

**STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE  
A INCDMI „CANTACUZINO” PE TERMEN MEDIU (2015-2020)**

<b>I. Misiune</b>	pag. 1
<b>II. Contextul actual</b>	pag. 1
<b>III. Viziune strategică</b>	pag. 1
<b>IV. Obiective strategice</b>	pag. 2
<b>V. Direcții de acțiune</b>	pag. 2
<b>VI. Obiective științifice/Axe prioritare</b>	pag. 4
<b>VII. Cooperare/Parteneriate strategice</b>	pag.12

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

### I. Misiune

Misiunea institutului, așa cum a fost definită de fondatorul său, Prof. Ioan Cantacuzino, este de a promova sănătatea publică, prin activități de cercetare-dezvoltare biomedicală și servicii, orientate spre cunoașterea, prevenirea și controlul bolilor cu etiologie microbiană.

### II. Contextul actual

Contextul actual determină pe de o parte, cerințele cărora activitatea de cercetare-dezvoltare-inovare (CDI) din INCDMI „Cantacuzino” trebuie să le facă față și, pe de altă parte, oportunitățile oferite pentru valorizarea pe plan economic-social a acestei activități.

Astfel, în documente programatice (Strategia „Europe 2020”, inițiativa „Uniunea Inovării”, noul program cadru Orizont 2020), Comisia Europeană (CE) adresează actorilor publici și privați invitația de a-și uni forțele la nivel european pentru a soluționa prin metode din domeniul cercetării și inovării *provocările societale* majore, între care sunt menționate „Sănătatea, schimbările demografice și bunăstarea”.

Pe plan național, a fost aprobată noua Strategie Națională de Cercetare, Dezvoltare și Inovare 2014-2020 (SN CDI 2020), document care „susține rolul strategic și poziția prioritară a cercetării ca motor de creștere a competitivității economice și urmărește conectarea la noile priorități ale științei și tehnologiei din Uniunea Europeană stabilite de strategia Europa 2020, dar și în principalul instrument de implementare – programul Orizont 2020” (HG 929/2014). În acest document sunt identificate zonele în care România poate avea contribuții semnificative și prin care poate beneficia de rezultatele științei și ale inovării în creșterea competitivității.

În acest context, rolul și poziția INCDMI „Cantacuzino” se raportează la prioritățile stabilite în această strategie, în special la bioeconomie, ca domeniu de specializare inteligentă și, în mod evident, cu preponderență la domeniul sănătate, ca prioritate cu relevanță publică.

În ultimii ani, problemele majore de funcționare la nivelul INCDMI „Cantacuzino” au determinat disfuncționalități în activitatea CDI, conducând la o diminuare considerabilă a resurselor umane, precum și la utilizarea defectuoasă a resurselor financiare și așa limitate. În consecință, contextul actual impune în primul rând o revigorare a activității CDI, condiționată însă de funcționarea instituțională normală.

### III. Viziune strategică

La orizontul anului 2020, INCDMI „Cantacuzino” își propune ca, prin rezultatele activității sale de cercetare-dezvoltare, să contribuie semnificativ la prevenirea și combaterea bolilor cu impact în sănătatea publică și la îmbunătățirea stării de sănătate a populației.

Pentru a atinge acest deziderat, viziunea strategică trebuie să fie însoțită de o serie de principii de acțiune, care să stea la baza transformării idealului în realizări concrete, în etape succesive, cu obiective măsurabile și criterii de evaluare a progresului în îndeplinirea lor.

Principiile de acțiune au în vedere:

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

- focalizarea activității pe domeniile științifice și ariile de interes majore, în care există expertiză și realizări și recunoaștere științifică;
- definirea activității de o manieră flexibilă și adaptativă, care să permită o abordare interdisciplinară în sens larg, prin înțelegerea domeniului și participarea diverșilor actori sociali;
- adaptarea permanentă la cerințele și oportunitățile domeniului sănătății, inclusiv prin valorificarea rapidă a rezultatelor activității CDI (de ex. sănătate publică bazată pe dovezi);
- cunoașterea și implementarea permanentă a tehnologiilor și metodelor noi pentru a răspunde nevoilor actuale și de viitor ale cercetării biomedicale (de ex. secvențiere de nouă generație, proteomică, bioinformatică etc.);
- poziționarea INCDMI „Cantacuzino” în legătură permanentă cu ceilalți actori din domeniul cercetării biomedicale la nivel internațional (un rol important îl joacă apartenența la Rețeaua Internațională a Institutului Pasteur, RIIP);
- evaluarea periodică a gradului de actualitate a strategiei și amendarea ei în caz de necesitate.

