

APROBAT
Agentia Națională pentru Cercetare și
Dezvoltare

Director general **Vadim Iațhevici**

(semnătură)
"28" decembrie 2023



RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL etapa 2023
privind executarea proiectului de cercetări științifice
Program de postdoctorat (2023-2024)

Proiectul **Opțiuni contemporane clinico-diagnostice, manageriale și de tratament**
ale leucemiei mieloide cronice

Cifrul proiectului **23.00208.8007.03/PD I**

Prioritatea Strategică **Sănătate**

Specialitatea **321.10 – Hematologie și hemotransfuzie**

Rectorul USMF „N. Testemițanu”,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
membru corespondent al AȘM

Emil Ceban


(semnătura)

Președintele Consiliul Științific,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM

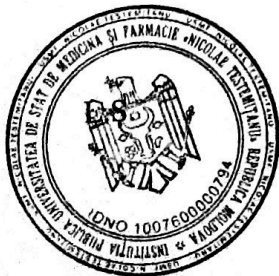
Stanislav Groppa


(semnătura)

Conducătorul proiectului (postdoctorand),
conferențiar universitar Disciplina de hematologie

Vasile Musteață


(semnătura)



Chișinău 2023



Nr. 545

102
156
143

1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului în anul 2023

Scopul proiectului:

Studierea particularităților epidemiologice și clinico-diagnostice ale leucemiei mieloide cronice, perfecționarea opțiunilor manageriale și de tratament .

Obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului:

1. Monitorizarea evoluției LMC și a răspunsului clinic-hematologic, citogenetic și molecular la tratament la pacienții înrolați în studiu.
2. Evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra evoluției clinico-hematologice și rezultatelor tratamentului LMC.
3. Analiza eficacității terapiei de mentenanță cu inhibitorii tirozinkinazelor în LMC.
4. Completarea bazei de date prin introducerea informației numerice și calitative noi.
5. Diseminarea și publicarea rezultatelor cercetării în cadrul proiectului.

2. Etapele în anul 2023

1. Completarea bazei de date prin introducerea informației numerice și descriptive, reieșind din rezultatele monitorizării clinico-paraclinice a evoluției leucemiei mieloide cronice (LMC) și a răspunsului la tratament.
2. Completarea bazei de referințe bibliografice / revistei literaturii la tema tezei de doctor habilitat.
3. Evaluarea opțiunilor de management al pacienților cu răspunsul molecular profund.
4. Diseminarea rezultatelor cercetării prin publicarea sub formă de abstracte, articole, capitole în cărți.

2.103
154
144

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor

1. Examenul clinic al pacienților supravegheați conform protocolului unic aprobat în IMSP Institutul Oncologic și Disciplina de hematologie.
2. Efectuarea dinamică a hemoleucogramei și analizei biochimice a sângelui.
3. Evaluarea dinamică a rezultatelor examenului citogenetic (cariotipare, FISH) și efectuarea analizei PCR în regimul timpului real de determinare cantitativă a transcriptelor p210 și p190 a genei himerice de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine.
4. Analiza mutațiilor cromozomiale (deleții, translocații, cromozom suplimentar) prin investigațiile citogenetice.
5. Detecția mutațiilor în gena de fuziune BCR/ABL1 (c.944C>T/p.T3151, etc.) prin metoda PCR în regimul timpului real.
6. Determinarea dinamică a indicatorilor clinico-hematologici și monitorizarea răspunsului molecular la tratament cu inhibitorii tirozinkinazei la pacienții cu COVID-19.
7. Determinarea dinamică a indicatorilor clinico-hematologici și monitorizarea răspunsului molecular la pacienții pe fundal de discontinuarea tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei.
8. Participarea la evenimentele științifice, seminare și atelierele de lucru aferente proiectului de cercetare: Congresul EHA (European Hematology Association) 2023, Săptămâna medicală balcanică 2023, ediția a XXXVII-A, RSU Research Week 2023.
9. Publicarea a 2 articole în reviste cu impact.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor

