Sprijinirea unei echipe de tineri cercetatori in crearea unui program independent de cercetare bazat pe utilizarea protocolul Sleeping Beauty in vederea dezvoltarii celulelor de tip CAR T - SEATTLE

Titlul proiectului: Sprijinirea unei echipe de tineri cercetatori in crearea unui program independent de cercetare bazat pe utilizarea protocolul Sleeping Beauty in vederea dezvoltarii celulelor de tip CAR T

Acronim: SEATTLE

Competiție: P1 – Dezvoltarea sistemului educational de CD – Proiecte de Cercetare pentru Stimularea Tinerelor Echipe Independente

Cod proiect: PN-III-P1-1.1-TE-2019-0271

Durată proiect: 24 luni (2021-2023)

Buget: 449.920,00 RON

Coordonator: Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca – RO, Departament – Centrul de Cercetări pentru Medicină Avansată – MedFUTURE

Director proiect: Sef de Lucrari Dr. Ciprian Tomuleasa

Rezumat

Recent, imunoterapia cancerului bazată pe celule CAR a fost considerata una dintre descoperirile anului 2016 de către revista Science. Această metodă este testată în multe studii clinice din SUA și UE pentru terapia mai multor tipuri de cancer. Obiectivul general al proiectului este de a sprijini o echipă de tineri cercetători să creeze un program de cercetare independent, bazat pe utilizarea protocolului Sleeping Beauty, in vederea dezvoltarii celulelor CAR T ca instrumente de genoterapie a malignităților hematologice. Acest obiectiv general intenționează, prin atingerea obiectivelor specifice, să extindă opțiunile de tratament disponibile, specifice pentru EBV și AdV, și să ofere o nouă alternativă terapeutică pentru pacienții care recidivează după protocoalele de chimioterapie curente, care nu sunt eligibili pentru un produs pe bază de celule CAR T. Partea tehnico-stiintifica a proiectului este fezabilă și poate fi realizată în termen de 24 de luni. Implementarea se bazează pe metode foarte complexe, cum ar fi generarea de CAR-uri noi specifice antigenelor HCMV. Cu toate acestea, anterior, Ciprian Tomuleasa, directorul de proiect, a generat cu succes CAR-uri specifice CD19, CD20 și CD22 formând direct hibridoame mAb. După realizarea celor trei mari activități propuse, se preconizeaza obtinerea urmatoarelor rezultate: dezvoltarea noii optiuni terapeutice optiune prin ingineria unui nou marcator anti-specific al celulelor B (CD19, CD20 și

CD22); Stabilirea dovezii conceptului pentru o noua celulă CAR T împotriva limfoamelor maligne;

Infiintarea SOP pentru laboratorul de imunoterapie; 1 cerere de brevet generată de proiect; 2 articole științifice publicate în reviste cotate ISI; O echipă formată din 6 cercetători tineri care vor continua rezultatele proiectului propus în viitoarele programe de cercetare, dezvoltare și inovare finanțate internațional.

Obiectivele proiectului

Obiectiv 1: Implementarea metodologiilor innovative pentru expansuionarea ex vivo rapida si eficienta a limfocitelor T citotoxice functionale.

Obiectiv 2: Dezvoltarea de noi limfocite de tip CAR T pentru tratamentul leucemiilor acute sau a limfoamelor maligne

Obiectiv 3: Screening-ul medicamentelor imunomodulatoare, cu potential de imbunatatire a functiei celulelor de tip CAR T

Obiectiv 4: Stabilirea de noi protocoale pentru cultivarea si transducerea de noi constructe de tip CAR T, comform regulilor GCP

Obiectiv 5: Dezvoltarea de protocoale pentru manipularea celulelor modificate genetic, cu potential curative in leucemiile si limafoamele maligne

Datele obtinute din prezentul proiect au fost publicate in 21 articole ISI, cu factor de impact cumulat de 132.5 puncte de impact si o medie de 6.3:

1. PATIENT SELECTION FOR CAR-T OR BITE THERAPY IN MULTIPLE MYELOMA. WHICH TREATMENT FOR EACH PATIENT? David Kegyes, Catalin Constantinescu, Louise Vrancken, Leo Rasche, Celine Gregoire, Bogdan Tigu, Delia Dima, Diana Gulei, Alina Tanase, Hermann Einsele, Stefan Ciurea, Ciprian Tomuleasa, Jo Caers. Journal of Hematology and Oncology 2022, impact factor: 23.168, in press.

2. CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CYTOKINE RELEASE SYNDROME FOLLOWING IMMUNOTHERAPY OR CELLULAR THERAPIES? Catalin Constantinescu, Sergiu Pasca, Tiberiu Tat, Patric Teodorescu, Catalin Vlad, Sabina Iluta, Dana Tomescu, Delia Dima, Ecaterina Scarlatescu, Alina Tanase, Anca Colita, Olafur Eysteinn Sigurjonsson, Hermann Einsele, Ciprian Tomuleasa. Journal of Immunotherapy of Cancer, 2020, in press. impact factor: 12.469

3. UNEXPLAINED HEMORRHAGIC SYNDROME? CONSIDER ACQUIRED HEMOPHILIA A OR B. Catalin Constantinescu, Ciprian Jitaru, Sergiu Pasca, Delia Dima, Noemi Dirzu, Daniel

Coriu, Joanna Zdziarska, Gabriel Ghiaur, Johny Mahlangu, Ciprian Tomuleasa. Blood Reviews, 2021, in press. impact factor: 10.626

4. EXPLOITING THE UBIQUITIN SYSTEM IN MYELOID MALIGNANCIES. FROM BASIC RESEARCH TO DRUG DISCOVERY IN MDS AND AML. Rares Drula, Sabina Iluta, Diana Gulei, Delia Dima, Cristina Iuga, Anca Dana Buzoianu, Gabriel Ghiaur, Aaron Ciechanover, Ciprian Tomuleasa. Blood Reviews, 2022, in press. impact factor: 10.626.

5. EDITORIAL: NOVEL DRUGS TARGETING THE MICROENVIRONMENT AND THE EPIGENETIC CHANGES IN HEMATOPOIETIC MALIGNANCIES. Diana Gulei, Ciprian Tomuleasa, Liren Qian, Cristina Bagacean, Carlo M. Croce, Gabriel Ghiaur. Frontiers in Pharmacology 2020, in press. impact factor: 4.225.

6. B CELLS VERSUS T CELLS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT OF MALIGNANT LYMPHOMAS. ARE THE LYMPHOCYTES PLAYING THE ROLES OF MUHAMMAD ALI VERSUS GEROGE FOREMAN IN ZAIRE 1974? Minodora Desmirean, Sebastian Rauch, Ancuta Jurj, Sergiu Pasca, Sabina Iluta, Patric Teodorescu, Cristian Berce, Andreea-Alina Zimta, Cristina Turcas, Irene Paris, Jakob Steinheber, Cedric Richlitzki, Bogdan Fetica, Delia Dima, Alina Tanase, Bobe Petrushev, Ciprian Tomuleasa. Journal of Clinical Medicine, 2020, in press. impact factor: 3.5.

7. MICRORNA-155-5P PLAYS A CRITICAL ROLE IN TRANSIENT LEUKEMIA OF DOWN SYNDROME BY TARGETING TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR SUPERFAMILY MEMBERS. Valentina Sas, Sergiu Sas, Ancuta Jurj, Laura Pop, Liviuta Budisan, Hideki Muramatsu, Delia Dima, Patric Teodorescu, Sabina Iluta, Cristina Turcas, Anca Onaciu, Raluca Munteanu, Diana Gulei, Alina-Andreea Zimta, Alexander von Gamm, Cristina Blag, Gheorghe Popa, Smaranda Arghirescu, Margit Serban, Sorin Man, Mirela Marian, Cristian Berce, Anca Colita, Alina Tanase, Mihnea Zdrenghea, Seiji Kojima, Diana Gulei, Yoshiyuki Takahashi, Ciprian Tomuleasa. Cellular Physiology and Biochemistry, 2020, in press. impact factor: 5.5.

8. OVERVIEW OF THE SIDE-EFFECTS OF FDA AND/OR EMA-APPROVED TARGETED THERAPIES FOR THE TREATMENT OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. Catalin Constantinescu, Sergiu Pasca, Alina-Andreea Zimta, Tiberiu Tat, Ioana Rus, Patric Teodorescu, Sabina Iluta, Alina Tanase, Olafur Sigurjonsson, Hermann Einsele, Ciprian Tomuleasa. Journal of Clinical Medicine, 2020, in press. impact factor: 3.303.

9. TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-MEDIATED MICROMECHANICS MODULATES DISEASE PROGRESSIONIN PRIMARY MYELOFIBROSIS. Patric Teodorescu, Sergiu Pasca, Ancuta Jurj, Jon Petur Joelsson, Sonia Selicean, Cristian Moldovan, Raluca Munteanu, Anca Onaciu, Mihail Buse, Bogdan Tigu, Sebastian Rauch, Rares Stiufiuc, Minodora

Desmirean, Delia Dima, Jon Thor Bergthorsson, Bobe Petrushev, Cristian Berce, Stefan Ciurea, Gabriel Ghiaur, Ciprian Tomuleasa. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, in press, impact factor 4.658.

