapia modernă; blocada axei PD-1/PD-L1 a fost deja testată la pacienți cu HGSOc, cu rezultate moderate, sugerând că expresia acestor markeri și contextul microambientului trebuie considerate pentru a selecta optim pacienții eligibili. Apariția PD-L2 ca factor implicat în rezistența la terapia anti-PD-1/PD-L1 deschide perspectiva unor strategii combinate care să vizeze ambii liganzi, în scopul creșterii eficacității imunoterapiei la cancerul ovarian.

Limfocitele T infiltrante tumorale reprezintă un component activ al TME în HGSOc, cu impact direct asupra evoluției clinice. Limfocitele T CD4+ („helper”) coordonează răspunsul imun adaptativ, stimulând celulele dendritice, macrofagele și proliferarea limfocitelor T citotoxice, în timp ce limfocitele T CD8+ („citotoxice”) recunosc și distrug celulele neoplazice prin mecanisme citotoxice directe (ex. eliberare de perforină, granzime). Studiile arată că densitatea și distribuția acestor populații de celule T infiltrate în HGSOc constituie un indicator al „calității” răspunsului imun antitumoral, reflectând echilibrul dintre imunitatea efectivă și mecanismele de suprimare a imunității implementate de tumoare.

Un parametru deosebit de important evidențiat este raportul CD4/CD8: un raport dezechilibrat (de exemplu, număr relativ redus de CD8+ față de CD4+ sau expansiunea subseturilor reglatoare în rândul CD4+) a fost asociat cu o supraviețuire globală semnificativ mai mică, sugerând un prognostic nefavorabil. Altfel spus, nu doar prezența izolată a limfocitelor CD4+ sau CD8+ contează, ci și relația cantitativă și funcțională dintre ele – o predominanță a limfocitelor T citotoxice este corelată cu un control imun mai eficient al tumorii, pe când epuizarea acestora sau predominanța celulelor T ajutătoare cu rol supresiv contribuie la un microambient imun tolerant față de cancer. Mai mult, factori din micromediul tumoral pot influența infiltrarea și funcția acestor limfocite: de pildă, s-a observat că activarea proteinei EGFL7 (implicată în angiogeneză și remodelarea matricei) produce modificări semnificative în densitatea infiltratului CD4+ și CD8+, interferând probabil cu recrutarea și persistența celulelor T în tumoră. Aceste descoperiri confirmă că infiltratul imun în HGSOc nu este un fenomen pasiv, ci rezultatul interacțiunilor complexe dintre celulele imune și factorii stromali și vasculari

din TME, având implicații directe asupra evoluției clinice și a potențialului răspuns la terapii imunologice.

CD44 este una dintre cele mai bine caracterizate molecule asociate fenotipului de celulă stem canceroasă și joacă un rol esențial în menținerea capacității de auto-regenerare tumorală și a heterogenității populației de celule neoplazice. Funcțional, CD44 este o glicoproteină de adeziune care mediază interacțiunea celulelor tumorale cu componente ale matricei extracelulare, facilitând astfel migrația și invazia celulară în țesuturile învecinate. În carcinomul ovarian seros, expresia crescută a CD44 a fost corelată cu un potențial invaziv ridicat al tumorii și cu dezvoltarea rezistenței la chimioterapie – un fenomen care explică, cel puțin în parte, incidența mare a recidivelor post-tratament în această boală. De asemenea, nivelurile ridicate de CD44 s-au asociat cu supraviețuire globală mai scăzută și prognostic nefavorabil, ceea ce confirmă valoarea CD44 ca factor predictor negativ. Aceste date susțin ipoteza conform căreia CD44 nu este doar un marker pasiv al prezenței celulelor stem tumorale, ci un mediator activ al progresiei tumorale și al refractarității la tratament. Ca atare, CD44 se conturează și ca o potențială țintă terapeutică – de exemplu, intervențiile menite să blocheze interacțiunile CD44 cu ligandul său (hialuronan) ar putea reduce capacitatea de diseminare a celulelor maligne și sensibiliza tumora la chimioterapie.