1. S-au efectuat examinările clinice la toți pacienții din lotul prospectiv, înrolați în studiu și supravegheați conform protocolului unic aprobat în IMSP Institutul Oncologic și Disciplina de hematologie.
2. S-a efectuat în dinamică hemoleucograma și analiza biochimică a sângelui (după caz) la pacienții din lotul prospectiv, înrolați în studiu și supravegheați conform protocolului unic aprobat în IMSP Institutul Oncologic și Disciplina de hematologie.
3. Au fost evaluate în dinamică rezultatele examenului citogenetic (cariotipare, FISH) și efectuată analiza PCR în regimul timpului real de determinare cantitativă a transcriptelor p210 și p190 a genei himerice de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine pentru evaluarea răspunsului molecular-genetic la tratament.
4. Au fost evaluate analizele mutațiilor cromozomiale (deleții, translocații, cromozom suplimentar) la pacienții investigați citogenetic.
5. Sunt detectate mutațiile în gena de fuziune BCR/ABL1 (c.944C>T/p.T3151, etc.) la 9 pacienți cu LMC prin metoda PCR în regimul timpului real.
6. Au fost determinate și evaluate în dinamică indicatorii clinico-hematologici și monitorizat răspunsul molecular la tratament cu inhibitorii tirozinkinazei la pacienții în perioada post-COVID-19.

3-104
158
745

7. Au fost determinate și evaluate în dinamică indicatorii clinico-hematologici și monitorizat răspunsul molecular la tratament la pacienții din grupul cu discontinuarea tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei.

8. Am participat la Congresul EHA (European Hematology Association) 2023, Simpozionul anual ELN (EuropeanLeukemiaNet), a XXIX-a Conferința Națională SRH (Societatea Română de Hematologie).

9. Sunt publicate 3 articole în reviste cu impact și un capitol în monografie.

5. Rezultatele obținute

Monitorizarea evoluției LMC și a răspunsului la tratament prin efectuarea dinamică a examenului clinic, hemoleucogramei, analizei biochimice a sângelui la LDH au permis de a constatat menținerea remisiunii hematologice la peste 95% de pacienți repondenți pe fundal de tratament cu ITK.

Efectuarea testului real-time PCR de determinare cantitativă a transcriptelor p210 și p190 a genei de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine a permis de a constata stabilitatea răspunsului molecular la tratament la peste 90% de pacienții respondenți, precum și recidiva în unele cazuri pe fundal de tratament cu ITK.

Recidivele moleculare și hematologice au fost constatate în cazurile puțin numeroase.

Studierea referințelor bibliografice la tema proiectului tezei de doctor habilitat a permis de a se familiariza și a alinia cercetările la trendurile contemporan în diagnostic și tratament al LMC.

Publicarea articolului în revista cu impact *Archives of the Balkan Medical Union*, 2023, volume 58.

Publicarea a 2 articole în revista cu impact *International Journal of Clinical Medicine*, 2023, vol. 14.

Publicarea capitolului în monografie *Current Progress in Medicine and Medical Research. Vol. 1*. BP International, 2023.

6. Publicațiile la tema tezei de DH

1. MUSTEATA, V. Epidemiological Landscape of Hematological Malignancies: Global Trends and Health Estimations. In: *Rafik Karaman. Current Progress in Medicine and Medical Research. Vol. 1*. BP International, 2023, pp. 149-168. ISBN 978-81-19315-87-1 (Print).
2. MUSTEATA, V. Epidemiological and Disease Burden Profiles of Leukemias and Malignant Lymphomas: Overview and Trends in the Republic of Moldova and Worldwide. In: *International Journal of Clinical Medicine*. 2023, nr. 2 (14). DOI: 10.4236/ijcm.2023.142006
3. MUSTEATA, V. Personalized Management of Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Ovarian Apoplexy and Review of Health Emergency Cases. In: *International Journal of Clinical Medicine*. 2023, nr. 2 (14). DOI: 10.4236/ijcm.2023.144016

4105
159
146

4. MUSTEATA, V. Treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2023, nr.1 (58), 48-54. ISSN 2558-815X.
5. MUSTEATA, V. Insights into relapsed and refractory chronic myeloid leukemia: molecular-genetic, biochemical and prognosis patterns. In: *HemaSphere*. 2023, 7 (S3), p. 3784-3785. ISSN: 2572-9241.