### IV. Obiective strategice

Îndeplinirea misiunii sale în domeniul cercetării biomedicale presupune asumarea următoarelor obiective strategice, a căror realizare poate apropia, pe termen mediu, cercetarea din INCDMI „Cantacuzino” de nivelul dorit:

- 1 Asigurarea **resurselor** necesare desfășurării în condiții normale a activității CDI (resurse umane, infrastructură, resurse financiare)
- 2 Redefinirea activității pe baze care să permită o **dezvoltare sustenabilă** prin echilibrul între activități de cercetare care să asigure finanțare: cercetare aplicativă (royalties), de utilitate publică (subvenții) și necesitate socială (sponsorizări).
- 3 Concentrarea activității pe **axe prioritare** de cercetare-dezvoltare
- 4 Întărirea **cooperării** științifice și dezvoltarea de parteneriate strategice

### V. Direcții de acțiune

Îndeplinirea obiectivelor strategice se poate realiza printr-o serie de direcții de acțiune, care reprezintă un ansamblu de măsuri destinate atingerii unor ținte la nivelul perioadei, identificate pentru mai multe domenii de intervenție:

#### 1. Domeniul Resurse umane

**Ținta:** Atingerea masei critice de cercetători necesară desfășurării unei activități CDI semnificative pentru îndeplinirea misiunii și creșterea competitivității

**Măsuri propuse:**

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

–Organizarea funcțională sub forma Platformelor tehnologice în vederea asigurării finanțării de bază care să permită completarea schemei de personal (2015)

–Stabilirea unor criterii de evaluare profesională în vederea retribuirii activității pe baza meritelor științifice (propuneri Consiliul Științific, 2015)

–Flexibilizarea condițiilor de angajare (internship, angajare pe contract, durată determinată, atragerea cetățenilor străini)

–Continuarea și intensificarea acțiunilor de atragere a studenților/masteranzilor/doctoranzilor (parteneriate cu universități, participare la proiecte cu finanțare europeană din domeniul dezvoltării resurselor umane etc)

**Evaluarea progresului/Măsuri corective:** evaluare periodică a eficienței măsurilor (6/12 luni)

### 2. Asigurarea infrastructurii de cercetare

**Ținta:** asigurarea echipamentelor de cercetare performantă, a resurselor necesare funcționării lor și optimizarea utilizării facilităților de cercetare

#### **Măsuri propuse:**

–Focalizarea resurselor instituționale pentru implementarea proiectelor prioritare

–Implementarea proiectului POSCCE "Dezvoltarea infrastructurii de cercetare in microbiologie, imunologie si biotehnologie in scopul cresterii capacitatii de investigare a bolilor cu impact major asupra sanatatii publice" (RI-MIB-CAN) - achiziționarea echipamentelor de cercetare și constituirea platformelor tehnologice (2015)

–Asigurarea funcționării optime și a service-ului pentru aparatura cu grad înalt de complexitate

–Formarea și instruirea personalului care utilizează echipamentele de cercetare

–Asigurarea unor condiții optime de lucru: spații, fluxuri corecte, principii ergonomice

–Analiza gradului de exploatare în activitățile de CD și a cheltuielilor de întreținere a echipamentelor în vederea optimizării acestora.

**Evaluarea progresului/Măsuri corective:** evaluare periodică a eficienței măsurilor (6/12 luni)

### 3. Resurse financiare

**Ținta:** Creșterea resurselor de finanțare, diversificarea finanțării și optimizarea folosirii finanțării de bază

#### **Măsuri propuse:**

–creșterea ratei de participare la competiții interne și internaționale

–lărgirea gamei de servicii (inclusiv studii preclinice, după finalizarea platformei de studii sub regim de bună practică de laborator, dezvoltarea portofoliului cu metode și tehnici moderne de explorare paraclinice)

–identificarea posibilităților de valorificare industrială a rezultatelor cercetării (brevete)

#### **Evaluarea progresului/Măsuri corective:**

- Evaluare periodică a eficienței măsurilor (6 luni)
- Evaluarea gradului de reușită și participare în competițiile de cercetare.