CD105 (endoglina) este o glicoproteină membranară exprimată preponderent pe celulele endoteliale activate, funcționând ca receptor auxiliar pentru TGF- β și fiind direct implicată în procesul angiogenezei tumorale. Un aspect remarcabil este că supraexpresia CD105 a fost observată încă din leziunile seroase intraepiteliale tubare (STIC), precursori ai HGSOc, sugerând că acest marker joacă un rol timpuriu în inițierea transformării neoplazice. În tumorile invazive, CD105 este asociat cu un fenotip extrem de agresiv: studiile au arătat că supraexpresia CD105 facilitează metastazarea (inclusiv diseminarea peritoneală) și este corelată cu invazivitate crescută. Din punct de vedere mecanic, prezența CD105 contribuie la remodelarea celulelor tumorale prin promovarea tranziției epitelio-mezenchimale (EMT) – de exemplu, s-a observat că endoglina inhibă expresia genei supresoare NDRG1, ceea ce duce la sporirea mobilității și plasticității celulelor maligne. Astfel, CD105 nu doar reflectă gradul de neoangiogeneză intratumorală, dar participă activ la modificările biologice ce cresc agresivitatea tumorii. Prin urmare, CD105 poate fi considerat atât un indicator al angiogenezei intense, cât și un marker de agresivitate tumorală, fiind propus drept o țintă terapeutică promițătoare în HGSOc.

CD31 (cunoscut și ca PECAM-1) este o moleculă de adeziune celulară, exprimată în principal pe suprafața celulelor endoteliale vasculare, larg utilizată în practica histopatologică pentru cuantificarea densității microvasculare tumorale. În cazul carcinomului ovarian, expresia crescută a CD31 indică un TME bogat în vase de neoformație, un proces esențial care susține creșterea rapidă a tumorii și facilitează diseminarea acesteia în cavitatea peritoneală. Studii recente au arătat că o densitate microvasculară tumorală ridicată (evidențiată prin niveluri mari de CD31) se asociază cu invazie accentuată, metastaze mai numeroase și o scădere a răspunsului la tratamentele convenționale. Mai mult, evaluarea concomitentă a CD31 cu alți factori moleculari, precum proteina supresoare p53, a evidențiat că supraexpresia CD31 corelată cu mutații p53 se asociază cu supraviețuire semnificativ redusă la pacienți, sugerând că interacțiunea dintre angiogeneză și alterările genomice majore contribuie la un fenotip tumoral deosebit de agresiv. Așadar, CD31 se dovedește a fi un marker endotelial cu dublă semnificație: pe de o parte, indică gradul angiogenezei intratumorale și, pe de altă parte, servește ca indicator

de prognostic negativ, pacientele cu tumori hipervascularizate având evoluții clinice mai nefavorabile.

Toate aceste date argumentează necesitatea unei interpretări integrate a expresiei markerilor imunologici (PD-L1, PD-L2, CD4, CD8) și a celor stromali (CD44, CD105, CD31) în contextul HGSOc. De exemplu, un profil tumoral PD-L1-pozitiv însoțit de un infiltrat limfocitar CD8+ abundent are o semnificație prognostică și terapeutică diferită de același PD-L1 exprimat în absența infiltratului imun, prima situație fiind asociată cu un răspuns imun antitumoral activ dar controlat de mecanisme de checkpoint, iar cea din urmă indicând o evaziune imună intrinsecă a tumorii. Similar, asocierea markerilor angiogenici (precum CD105 și CD31) cu expresia punctelor de control imun (PD-L1, PD-L2) poate contura semnături moleculare utile în predicția răspunsului la terapiile combinate – de pildă, la combinații de imunoterapie și tratament antiangiogenic, direcție tot mai explorată în studiile clinice.