7. Diseminarea rezultatelor proiectului

MUSTEAȚĂ, V. Healthcare milestones: treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response. *Săptămâna medicală balcanică*, ediția a XXXVII-A, Chișinău, Republica Moldova, 7-9 iunie 2023. *Comunicare orală*.

MUSTEATA, V. Insights into relapsed and refractory chronic myeloid leukemia: molecular-genetic, biochemical and prognosis patterns. *Congress of the European Hematology Association 2023*, Frankfurt, Germany, 8-11 June 2023. *Rezumat*.

MUSTEATA, V. CML and Resistance. *Physician Education CE&CA Meeting. 3rd of 2023 Hematologist Session*, 28 October 2023. *Comunicare orală*.

MUSTEATA, V. Upgraded management of chronic myeloid leukemia. *RSU Research Week 2023*, Riga, Latvia, 27-31 March 2023. *Poster*.

8. Concluzii în limba română și engleză

Acțiunile planificate în cadrul proiectului de cercetare pentru anul 2023 sunt realizate la 100%. Efectuarea sistematică a hemoleucogramei și analizei real-time PCR permite diagnosticarea precoce a recidivelor și transformării LMC în fazele avansate. Detectarea precoce a recidivelor, fazei de accelerare și acute permite ajustarea operativă și eficientizarea tratamentului targetat. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a transcriptelor p210 și p190 a genei himerice de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine detectează variațiile acesteea (0-100% IS), ce este necesar pentru evaluarea răspunsului molecular la tratament cu inhibitori ai tirozinkinazei. Detectia mutațiilor (c.944C>T/p.T3151 ș.a.) în gena ABL1 prin metoda PCR contribuie la depistarea precoce a pacienților cu LMC refractară la prima generație de inhibitori ai tirozinkinazei. Efectuarea sistematică a analizei biochimice a sângelui venos la lactatdehidrogenază permite diagnosticarea precoce a recidivelor și transformării LMC în fazele avansate. Prin identificarea răspunsului molecular (complet, profund, optim) pot fi determinate și evaluate opțiunile de terapie targetată cu randament mai înalt, ce optimizează cost-eficiența tratamentului, minimalizează povara globală a bolii și majorează considerabil calitatea vieții și supraviețuirea generală a bolnavilor. Discontinuarea tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei poate fi recomandată ca opțiune de management la pacienții cu fază cronică a LMC, răspunsurile moleculare complete și ratele inițiale scăzute de expresie a transcriptelor BCR-ABL p210 și p190. Pacienții cu LMC cu recidive moleculare minore pot obține al 2-lea răspuns molecular complet după reînceperea terapiei cu ITK cu o doză crescută sau generație mai nouă. Rezultatele preliminare ale cercetărilor au tangențe cu obiectivele Programului Național

5/100
100
242

de Control al Cancerului și Strategia Națională de Sănătate 2030, ce are drept scop dezvoltarea pe termen lung a sistemului de sănătate, în conformitate cu Obiectivele de Dezvoltare Durabilă 2030