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

- Evaluarea calității serviciilor biomedicale oferite și a gradului de solicitare pe piață

### VI. Obiective științifice/Axe prioritare

**Obiectivul 1. Evaluarea riscurilor majore pentru sănătatea umană care pot fi evidențiate folosind metodologia științifică din domeniul de activitate al INCDMI „Cantacuzino”**

**Axa 1. Zoonoze și microorganisme cu portaj animal, patogeni transmiși prin vectori și eco-epidemiologia vectorilor – circulație și tendințe în contextul schimbărilor climatice, de mediu și economico-sociale. Sănătatea umană în relație cu sănătatea animală și mediul (conceptul „one-health”).**

#### **Argument**

**Infecții cu rezervor zoonotic și infecții transmise prin vectori și factori de mediu reprezintă** un domeniu de cercetare extrem de dinamic, sub presiunea schimbărilor climatice, a emergenței unor noi patogeni prin depășirea barierei de specie, a importului patogenilor ca urmare a schimbului intens de mărfuri și persoane. Țara noastră este un teritoriu vulnerabil pentru circulația endemică ca și pentru introducerea și emergența patogenilor – virusuri, bacterii și paraziți zoonotici, transmiși prin vectori și factori de mediu prin localizarea geografică, condiții naturale și unele particularități economico-sociale, astfel:

- în sud-estul UE, formând frontiera UE, este un teritoriu expus la introducerea unor patogeni din zone în care în prezent există turbulențe politico-sociale ce au putut determina sincope la nivelul sistemelor de sănătate publică;
- Delta Dunării reprezintă promontoriul extrem-estic al UE și o răscruce a căilor de migrație a păsărilor care leagă Europa cu Africa, pe de o parte, și cu Asia, pe de alta, și un sit propice introducerii în UE a patogenilor transmiși prin păsări migratoare și paraziți ai acestora ( ex. virusul gripal aviar H5N1, virusul West Nile, virusul febrei hemoragice Crimeea-Congo)
- este situată la limita nordică a arealului unor vectori invazivi și patogeni/paraziți subtropicali care, în condițiile schimbării climatice, sunt în expansiune spre nord;
- are o importantă suprafață împădurită, în curs de fragmentare, și o faună sălbatică mult mai bogată decât în alte țări UE, care reprezintă un rezervor silvatic ce asigură circulația endemică a unor agenți zoonotici (de ex. în privința incidenței leptospirozei și a trichinelozei, țara noastră se înscrie în primele locuri în Europa)
- are o importantă populație locuind în mediul rural, agricultori și crescători de animale, adesea în gospodării de subsistență;
- există un segment crescând de populație cu standard economic mai înalt care alege să locuiască în zone rezidențiale în jurul orașelor și să își petreacă timpul liber în case de vacanță; de asemenea călătoriile în zone endemice din Asia în special, sunt în continuă creștere;
- infecțiile zoonotice, transmise prin vectori și factori de mediu arareori pot fi eradicate; ca urmare, managementul riscului de transmitere la om trebuie să fie o preocupare constantă, iar modul de comunicare a riscului către segmente profesionale expuse și către întreaga comunitate, precum și

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

modalitățile de implicare efectivă a comunității în activități de management al acestui risc, se cer evaluate prin studii sociologice

INCDMI „Cantacuzino” prezintă o echipă multidisciplinară complexă (microbiologi, medici, entomologi), cu expertiză unică la nivel național în domeniul infecțiilor care au rezervor zoonotic și/sau se transmit prin vectori, în biologia și combaterea integrată a vectorilor și cu o tradiție de cooperare cu specialiști în fauna sălbatică și sănătate animală (conceptul „one health”). Performanțele echipei au fost validate în cadrul proiectelor în parteneriat la nivel național, ca și în proiecte internaționale (PC6, PC7).

### **Obiective de cercetare:**

- Evaluarea tendințelor în epidemiologia unor patogeni zoonotici cu circulație și transmitere endemică la om în țara noastră; factorii de impact asupra nivelului de circulație naturală și de transmitere la om; evaluarea potențialului de urgență în țara noastră a unor patogeni emergenți/ endemici/ introduși temporar în sudul Europei, inclusiv în țări vecine; evaluarea diversității genetice a tulpinilor circulante și identificarea genotipurilor virulente;
- Cercetare exploratorie pentru detecția circulației naturale silențioase a unor virusuri și bacterii, matrix din care poate avea loc urgența unor tulpini patogene pentru om (ex. investigarea liliecilor –specii autohtone, pentru portajul de filovirusuri);
- Obținerea unor date actualizate privind compoziția specifică și dinamică populațională a vectorilor (țânțari, căpușe) în condițiile schimbărilor climatice și de mediu, inclusiv a modului de utilizare a terenului, intervenite în ultima perioadă de timp, ca bază pentru evaluarea riscului de transmitere la om a infecțiilor și pentru elaborarea unor programe de limitare a acestuia, inclusiv prin controlul populațiilor de vectori și măsuri de management al mediului;
- Stabilirea condițiilor care au favorizat stabilirea în țara noastră a speciei invazive de țânțari *Aedes albopictus*, potențial vector pentru virusurile unor febre virale tropicale (denga, Chikungunya), precum și monitorizarea populațiilor de țânțari pentru a detecta în timp util introducerea unor noi specii invazive; modalități de control (parteneriat cu întreprinderi private pentru obținerea unor produse insecticide condiționate adecvat pentru a fi utilizate la nivelul comunității și în gospodării private);
- Stabilirea în parteneriat cu sociologi, epidemiologi, medici de familie, mass media, factori administrativi locali și regionali a unor programe pentru comunicarea riscului de infecție și a modalităților de reducere a acestuia la nivelul comunităților expuse.