Pentru oncologia ginecologică, aceste constatări implică o schimbare de paradigmă: în locul abordării terapeutice uniform aplicate tuturor pacientelor cu HGSOc, se conturează posibilitatea personalizării tratamentului pe baza profilului TME al fiecărei tumori. Astfel, viitoarele trialuri clinice în cancerul ovarian ar putea include panouri extinse de biomarkeri de microambient (imuni și stromali) pentru stratificarea pacientelor, trecând de la modelul simplist bazat exclusiv pe statusul PD-L1 la o abordare multimarker integrată, care să anticipeze mai fidel răspunsul la terapii. De asemenea, din perspectivă practică, se subliniază necesitatea standardizării metodelor de evaluare imunohistochimică a acestor markeri (de exemplu, unificarea criteriilor de pozitivitate pentru PD-L1/PD-L2) și a derulării de studii clinice prospective ce incorporează analiza TME, pentru a valida robust utilitatea prognostică și predictivă a profilului TME în managementul cancerelor ginecologice.

În concluzie, rezultatele obținute în etapa 2025 subliniază că expresia combinată a markerilor imunologici (PD-L1, PD-L2, CD4, CD8) și stromali (CD44, CD105, CD31) joacă un rol esențial în definirea comportamentului biologic al carcinomului seros ovarian de grad înalt și în anticiparea răspunsului terapeutic la aceste paciente. Coexpresia PD-L1 cu markerul stem celular CD44 indică o interacțiune între fenotipul tumoral stem-like și mecanismele de evaziune imună, asociată cu un prognostic defavorabil și posibilă rezistență la terapiile convenționale. În același timp, prezența unui infiltrat abundent de limfocite T CD8+ în contextul expresiei PD-L1 sugerează un răspuns imun antitumoral funcțional, cu potențial de beneficiu din imunoterapie, dacă este administrată adecvat. Markerii stromali precum CD105 și CD31 reflectă intensitatea angiogenezei și densitatea microvasculară, fiind corelați cu invazivitatea tumorii și riscul de metastazare, deci cu un prognostic mai rezervat. Interpretarea integrată a tuturor acestor factori, în tandem cu caracterizarea detaliată a microambientului tumoral prin tehnologii de ultimă generație, poate permite o stratificare mult mai precisă a pacientelor și personalizarea eficientă a tratamentului. Astfel, abordarea multimodală care combină imunoterapia cu terapii antiangiogenice și tratamente țintite molecular se conturează ca o direcție strategică promițătoare în managementul HGSOc, având potențialul de a îmbunătăți semnificativ prognosticul acestei malignități agresive.

Datele analizate justifică extinderea cercetării în anul 2026 către un studiu translational, analizând expresia markerilor PD-L1, PD-L2, CD4, CD8, CD44, CD105 și CD31 pe cohorte de paciente cu HGSOc din practica clinică (prin imunohistochimie și eventual corelare cu date de secvențiere), pentru a confirma în mod prospectiv corelațiile acestora cu prognosticul și răspunsul la tratament. O astfel de validare pe loturi locale va testa reproducibilitatea

concluziilor și va ține cont de necesitatea standardizării metodelor de evaluare a markerilor (scoruri IHC, praguri etc.). Rezultatele ar putea consolida utilizarea acestor biomarkeri în ghidurile clinice de stratificare a pacientelor.

Pentru anul 2026 ne propunem dezvoltarea unui algoritm integrativ de stratificare – elaborarea unui model predictiv care să integreze datele morfologice, imunohistochimice și moleculare ale tumorilor, pentru a realiza o stratificare precisă a pacientelor și a ghida deciziile terapeutice personalizate. Ne propunem extinderea panelului de markeri imunologici (prin includerea PD-L2). Integrarea ambilor liganzi în algoritmi de decizie terapeutică ar putea permite o stratificare mai exactă a pacientelor eligibile pentru imunoterapie și ar putea informa selecția combinată a terapiilor țintite pe axa PD-1. Această abordare multimarker este de așteptat să depășească limitările modelului actual bazat pe un singur marker (PD-L1), oferind o imagine mai completă a statusului imunitar tumoral.

Prin implementarea acestor recomandări în etapa următoare, proiectul de cercetare va aprofunda caracterizarea TME în HGSOc și va facilita translația cercetărilor științifice către aplicații clinice, având ca scop final îmbunătățirea managementului și prognosticului pacientelor cu această patologie severă.