The actions planned in the framework of the research project for the year 2023 are realized at 100%. The systematic fulfilment of the blood count and RT-PCR allows early diagnosis of relapses and transformation of CML in the advanced stages. Early detection of relapses, acceleration and acute phases contributes to the operative adjustment and efficiency increase of targeted treatment. Real-time PCR analysis for the quantitative determination of p210 and p190 transcripts of the chimeric BCR-ABL fusion gene in blood cells detects its variations (0–100% IS), necessary for the evaluation of the molecular response to treatment with tyrosine kinase inhibitors. The detection of mutations (c.944C>T/p.T3151 etc.) in the ABL1 gene by the PCR method contributes to the early detection of CML patients refractory to the first generation of tyrosine kinase inhibitors. The systematic completion of biochemical analysis of venous blood for lactate dehydrogenase allows early diagnosis of relapses and transformation of CML in advanced stages. By identifying the molecular response (complete, deep, optimal), the targeted therapy options with higher yield can be determined and evaluated, which optimizes the cost-efficiency of the treatment, decreases global disease burden and significantly increases the life quality and the overall survival of the patients. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors may be recommended as a management option in patients with chronic phase of CML, complete molecular responses and low baseline expression rates of BCR-ABL p210 and p190 transcripts. CML patients with minor molecular relapses may achieve a 2nd complete molecular response after restarting therapy with tyrosine kinase inhibitors at the increased dose or newer generation. The preliminary results of the research have tangents with the objectives of the National Cancer Control Program and the National Health Strategy 2030, which aims at the long-term development of the health system, in accordance with the Sustainable Development Goals 2030.

Conducătorul proiectului

Vasile Musteață



(semnătura)

6/10/23
16/10/23
19/10/23



MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: 022 205 106; e-mail: consiliul stiintific@usmf.md

EXTRAS DIN DECIZIE

06.12.2023

nr. 8/5d

┌ Cu privire la rapoartele științifice anuale ale proiectelor ┐
└ din cadrul Programului de postdoctorat, pentru anul 2023 ┘

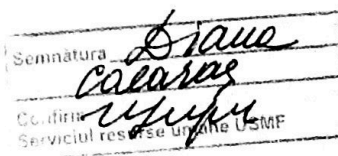
În conformitate cu prevederile Programului național în domeniile cercetării și inovării pentru anii 2020-2023, aprobat prin HG nr.381/2019, Regulamentului de organizare și desfășurare a programelor de postdoctorat, aprobat prin HG nr.499/2018, Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării, precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale de implementare ale proiectelor din cadrul programelor de postdoctorat, Consiliul științific

A DECIS:

1. A lua act de informația prezentată.
2. A aviza pozitiv raportul științific al proiectului „*Opțiuni contemporane clinico-diagnostice, manageriale și de tratament ale leucemiei mieloide cronice*”, cifrul 23.00208.8007.03/PD1, din cadrul Programului de postdoctorat, pentru anul 2023, responsabil de proiect dl Musteață Vasile, dr. șt. med., conf. univ.
3. A prezenta raportul științific al proiectului „*Opțiuni contemporane clinico-diagnostice, manageriale și de tratament ale leucemiei mieloide cronice*”, cifrul 23.00208.8007.03/PD1, din cadrul Programului de postdoctorat, pentru anul 2023, responsabil de proiect dl Musteață Vasile, dr. șt. med., conf. univ., Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf.univ.

Diana Calaraș



108
162
149

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 parte integrantă a contractului de finanțare nr. 03PDI din data 03 ianuarie 2023

Denumirea codurilor economice	Codul economic	Aprobat (mii lei)	Precizat (mii lei)	Executat ANCD (mii lei)	Executat organizație (mii lei)	Efectiv (mii lei)
Deplasări de serviciu peste hotare	222720	12.6	12.6			
Servicii editoriale	222910	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8
Servicii neatribuite altor materiale	222999	12.0	12.0	11.1	11.1	11.1
Bursele pentru studenții autohtoni	281211	118.8	118.8	118.8	118.8	118.8
Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii	281900	5.6	5.6			
Total		150.0	150.0	130.7	130.7	130.7

Economist șef Lupașco Svetlana *S. Lupașco*
(numele, prenumele, semnătura)

Postdoctorandul Musteață Vasile *V. Musteață*
(numele, prenumele, semnătura)

Data: 31.01.2024



A recepționat
Responsabil ANCD

S. B. B.