Una din prioritățile acestei axe **o reprezintă studiile microbiologice legate de infecțiile cu caracter zoonotic, a căror transmitere se face predominant prin consumul de apă și alimente contaminate cu microorganisme ce provin de la animalele folosite ca sursă de hrană umană**, în special în condițiile de creștere intensivă a animalelor domestice. Cercetările noastre se adresează unor agenți infecțioși cu o relevanță clinică dublată foarte frecvent de importanța epidemiologică. Este vorba de microorganisme implicate în infecții umane ce pot evolua cu complicații sistemice severe și pot să declanșeze epidemii (ex.

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

*E. coli* producător de verotoxine, serovaruri de Salmonella, Campylobacter, Listeria). Interesul nostru științific se concentrează pe următoarele aspecte:

- Analiza genotipurilor de virulență pentru izolatele clinice autohtone în vederea înțelegerii mecanismelor de patogenitate implicate în declanșarea și evoluția clinică a infecțiilor umane;
- Evaluarea diversității fenotipice și genotipice a populațiilor microbiene circulante implicate în epidemiologia infecțiilor umane în țara noastră;
- Documentarea cu privire la riscul emergenței locale a unor clone cu rezistență la antibiotice și/sau virulență înaltă și transmiterii acestora în populația umană, precum și cel al achiziționării transfrontaliere a unor clone epidemice “de succes”
- Studiul biodiversității microbiene într-o abordare holistică om-animal-mediu și interrelațiile dintre acestea;
- Evaluarea riscului emergenței unor microorganisme cu proprietăți fenotipice adaptative, cu rol în patogenitate, consecutive presiunii selective a unor factori de mediu (administrare necontrolată de antibiotice la om și animale, excesul de pesticide din sol, condiții de temperatură, umiditate, concentrații ionice anormale etc);
- Studii privind modificările la nivelul genomului microbial ca urmare a transferului de material genetic în condiții diferite ambientale, cu consecințe importante în virulența/patogenitatea microbială; Evaluarea originii acestora și a sensului transferului genetic;
- Studii de evaluarea a riscului și dezvoltarea de strategii și metode/metodologii rapide de detecție și/sau evaluare cu aplicații în prevenirea și combaterea bioterorismului, siguranța și securitatea alimentelor.

**Axa 2. Boli prevenibile prin vaccinare și tratabile prin antibiotice/antivirale. Evaluarea rezistenței la antibiotice. Evaluarea statusului imun al populației la bolile prevenibile prin vaccinare. Dezvoltarea metodelor de evaluare statistică și introducerea de noi metode de evaluare a răspunsului imun.**

### **Argument**

În contextul cerințelor identificate în Strategia Națională SNI-CD 2020 pentru domeniul de prioritate publică Sănătate și ținând cont de expertiza specialiștilor din INCDMI Cantacuzino, o direcție majoră de cercetare o reprezintă **„epidemiologia și patogenia specifică bolilor infecțioase cu risc de extindere rapidă sau cu chimiorezistență, precum și mecanismele moleculare de apariție a tulpinilor rezistente la tratament”**.

Potrivit raportului din 2011 al proiectului STEPS (Strengthening Engagement in Public Health Research) intitulat «Public Health Research – Europe’s Future, Public health research », cercetarea în domeniul sănătății publice se desfășoară nu numai la nivel populațional, dar și organizațional, utilizând metodele științelor statistice, sociale și comportamentale, pentru a realiza legătura dintre laborator, medicina clinică și domeniile mai largi

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

care includ mediul, nutriția și științele economice. (McCarthy M, Clarke A: European public health research literatures – measuring progress. European Journal of Public Health 2007, 17(Suppl 1):2-5.)

Modificările geodemografice și comportamentale ale începutului de secol XXI aduc noi provocări la care Institutul Cantacuzino este chemat să răspundă, determinate de o nouă hartă a riscului epidemic și pandemic, țara noastră fiind o poartă situată la marginea de răsărit a Europei, prin care pot pătrunde la nivel continental o serie de boli prevenibile prin vaccinare mai puțin controlate în țările fostei Uniuni Sovietice și în cele asiatice.

