

**UNIVERSITATEA “TITU MAIORESCU”, BUCUREȘTI**



**TEZA DE ABILITARE**

**“APLICAȚIILE MEDICINEI TRANSLAȚIONALE  
ÎN AFECȚIUNILE  
HEPATO-BILIO- PANCREATICE”**

**REZUMAT**

**CSI, DR. SIMONA OLIMPIA DIMA**

**2017**

Sunt medic primar de chirurgie generală și cercetător științific gradul I (CSI) la Centrul de Boli Digestive și Transplant Hepatic din Institutul Clinic Fundeni, București, România.

Am obținut doctoratul în științe medicale în 2006 (numărul de ordin ministru 632 / 21.03.2007), cu teza intitulată “Modele experimentale de transplant de pancreas integral și transplant de insule pancreatice” la Universitatea Ovidius, Constanța.

Teza de abilitare intitulată “**Aplicațiile medicinei translaționale în afecțiunile hepato-bilio-pancreatice**” descrie, într-o manieră sintetică activitatea mea științifică, profesională și principalele direcții de cercetare abordate după susținerea tezei de doctorat. Potrivit legislației Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), teza de abilitare este structurată în trei secțiuni principale, precedată de un rezumat. Prima secțiune a tezei (B1) este organizată în capitole, corespunzătoare domeniului de cercetare abordat.

După susținerea tezei de doctorat, am participat la peste 20 de proiecte naționale și internaționale, în calitate de membru al echipei de cercetare și în 8 proiecte în calitate de director sau responsabil de proiect. Aceste proiecte mi-au permis desfășurarea unei activități de cercetare în domeniul cancerului hepatic, pancreatic, dar și în cel al terapiilor celulare în afecțiunile hepatice și pancreatice. Rezultatele cercetărilor desfășurate au fost publicate, împreună cu membrii proiectelor în reviste importante din domeniul medical. Am publicat 103 lucrări științifice în domeniul chirurgiei, oncologiei și transplantului de celule. Dintre acestea, 63 de lucrări sunt publicate în reviste indexate ISI Web of Science Core Collection (ISI) și 40 în reviste indexate în alte baze de date internaționale. În conformitate cu ISI Core Collection numărul de citări în reviste ISI este 782, iar indicele Hirsch este 13. Toate articolele publicate în reviste ISI Thomson-indexate sunt listate pe Researcher ID: B-8822-2017 (link: <http://www.researcherid.com/rid/B-8822-2017>). Sunt autor / coautor în șase capitole de tratate naționale și 3 internaționale, am deținut 2 brevete OSIM.

Prima arie de interes, cercetarea din cancerul pancreatic (PDAC) a fost axată pe identificarea de biomarkeri serici și tisulari de diagnostic, prognostic și recurență. Am fost membru în proiectul cu titlul “Studiul profilului expresiei genice și biomarkerilor corelat cu

parametrii clinicopatologici în cancerul de pancreas” (acronim: CEEEX 56). Prin acest proiect a fost generată una din cele mai mari baze de date de microarray în cancerul de pancreas rezecat. (GSE1547). Rezultatele acestui studiu au fost publicate în articolul cu titlul “Combined Gene Expression Analysis of Whole-Tissue and Microdissected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma identify Genes Specifically Overexpressed in Tumor Epithelia” în anul 2008 în revista Hepatogastroenterology. Acest articol a fost citat în reviste cu impact factor crescut în domeniul ”Medicină”: Nature Medicine (2011), Nature (2013), Cell (2012). Nature Communication (2017).

Această teză conține și rezultatele științifice ale proiectului PNCD II P024, “Studiul comparativ al mecanismelor moleculare implicate în pancreatita cronică și adenocarcinomul ductal pancreatic” (acronim: MOLPANC), pe care l-am coordonat în calitate de director. Studiile de microarray efectuate au permis compararea profilului expresiei genice în cancerul de pancreas față de pancreatita cronică și țesutul normal. De asemenea, tot în cadrul acestui proiect am analizat rolul inflamației în pancreatita cronică, dar și implicarea acesteia în carcinogeneză. În articolul publicat în 2012 în revista *Pancreas* am arătat că nivelurile sistemice ale TNF- $\alpha$  împreună cu cel al altor citokine, cum ar fi IL-6, IL-8, IL-10, s-au dovedit a fi semnificativ crescute la pacienții cu PDAC față de lotul control.