- 6. Diseminarea rezultatelor** obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu) și în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor).

În conformitate cu Planul de realizare a proiectului pentru anul 2025 a fost publicat un articol de tip reviu literar asupra temei abordate în revistă recenzată națională, categoria B.

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

Rezultatele obținute contribuie semnificativ la consolidarea bazei științifice privind rolul microambientului tumoral în carcinomul ovarian seros de grad înalt, prin corelarea expresiei markerilor imunohistochimici cu fenotipul tumoral și prognosticul clinic. Studiul a evidențiat importanța integrării markerilor imunologici (PD-L1, PD-L2, CD4, CD8) și stromali (CD44, CD105, CD31) în strategii de stratificare moleculară, ceea ce deschide perspective pentru dezvoltarea de terapii personalizate. Publicarea rezultatelor analizei literaturii într-o revistă științifică recenzată sporește vizibilitatea proiectului și încurajează colaborări transdisciplinare și interinstituționale. Din perspectivă socială, proiectul sprijină inițiativele de personalizare a tratamentului oncologic, ceea ce poate duce la creșterea supraviețuirii și calității vieții pacientelor cu HGSOc.

- 8. Colaborare la nivel național** în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

Implementarea proiectului a beneficiat de o colaborare funcțională între Catedra de Histologie, Citologie și Embriologie și Laboratorul de Morfologie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. În cadrul activităților de colectare a probelor histopatologice și de aplicare a tehnicilor imunohistochimice, s-a colaborat activ cu Departamentul de Anatomie Patologică al IMSP Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” și Departamentul de Anatomie Patologică al IMSP Institutul Oncologic. De asemenea, au fost realizate consultări metodologice cu specialiști din Institutul Oncologic, în scopul uniformizării protocoalelor și creșterii reproductibilității rezultatelor.

- 9. Colaborare la nivel internațional** în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

Deși nu s-au încheiat parteneriate oficiale în anul 2025, au fost inițiate contacte cu cercetători din cadrul Centrului de Cercetări Biomedicale, Riga, Letonia – Dace Pjanova, Ph;

Ramona Petrovska, Ph – în vederea explorării unor oportunități comune de cercetare privind microscopia confocală și dezvoltarea ideii de studiu în cercetarea tumorilor ovariene. Păstrăm conlucrarea în cadrul parteneriatului cu Centrul de cercetare în angiogeneză sub conducerea profesorului universitar Marius Raica, UMF "Victor Babeș", Timișoara, România.

10. Dificultățile în realizarea proiectului de natură financiară, organizatorică, legate de resursele umane etc. (obligatoriu).

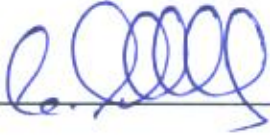
Implementarea proiectului a fost afectată de întârzieri de ordin administrativ și logistic, generate de semnarea tardivă a contractului de finanțare, care a avut loc abia la data de 13 august 2025. Această întârziere a limitat timpul efectiv disponibil pentru realizarea activităților planificate, în special a celor care necesitau proceduri de achiziții a unor reactivi specifici (anticorpi de înaltă specificitate și consumabile pentru imunohistochimie avansată), validări tehnice și obținerea unor avize instituționale.

Totodată, trebuie menționată lipsa unei instruiți oficiale sau a unor sesiuni de informare metodologică din partea ANCD și/sau USMF "Nicolae Testemițanu" adresate coordonatorilor de proiecte câștigătoare, aspect care a îngreunat în mod semnificativ înțelegerea și aplicarea unitară a cerințelor administrative și financiare. În lipsa acestor clarificări, echipa de proiect a fost nevoită să navigheze procesul de implementare prin consultări repetate și solicitări punctuale de informații, ceea ce a consumat timp și a crescut riscul de interpretare neuniformă a prevederilor contractuale.