### **Obiective de cercetare:**

- Cunoașterea incidenței, prevalenței infecțiilor prevenibile prin vaccinare și a factorilor de risc endogeni și exogeni, inclusiv a condițiilor de mediu și socio-economice și evaluarea impactului acestor infecții la nivel individual, social, economic etc.
- Identificarea microorganismelor implicate etiologic și a caracterelor distinctive de patogenitate/rezistență la antimicrobiene și urmărirea dinamicii transmiterii microorganismelor/factorilor de rezistență, în vederea anticipării și fundamentării intervențiilor preventive/terapeutice
- Studii moleculare privind componentele microbiene cu rol în patogenitate, determinismul lor genetic, studiul modulării expresiei factorilor de patogenitate, a modalităților de creștere a nivelului expresiei genice în vederea identificării unor metode de diagnostic rapid, specific, selectiv și fiabil;
- Utilizarea metodelor moleculare în screening-ul pentru identificarea rapidă a patogenilor responsabili de apariția bolilor prevenibile prin vaccinare (GeneXpert – pentru enterovirusuri, virusuri gripale, *Mycobacterium tuberculosis* rezistent la rifampicina -MTR), urmată de secvențiere în vederea stabilirii profilurilor tulpinilor circulante pe teritoriul României.
- **Noi abordări în anticiparea emergenței și răspândirii rezistenței la antibiotice și antivirale.** Trecerea la un alt nivel de cercetare privind fenomenul rezistenței la antibiotice, în acord cu orientările prezente la nivel european (de ex. JPIAMR – InnovaResistance), identificarea unor potențiale parteneriate cu echipe europene, în vederea constituirii de consorții prin care să participăm la viitoarele call-uri. Exemplu de propunere de studiu: “Strategie de blocare a transferului determinantilor genetici pentru rezistența la antibiotice diseminată prin elemente genetice mobile”. Continuarea concomitent a studiilor privind evaluarea fenotipică și moleculară a rezistenței la antibiotice a speciilor implicate cel mai frecvent în etiologia infecțiilor umane, pentru a înțelege și contracara mecanismele care stau la baza ei și dinamica acestora (de ex investigarea circulației tulpinilor de *N.gonorrhoeae* sau *Chlamydia trachomatis* rezistente la antibiotice pe teritoriul României, unde datele lipsesc). Screening de tulpini producătoare de carbapenemaze – extinderea studiului pilot ECDC utilizând kit-ul Xpert-Carba-R. Studii relevante la nivel national, cu numar reprezentativ de tulpini (de ex. *S. aureus*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) asupra fenomenului mutirezistentei / panrezistente la antibiotice.
- Studii multidisciplinare privind nivelul răspunsului imun la vaccinare, relația dintre nivelul imunogen al vaccinului și răspunsul gazdei, rolul unor factori genetici proprii gazdei în răspunsul imun.
- Studierea unor defecte celulare și moleculare implicate în etiopatologia bolilor autoimune și infecțioase. În principal studiile sunt adresate limfocitelor T și B periferice, receptorilor celulari implicați în



## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

activarea și răspunsul limfocitelor, moleculelor de semnalizare inter- și intracelulară, descifrarea mecanismelor implicate în pierderea toleranței imune periferice, evaluarea nivelului celulelor T reglatoare și a contribuției lor în patologia bolilor autoimune sau infecțioase. De asemenea, cercetările urmăresc identificarea proceselor celulare sau a proteinelor intra și extracelulare anormale ca potențiale ținte terapeutice în diferite afecțiuni. Prin studiile efectuate pe modele animale convenționale sau transgenice este urmărită caracterizarea *in vivo* a răspunsului imun în infecțiile virale și bacteriene dar și eficacitatea mijloacelor de protecție prin imunoterapie sau a potențialelor efecte adverse induse de terapia aplicată.

**Axa 3. Relația microbiotă-sistem imun. Influența microbiotei asupra componentelor răspunsului imun, status-ului oxidativ.**

### **Argument**

Studiul microbiotei umane normale și patologice a condus în ultimele decade la o modificare semnificativă a paradigmei și direcțiilor de cercetare, atât în patologia infecțioasă, cât și într-o serie de boli cronice cum sunt obezitatea, depresia etc. Studii recente de secvențiere efectuate asupra a 22 de metagenomuri fecale din mai multe țări au permis stratificarea diferențelor în compoziția microbiomului intestinal în 3 clustere distincte, denumite enterotipuri, care nu sunt specifice la nivel național sau continental, ceea ce demonstrează existența unui număr limitat de stări simbiotice echilibrate microorganism-gazdă. Diferențele în compoziția microbiotei intestinale pot contribui nu numai la variații individuale fiziologice, dar și în susceptibilitatea la infecții și răspunsul imun, precum și răspunsul diferit la factorii nutriționali și terapeutici. Pe lângă factorii genetici care pot influența compoziția microbiotei, în ultimii ani au fost revelate, prin studii de metabolomică, mecanisme prin care unele bacterii patogene, ca de exemplu *Citrobacter rodentium*, *Campylobacter jejuni* și *Salmonella enterica* serotip typhimurium (*S. typhimurium*), pot determina modificări locale și sistemice ale echilibrului redox, folosind resursele gazdei pentru a realiza mediul propice câștigării competiției cu microbiota normală.