Sunt membru al echipei de cercetători care a contribuit la realizarea brevetului (depus la OSIM NR A/00927) “Metoda de stabilire a chemogramei personalizate utilizată în managementul pacientului cu cancer pancreatic”. Invenția va permite co-cultivarea în matricea 3D, sub forma de sferoizi a celulelor pancreatice din tumora pacientului împreună cu celule stromale (denumite PSC), în sisteme polimerice recreând astfel caracteristici reprezentative ale nișelor tumorale ale tumorilor *in vivo*. Cercetările raportate în acest brevet au fost obținute în cadrul proiectului “Rolul S100A4 și MAP4K4 în progresia adenocarcinomului pancreatic ductal” (acronim: S100MAP). Rezultatele obținute în proiectul S100MAP au fost publicate în revistele *Journal of Translational Medicine* în 2016, *Cancer Genomics Proteomics* 2015, *Pancreas* 2014, *Journal of Proteomics* 2017.

Capitolul următor descrie modul în care datele generate de cercetările echipei noastre au fost implicate în clasificarea moleculară a cancerului pancreatic. Date recente au arătat că PDAC este o boală care poate fi împărțită în subtipuri moleculare. Setul de date rezultat din studiile

noastre pe eşantioanele de tumori PDAC a fost inclus într-o analiză efectuată de Collisson și colab. și publicată în Nat Med în 2011, care a condus la definirea a trei subtipuri de cancer pancreatic.

O altă arie de interes în cercetările efectuate de mine este reprezentată de tumorile hepatice, incluzând: hepatocarcinomul, colangiocarcinomul. Echipa noastră a făcut parte dintr-o echipă multi-instituțională internațională care a fost implicată în studiul colangiocarcinomului. Astfel, echipele conduse de către profesorii Professor Teh Bin Tean de la National Cancer Centre Singapore și profesorul Irinel Popescu de la Institutul Clinic Fundeni au fost implicate în descifrarea moleculară a cholangiocarcinomului intra și extrahepatic. Am făcut parte din echipa de cercetători implicată în acest studiu finalizat cu publicarea datelor în revista [Nature Genetics](#) (2013; 45(12):1474-8).

Un alt capitol din secțiunea B1 se referă la studiile în care am evaluat potențialul terapiilor celulare în afecțiunile hepatice și pancreatice, atât la nivel preclinic cât și clinic. În cadrul proiectului CEEX 65 am investigat inducerea diferențierii hepatice a celulelor stem mezenchimale derivate din maduva hematogenă. S-a comparat eficiența în inducerea diferențierii a unor factori cu specificitate hepatocitară epidermal growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF), acidic fibroblast growth factor (FGFb), insulin, insulin-like growth factor și oncostatin M (OSM), Nicotinamide (NTA). Rezultatele au fost publicate în [Journal Translational Research](#) în anul 2009 și arată că HGF și NTA sunt cei mai puternici inductori ai diferențierii.

Secțiunea B.2 este dedicată prezentării planurilor de evoluție și dezvoltare a carierei, în plan științific și academic. Unul dintre proiectele majore în care sunt implicată în prezent, în calitate de coordonator științific este "Centrul De Excelență În Medicina Translațională" (CEMT), din Institutul Clinic Fundeni, finanțat prin programul POS CCE. Obiectivele proiectului CEMT sunt reprezentate de realizarea de cercetări translaționale cu aplicare clinică la pacienții cu afecțiuni hepato-bilio-pancreatice. În calitate de responsabil științific al centrului voi fi implicată în atragerea de noi proiecte de cercetare, consolidarea colaborărilor naționale și internaționale în medicina translațională, atragerea de noi cercetători în cadrul echipei, în special studenți doctoranzi și postdoctoranzi. Viitoarele direcții de cercetare sunt reprezentate de extensia cercetărilor mele anterioare. Astfel, mă voi concentra asupra transferului către aplicații clinice a datelor omice obținute din eşantioanele pacienților cu afecțiuni hepato-bilio-pancreatice, dar și în studiul relației tumoră primară - metastază. Consider că mediul științific excelent în care îmi

desfășor activitatea, dar și accesul la facilitățile de cercetare din "Centrul de Excelență În Medicina Translațională", sunt de o importanță majoră în coordonarea doctoranzilor.

În același timp, una dintre prioritățile mele este de a participa la programele de formare educațională și de a transmite cunoștințele pe care le am în rândul studenților, cercetătorilor și profesioniștilor din domeniul sănătății. Prin urmare, voi fi implicată în aplicații ale programelor educaționale din competițiile POCU 4.8 și 4.9.

A treia secțiune (B.3) a tezei este dedicată titlurilor de bibliografie asociate conținutului științific descris în primele două secțiuni.