



Impactul tehnicilor moderne de imunohistochimie și biologie moleculară în diagnosticul, prognosticul și tratamentul cancerelor solide

Conf. univ. dr. Adela Nechifor-Boilă

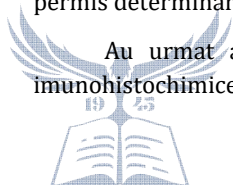
Rezumat

Această teză de abilitare este o sinteză a celor mai importante rezultate din activitatea mea științifică de cercetare post-doctorală. Totodată ea își propune să dezvăluie și direcțiile viitoare de cercetare și planurile de dezvoltare a carierei. Subcapitolele din teză sunt structurate în raport cu temele mari de cercetare abordate de-a lungul activității mele. Acestea s-au concretizat treptat în publicarea de articole științifice care au marcat dezvoltarea mea profesională. La acest moment sunt autor principal a 14 articole științifice publicate în reviste cotate ISI cu factor de impact (dintre care 11 prim-autor) și co-autor la 12. Rezultatele publicate au avut răsunet, ducând la apariția unui număr de 182 citări în fluxul ISI Web of Knowledge (Indice Hirsh 8). Factorul de impact cumulat în calitate de autor principal (FCiAP) este de 24.635.

După finalizarea tezei de doctorat (2012), activitatea mea de cercetare s-a axat într-o primă etapă pe patologia glandei tiroide. Astfel, am continuat ipotezele și temele de cercetare care au stat la baza tezei mele de doctorat, și anume identificarea unor markeri imunohistochimici care să ne ajute în diagnosticul histopatologic al carcinoamelor tiroidiene. Patologia tiroidiană a evoluat foarte mult în ultimele decenii. În mod special, clasificarea tumorilor tiroidiene cu origine în celula foliculară a suferit modificări majore, cu impact semnificativ asupra tratamentului și managementului unui număr foarte mare de pacienți. Introducerea NIFTP-ului („Neoplasm tiroidian non-invaziv cu arhitectură foliculară și cu modificări nucleare „papillary-like”) în anul 2016 a reprezentat o adevărată „schimbare de paradigmă” în patologia tiroidiană. Mai mult ca oricând se subliniază importanța biologiei moleculare și valoarea biomarkerilor care pot oferi informații legate de prognostic. De-a lungul celor 12 ani de la finalizarea tezei de doctorat, am abordat în lucrările mele toate aceste aspecte: de la criterii morfologice și markeri imunohistochimici utili în diagnosticul tumorilor tiroidiene, la impactul (noii) clasificări OMS 2017/TNM 2016 asupra diagnosticului anatomopatologic și a trendului epidemiologic evolutiv al tumorilor tiroidiene, continuând apoi cu profilul molecular al tumorilor tiroidiene, reclasificarea moleculară în subtipuri *BRAF*-like și respectiv *RAS*-like și determinarea valorii prognostice a mutației *BRAFV600E* în carcinoamele papilare tiroidiene.

Lucrând cu țesuturi fixate în formol și incluse în bloc de parafină (FFPE: formalin-fixed paraffin embedded tissues), prima provocare în realizarea studiilor de biologie moleculară pe tumorile tiroidiene a fost extracția de ADN din aceste țesuturi. ADN-ul extras trebuia să fie corespunzător din punct de vedere cantitativ și calitativ, astfel încât să poată fi utilizat cu succes în tehnicile de amplificare genetică. Cu sprijinul și sub cald îndrumare a doamnei profesor Angela Borda (șefa Disciplinei de Histologie), am achiziționat toată aparatura și consumabilele necesare realizării tehnicii în laboratorul nostru (Laboratorul de Histologie, UMFST Târgu-Mureș). Punerea la punct a tehnicii de extracție de ADN din țesuturi FFPE a reprezentat punctul de plecare pentru mai multe proiecte de cercetare. Am realizat atât studii care s-au axat pe aspectele tehnice, cum ar fi dificultățile punerii la punct a extracției de ADN din țesuturi FFPE sau influența factorilor pre-analitici în obținerea unui ADN adecvat din țesuturi FFPE, dar și studii în care utilizarea acestei tehnici a permis determinarea profilului molecular pentru diferite tipuri de tumori.