Câmpul de cercetare care se deschide este deosebit de promițător, putând conduce nu numai la achiziții în domeniul științei fundamentale, dar, mai ales, la modelarea abordărilor preventive și curative în domeniul patologiei infecțioase și cronice, prin elucidarea interrelațiilor cu imunitatea normală și patologică.

### **Obiective de cercetare:**

- Dezvoltarea de metode de estimare a compoziției microbiotei intestinale prin folosirea metodelor de metagenomică și de proteomică avansată precum și dispozitivelor pentru cultură a microorganismelor greu cultivabile bazate pe microtehnologii (isoation chip) sau similare și dezvoltarea altora noi.
- Studiul interrelației microbiotă- imunitate în boli infecțioase și cronice (ex. peritonita spontană la pacientul cirotic, boli intestinale cronice inflamatorii, obezitate, diabet etc.)
- Studii privind rolul protector al unor microorganisme față de infecția cu patogeni digestivi; Proprietăți „probiotice” îndeplinite de microorganisme comensale, componente ale microbiotei intestinale;
- Studiul sistemului imun al mucoaselor și pielii, al fenomenului de toleranță orală/intestinală și relația cu etiopatogenia încă neclarificată a unor boli imunitare (hipersensibilitate, boli autoimune, gastroenterite cronice cu substrat imun etc.). Dezvoltarea de modele experimentale în acest scop.

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

- Studii destinate cunoașterii compoziției microbiotei umane din perspectiva înțelegerii riscului infecțios la care este expusă populația autohtonă. Definirea particularităților fenotipice și genotipice ale izolatelor aparținând unor specii microbiene prezente în mod frecvent în microbiota gazdei umane sănătoasă pentru a sesiza aspectele calitative și/sau cantitative care intervin în trecerea de la statusul de colonizare la infecție.
- Studiul interrelației microbiotă-stres oxidativ datorat condițiilor de fermentație anaerobă și microaerofilă.
- Dezvoltarea modelelor animale prin transferul microbiotei intestinale umane pe animale SPF (specific pathogen free).
- Dezvoltarea modelelor de analiză în scopul realizării unor soluții terapeutice de medicină personalizată

### **Obiectivul 2. Dezvoltări tehnologice în domeniul de activitate tradițional al INCDMI „Cantacuzino”**

#### **Axa 1. Dezvoltare de vaccinuri, adjuvanți și imunomodulatori, ca produse de urgență sau strategie națională**

##### **Argument**

Tranziția de la vaccinurile clasice, bazate pe patogeni atenuați sau inactivați, cu pași minimi de purificare a elementelor componente, la vaccinurile definite ale zilelor noastre conținând proteine/fragmente proteice izolate, lipsite de elementele de identificare ale patogenului, necesită introducerea de substanțe cu rol adjuvant pentru augmentarea imunogenității, creșterea cross-reactivității, scăderea dozei și modularea tipului de răspuns imun obținut. Marea majoritate a adjuvanților aflați curent în dezvoltare implică stimularea răspunsului imun înăscut, recunoscut acum ca esențial în inițierea, instruirea și orientarea imunității adaptative, iar aici experiența dobândită și metodologiile dezvoltate pentru studiul imunomodulatorilor bacterieni pot fi exploatate în direcția caracterizării extensive a adjuvanților și preparatelor vaccinale conținându-i pe aceștia. De asemenea, o atenție deosebită trebuie acordată formulării și structurării supramoleculare a acestor substanțe singure sau în combinație și a relației acestora cu efectul biologic obținut, necesitând implementarea de metodologii suplimentare de investigare structurală, teste biologice *in vitro* și modele animale adecvate.

Modularea sistemului imun înăscut este în prezent intens investigată în scopul descoperirii unor potențiali agenți profilactici/terapeutici pentru o gamă largă de patologii umane cu componentă imună. Cunoașterea particularităților răspunsului imun într-o anumită patologie, a mecanismelor de răspuns al gazdei și stabilirea în concordanță a unor tratamente imunomodulatoare potrivite reprezintă o alternativă terapeutică atractivă la medicația existentă, atât în maladiile caracterizate de un răspuns imun deviat (autoimunitate, cancer etc.), cât și în bolile infecțioase, mai ales în contextul fenomenului de rezistență la antibiotice, sau pentru instituirea în regim de urgență a terapiei pentru patogeni noi pentru care nu există tratament.