De asemenea, s-a constatat o fluctuație temporară a unui membru a echipei (cercetător științific stagiar Pinzaru Valeria), care a necesitat redistribuirea sarcinilor. Nu au fost întâmpinate obstacole financiare majore, însă calendarul de livrare a materialelor a afectat parțial ritmul desfășurării optimizării tehnicilor de imunohistochimie și biologie moleculară pentru analiza markerilor selectați. Problemele au fost soluționate prin ajustarea planului de lucru și utilizarea etapizată a resurselor disponibile.

11. Recomandări, propuneri (opțional).

Se recomandă extinderea panelului de markeri imunologici incluși în proiect, prin integrarea PD-L2 în cercetarea dată. Se propune validarea rezultatelor în contexte clinice locale prin colaborare cu laboratoare de anatomie patologică din sistemul public. De asemenea, este oportună elaborarea unui algoritm integrativ de stratificare moleculară a pacienților, cu aplicabilitate practică în ghidarea deciziilor terapeutice. Se susține participarea activă a echipei la rețele științifice internaționale și inițierea unor proiecte colaborative în cadrul programelor internaționale.

Conducătorul de proiect  / Șaptefrați Lilian
Data: 1.12.2025
LS

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2025 în cadrul proiectului**

“Statutul molecular al micromediului tumoral în carcinomul ovarian seros”

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

1. MARIȚOI, T., PÎNZARU, V., DAVID, V., FOCA, E., TRIPAC, I., ȘAPTEFRAȚI, L.
Microambientul tumoral ca determinant biologic în carcinomul seros ovarian de grad înalt: expresia markerilor imunohistochimici. În: *Arta Medica*. 2025, nr. 4 (97), p. 47-54.
P-ISSN 1810-1852, E-ISSN 1810-1879.

<https://artamedica.md/index.php/artamedica/issue/view/37/37>

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

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

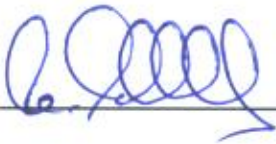
10. Lucrări științifico-metodice și didactice

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

11. Recomandări, propuneri.

Conducătorul de proiect  / Șaptefrați Lilian

Data: 1.12.2025

LȘ



Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2025

Cifra proiectului: 25.80012.8007.01SE

Denumirea Proiectului: Statutul molecular al micromediului tumoral în carcinomul ovarian seros

În cadrul etapei 2025, proiectul a vizat investigarea profilului molecular și imunohistochimic al microambientului tumoral (TME) în carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSOC), o formă malignă agresivă cu impact major în oncologia ginecologică. Activitățile desfășurate au inclus analiza aprofundată a literaturii de specialitate (2010–2025), selecția markerilor moleculari relevanți și evaluarea expresiei acestora în contextul progresiei tumorale. A fost documentată expresia markerilor PD-L1, PD-L2, CD4, CD8, CD44, CD105 și CD31, urmărindu-se corelațiile acestora cu fenotipul tumoral, infiltrația imună, angieneză și potențialul metastatic.

A fost realizată documentarea a 40 de articole științifice, iar datele extrase au fost integrate într-o sinteză bioinformatică axată pe interacțiunile celulă–microambient. Activitatea de cercetare a inclus colectarea a 55 probe histopatologice, achiziția reactivilor și organizarea logistică a fluxului de lucru pentru analizele imunohistochimice. A fost publicat un articol științific de tip reviu în revista *Arta Medica* (categoria B), reflectând principalele direcții conceptuale și metodologice abordate.

Rezultatele obținute demonstrează că profilul imunologic și stromal al TME în HGSOC poate constitui o bază solidă pentru stratificarea pacienților și ghidarea terapiilor personalizate. Concluziile etapei susțin extinderea cercetării în direcția validării clinice a markerilor și dezvoltarea unor algoritmi predictivi integrați. Proiectul contribuie la fundamentarea științifică a medicinei personalizate în oncologia ginecologică, cu potențial impact clinic și socio-economic major.