Au urmat apoi lucrările de cercetare și proiectele având ca temă validarea testării expresiei imunohistochimice (IHC) a PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) în carcinoamele uroteliale (CU).





Imunoterapia prin blocarea complexului PD-1/PD-L1 a revoluționat tratamentul diferitelor tipuri de cancer. Utilizarea imunoterapiei este însă limitată la pacienții cu tumori PD-L1 pozitive, expresia PD-L1 fiind evaluată prin IHC. În anul 2019 am demarat un proiect amplu, având ca scop studierea expresiei IHC a PD-L1 în CU, folosind diferite clone: QR1 (Quartett), 22C3 (Dako) și SP263 (Ventana). A fost un proiect multi-instituțional, realizat prin colaborarea în cadrul departamentelor de Urologie și Anatomie Patologică de la Spitalul Clinic Județean Mureș, România și respectiv Spitalul Lyon Sud, Centre Hospitalier Lyon Sud, Franța.

În perioada 2019-2022 mi-am continuat activitatea de cercetare într-o direcție nouă în calitate de membru într-un proiect coordonat de Prof. Dr. Giulio Alessandri (Universitatea din Brescia, Italia) privind rolul țesutului adipos microfragmentat (MFAT) ca și sistem de “drug delivery” (DD) pentru medicamentele chimioterapeutice în cazul unor proliferații tumorale de tip adenocarcinom de pancreas și glioblastom. Am fost implicată și am avut responsabilități în realizarea studiilor experimentale *in vivo* și *in vitro* desfășurate în universitatea noastră, folosind infrastructura de cercetare din Laboratorul de Medicină Regenerativă din Centrul de Cercetare Avansată Medico-Farmaceutică (CCAMF). Acest proiect s-a finalizat, o parte din rezultate au fost publicate, iar altele urmează să fie publicate.

Din aprilie 2021 am devenit coordonator al Laboratorului de Morfologie Normală și Patologică (MORFO) din CCAMF. Mi-am adus contribuția la organizarea și buna desfășurare a activității din acest laborator. Astfel, acest laborator este astăzi pe deplin funcțional, echipat cu infrastructură care permite realizarea tehnicilor histopatologice de bază, dar și realizarea de tehnici mai avansate de laborator (eg. IHC automată, microdisecție laser, etc). De asemenea, dispunem de personal calificat pentru realizarea părții tehnice a activității de cercetare. În continuare, îmi doresc să mă implic activ în promovarea și extinderea activității de cercetare din cadrul laboratorului.

Planurile de dezvoltare a carierei și direcțiile viitoare de cercetare vin ca o continuare firească a realizărilor profesionale și a activității științifice pe care le-am desfășurat până în acest moment. Direcțiile de cercetare pe care doresc să le abordez în viitor se conturează astfel:

- profilul molecular al tumorilor tiroidiene: completarea și continuarea studiilor privind impactul acestor date în managementul și prognosticul pacienților cu cancer tiroidian (mutațiile C228T și C250T ale genei *TERT*);
- validarea testării expresiei IHC a PD-L1 în diferite tumori solide;
- MFAT-ul și varianta sa devitalizată (D-MFAT): aplicații ale acestora ca și sisteme de DD în oncologie.

Prin intermediul acestor proiecte de cercetare îmi doresc consolidarea cunoștințelor și a expertizei câștigate în domeniile de referință, și, cel mai important, să aducem informații noi, cu impact clinic, care să se transpună în soluții și elemente de progres în diagnosticul, prognosticul și managementul pacientului oncologic.