Dezvoltarea medicamentelor și produselor biologice administrate la om implică o serie de etape care au ca scop evaluarea siguranței administrării acestora. Studiile preclinice urmăresc precizarea eficacității și

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

siguranței administrării unui produs, obiective realizate prin parcurgerea mai multor etape care sunt reglementate legislativ și prin hotărâri la nivel național de către Agenția Națională a Medicamentului (ANM) iar la nivel european de către European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). În acest context, se impune finalizarea și dezvoltarea zonei de studii existente sub regim de bună practică de laborator, precum și extinderea și validarea portofoliului de teste aflate în dezvoltare sau folosite în cercetarea exploratorie.

### **Obiective de cercetare:**

- Îmbunătățirea facilităților de studii pilot. Finalizarea și dezvoltarea zonelor de dezvoltare și studii pilot pentru substanța activă vaccin gripal. Finalizarea și dezvoltarea zonei de studii pilot pentru formulare și umplere
- Dezvoltarea metodologiilor de culturi celulare pentru producere de vaccin gripal
- Dezvoltarea de tehnologii pentru produse pentru situații de urgență inclusiv ale celor pentru seruri terapeutice incluzând anticorpi monoclonali umanizați și extinderea rezultatelor de laborator la nivel pilot
- Extinderea studiilor privind adjuvanții de nouă generație polimerici sau de tip “oil in water”
- Studii privind efectul imunomodulator al agoniștilor receptorilor imunității înnăscute. Derivați din generațiile anterioare de imunomodulatori bacterieni cu grad mic de purificare, liganzii receptorilor PRR (“pattern recognition receptors” - receptori Toll-like, Nod-like, lectinici, etc.) sunt în momentul de față cele mai promițătoare substanțe cu potențial imunomodulator terapeutic, iar dezvoltarea de “bio-medicamente” candidate bazate pe structuri microbiene conservate necesită continuarea și extinderea studiilor privind interacția acestora cu receptorii imunității înnăscute și mecanismele de semnalizare implicate pentru o mai bună caracterizare a tipului de răspuns imun indus de aceștia, a potențialelor efecte adverse și identificarea căilor de administrare adecvate
- Dezvoltare de metode pentru evaluarea potențialelor efecte imunologice adverse ale vaccinurilor și ale altor produse biofarmaceutice (studii de imunotoxicologie celulară și moleculară).
- Dezvoltarea metodologiei de testare preclinică a produselor biofarmaceutice. Prin îmbunătățirea condițiilor de experimente pe animal de laborator și acreditarea platformei ca unitate de testare în bună practică de laborator (BPL), condiție obligatorie în testarea biofarmaceutică, se vor crea noi oportunități de valorificare a rezultatelor cercetării prin exploatarea lor în studiile preclinice cu potențial de a-și asigura autosusținere prin găsirea de noi surse de finanțare (parteneriate internaționale sau mediul privat). Se vor asigura pentru instituțiile de cercetare cu activitate pe modele animale: infrastructura, personalul calificat și un portofoliu metodologic. Este de presupus că dezvoltarea unei unități de testare autorizată în bună practică de laborator cu acces multiinstituțional va reduce costurile de investiție/ întreținere și va crește competitivitatea științifică. În plus, se va putea asigura transferul de cunoștințe între organizații și realiza o bază materială și metodologică de învățământ și calificare profesională.

**Axa 2. Dezvoltare de metode de testare, kituri de diagnostic, reactivi de largă utilizare folosind metodologia din domeniul microbiologiei și imunologiei**

### **Argument**

Dezvoltarea de metode de testare pentru probleme de mare impact în sănătatea publică reprezintă o

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

preocupare care se definește pe de o parte ca răspuns la cerințele identificate în domeniul de prioritate cu relevanță publică și, pe de altă parte ca modalitate de valorificare și implicare a expertizei specialiștilor din institut.

### **Obiective de cercetare:**

- Dezvoltare de imuno-teste rapide/truse rapide de imunodiagnostic (tip ELISA , „point-of-care”, biosenzori, dispozitive „lab-on-a-chip”)
- Dezvoltare de anticorpi monoclonali și seruri de diagnostic
- Dezvoltare de kituri de diagnostic molecular pe baza analizei genomului bacterian, fie prin consultarea băncilor de date fie ca urmare a capacităților de secvențiere pe care institutul le va achiziționa în cadrul proiectului de dezvoltare a infrastructurii de cercetare.
- Dezvoltare de parteneriate cu SME în vederea introducerii tehnologiilor avansate de laseri și microfluide pentru construirea de dispozitive portabile, tip „lab-on-chip” utile în diagnosticul rapid, la patul bolnavului, a bolilor infecțioase.
- Dezvoltarea producției de antioxidanți de origine vegetală sub forma de suplimente alimentare derivate din plante.