În ciuda limitărilor temporale, echipa de proiect a reușit să respecte obiectivele propuse și să asigure livrabilele prevăzute în planul anual. S-a remarcat o mobilizare eficientă a resurselor logistice și umane, adaptată în mod operativ la calendarul restrictiv. Echipa și-a impus o abordare autodidactă în interpretarea cerințelor administrative și tehnice. Acest context a consolidat capacitatea de gestionare autonomă a proiectului și a generat o bună practică internă de organizare a documentației și comunicare cu partenerii instituționali. Dincolo de aspectele științifice, proiectul a contribuit la dezvoltarea competențelor de management al cercetării într-un cadru instituțional național.

Conducătorul de proiect _____ / Șaptefrați Lilian

Data: 1.12.2025

LȘ



Summary of the Project's Activities and Achieved Results in 2025

Project Code: 25.80012.8007.01SE

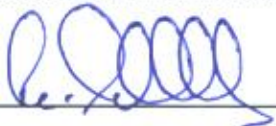
Project Title: Molecular Status of the Tumor Microenvironment in Serous Ovarian Carcinoma

In the 2025 stage, the project focused on investigating the molecular and immunohistochemical profile of the tumor microenvironment (TME) in high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC), an aggressive malignant form with major impact in gynecologic oncology. The activities carried out included an in-depth analysis of the specialized literature (2010–2025), the selection of relevant molecular markers, and the evaluation of their expression in the context of tumor progression. The expression of the markers PD-L1, PD-L2, CD4, CD8, CD44, CD105, and CD31 was documented, with correlations being pursued in relation to tumor phenotype, immune infiltration, angiogenesis, and metastatic potential.

A total of 40 scientific articles were reviewed, and the extracted data were integrated into a bioinformatic synthesis focused on cell–microenvironment interactions. The research activity included the collection of 55 histopathological samples, the acquisition of reagents, and the logistical organization of the workflow for immunohistochemical analyses. A scientific review article was published in *Arta Medica* (Category B), reflecting the main conceptual and methodological directions addressed.

The results demonstrate that the immunological and stromal profile of the TME in HGSOC may serve as a solid foundation for patient stratification and the guidance of personalized therapies. The conclusions of this stage support the expansion of research towards the clinical validation of markers and the development of integrated predictive algorithms. The project contributes to the scientific grounding of personalized medicine in gynecologic oncology, with major potential clinical and socio-economic impact.

Despite temporal limitations, the project team succeeded in meeting the proposed objectives and ensuring the deliverables outlined in the annual plan. An efficient mobilization of logistical and human resources was observed, adapted in an operative manner to the restrictive schedule. The team adopted a self-directed approach in interpreting administrative and technical requirements. This context strengthened the project's autonomous management capacity and generated good internal practices for documentation organization and communication with institutional partners. Beyond the scientific aspects, the project contributed to the development of research management competencies within a national institutional framework.

Principal Investigator  / Lilian Șaptefrați

Date: 1 December 2025

LȘ



Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2025
Cifrul proiectului: 25.80012.8007.01SE

Cheltuieli, lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Servicii de cercetări științifice	222930	148800		148800
Servicii neatribuite altor aliniate	222999	25708		25708
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	125492		125492
Total		300 000		300 000

Prim-prorector IP USMF „Nicolae Testemițanu Cernetchi Olga

Economist șef

Lupașco Svetlana

Conducătorul de proiect

Șaptefrați Lilian

Data:

LȘ



Componenta echipei conform contractului de finanțare 2025

Cifra proiectului 25.80012.8007.01SE

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2025						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă sau nr. de ore conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Șaptefrați Lilian	1969	Dr. Hab.	22	01,08,2025	31,12,2025
2.	David Valeriu	1973	Dr.	25	01,08,2025	31,12,2025
3.	Marițoi Tatiana	1986		14	01,08,2025	31,12,2025
4.	Pinzaru Valeria	1998		14	01,08,2025	31,12,2025
5.	Caprari Vadim	1979		15	01,08,2025	31,12,2025
6.						
7.						

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2025					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă sau nr. de ore conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Prim-prorector IP USMF „Nicolae Testemițanu Cernețchi Olga

Economist șef

Lupașco Svetlana

Conducătorul de proiect

Șaptefrați Lilian

Data: 13.12.2025

LȘ