### **Axa 3. Dezvoltare de metode de supraveghere și diagnostic cu relevanță pentru sănătatea publică**

#### **Argument**

O particularitate a cercetării desfășurate în acest institut este generată de implicarea personalului de cercetare în activitatea sistemului de sănătate publică prin analiza microbiologică la nivel de referință. Desfășurându-se în strânsă legătură cu activitatea de supraveghere și control a bolilor infecțioase la nivel european, această expertiză trebuie nu doar menținută, ci și dezvoltată conform cerințelor ECDC și OMS. Acest obiectiv implică realizarea unor proiecte de tip pilot, inițiate de diversele rețele de supraveghere epidemiologică europene și internaționale pentru armonizarea și standardizarea metodelor de supraveghere și diagnostic.

Datele obținute prin prelucrarea bazelor de date microbiologice și populaționale, utilizarea de noi metode de diagnostic, actualizări ale algoritmilor de diagnostic și/sau metodologiilor de supraveghere etc. vor fi diseminate sub formă de articole, manuale, ghiduri, metodologii, propuneri de programe de supraveghere întărită, pentru a fi transferate la nivelul sistemului de sănătate publică. Evaluarea impactului utilizării rezultatelor cercetării va putea asigura feed-back-ul permanent, făcând posibilă actualizarea în timp real a strategiei și obiectivelor cercetării în funcție de rezultatele practice obținute.

### **Obiective de cercetare:**

- Extinderea și upgradarea metodologiei de detecție și diagnostic (diagnostic rapid și diagnostic „state of the art”, precum și detecție în probe clinice, mediu, inclusiv în cazul agenților cu eliberare intenționată, detecție în vectori/ rezervor zoonotic, etc)
- Asimilarea tehnologiilor de vârf și implementarea lor în scopul creșterii eficienței metodelor de

## STRATEGIA DE CERCETARE-DEZVOLTARE PE TERMEN MEDIU

diagnostic

- Extinderea activitatilor de învățământ și formare, domeniu tradițional de activitate al institutului, prin diversificarea portofoliului de cursuri, instruire colective și/sau individuale, inclusiv lucrări practice, în scopul perfecționării profesionale a personalului medical utilizator al noilor tehnologii sau beneficiar al rezultatelor noilor metode de diagnostic.
- Publicarea unor ghiduri naționale privind metodele de testare a sensibilității la antibiotice în vederea implementării standardului european EUCAST
- Publicarea unor manuale de microbiologie cu informație actualizată.

### VII. Cooperare/Parteneriate strategice

- Extinderea cooperării și a participării la inițiative și proiecte de cercetare transversală, în cadrul rețelelor de cercetare (în mod particular în cadrul RIIP, în mod prioritar în domeniul în concordanță cu obiectivele strategice ale RIIP, cum ar fi: protejarea, exploatarea și valorificarea resurselor biologice - biobănci, îmbunătățirea metodologiei de supraveghere și diagnostic cu relevanță pentru sănătatea publică, bioinformatică, etc)
- Armonizarea metodelor de diagnostic al bolilor infecțioase la nivelul RIIP și european și crearea de Centre de formare a personalului care lucrează în Laboratoare Naționale de Referință având ca bază poziția institutului de locație EUPHEM de formare a microbiologilor de sănătate publică (pentru institutele Pasteur din Europa și regiunea Mediteraneană)
- Constituirea de parteneriate cu actori ai societății civile (ASM, asociații ale medicilor, societăți medicale, ONG-uri etc) în vederea realizării de proiecte comune de interes public, cum ar fi: participare la procesul de realizare a politicilor publice în domeniul de expertiză al institutului, participare la campanii naționale de informare a populației asupra importanței vaccinării, tipurilor de vaccinuri existente pe piață, reacțiilor adverse etc.
- Consolidarea și instituționalizarea parteneriatelor cu universitățile în special cele tradiționale cum ar fi Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila (Microbiologie medicală și Medicină de laborator) și Universitatea Politehnica București (domenii cum ar fi: biocompatibilitatea materialelor, geomică și proteomică) și institute tehnice complementare și extinderea lor prin parteneriate și cu alte universități. Inițierea de parteneriate cu actori importanți la nivel european din domeniul privat, producători de biofarmaceutice sau reactivi de diagnostic.
- Orientarea unei părți a activității spre biotehnologii cu aplicații alimentare sau de bio-remediere