10. THE MALIGNANT ROLE OF EXOSOMES AS NANOCARRIERS OF RARE RNA SPECIES. Alina-Andreea Zimta, Olafur Eysteinn Sigurjonsson, Diana, Ciprian Tomuleasa. International Journal of Molecular Sciences, 2020, in press. impact factor: 4.183.

11. SERS-BASED ASSESSMENT OF MRD IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA? Cristina Turcas, Vlad Moisoiu, Andrei Stefancu, Ancuta Jurj, Stefania D. Iancu, Patric Teodorescu, Sergiu Pasca, Anca Bojan, Adrian Trifa, Sabina Iluta, Andreea Zimta, Bobe Petrushev, Mihnea Zdrenghea, Horia Bumbea, Daniel Coriu, Delia Dima, Nicolae Leopold, Ciprian Tomuleasa. Frontiers in Oncology, in press. impact factor: 4.137.

12. EXTRAMEDULLARY HEMATOPOIESIS OF THE LIVER AND SPLEEN. Diana Cenariu, Sabina Iluta, Alina-Andreea Zimta, Bobe Petrushev, Liren Qian, Noemi Dirzu, Ciprian Tomuleasa, Horia Bumbea, Florin Zaharie. Journal of Clinical Medicine, 2021, in press, impact factor: 4.241.

13. THE PREDICTIVE ROLE OF MODIFIED EARLY WARNING SCORES IN 174 HEMATOLOGICAL PATIENTS AT RISK FOR TRANSFER TO THE INTENSIVE CARE UNIT. Catalin Constantinescu, Sergiu Pasca, Sabina Iluta, Grigore Gafencu, Maria Santa, Ciprian Jitaru, Patric Teodorescu, Delia Dima, Mihnea Zdrenghea, Ciprian Tomuleasa. Journal of Clinical Medicine, 2021, in press, impact factor: 4.241.

14. IBRUTINIB MONOTHERAPY AS BRIDGE-TO-TRANSPLANT FOR RELAPSED/REFRACTORY PRIMARY OCULO-CEREBRAL LYMPHOMAS. ROMANIAN EXPERIENCE. Dalma Deak-Mihaly, Sabina Iluta, Sergiu Pasca, Ciprian Jitaru, Andrei Roman, Alexandra Andries, Monica Padurariu-Covit, Anca Vasilache, Anca Bojan, Angela Dascalescu, Ion Antohe, Anca Colita, Andrei Colita, Delia Dima, Alina Tanase, Ciprian Tomuleasa. Journal of Clinical Medicine, 2021, in press. impact factor: 4.241.

15. COAGULOPATHY IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: CAN WE GO BEYOND SUPPORTIVE CARE? Bryan C. Hambley, Ciprian Tomuleasa, Gabriel Ghiaur. Frontiers in Medicine, 2021, in press. impact factor: 5.091.

16. SERS-BASED EVALUATION OF METHYLATION PROGRESSION IN CLONAL LEUKEMOGENESIS OF DOWN SYNDROME. Vlad Moisoiu, Valentina Sas, Andrei Stefancu, Stefania D. Iancu, Ancuta Jurj, Sergiu Pasca, Sabina Iluta, Alina-Andreea Zimta, Adrian B. Tigu, Delia Dima, Patric Teodorescu, Cristina Turcas, Cristina Blag, Delia Dima, Gheorghe Popa, Smaranda Arghirescu, Sorin Man, Anca Colita, Nicolae Leopold, Ciprian

Tomuleasa. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021, in press, impact factor: 5.89.

17. AZACYTIDINE PLUS OLAPARIB FOR RELAPSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA, INELIGIBLE FOR INTENSIVE CHEMOTHERAPY, DIAGNOSED WITH A SYNCHRONOUS MALIGNANCY. Sabina Iluta, Ancuta Jurj, Grigore Gafencu, Sergiu Pasca, Andreea Terec, Patric Teodorescu, Cristina Selicean, Ciprian Jitaru, Maria Iordache, Catalin Constantinescu, Richard Feder, Raluca Munteanu, Delia Dima, Diana Gulei, Tudor Ciuleanu, Ciprian Tomuleasa. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, in press. impact factor: 4.486.

18. THE POTENTIAL EQUIVALENTS OF TET2 MUTATIONS. Sergiu Pasca, Ancuta Jurj, Mihnea Zdrenghea, Ciprian Tomuleasa. Cancers, 2021, in press. impact factor: 6.126.

19. A NARRATIVE VIEW OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN ACUTE LEUKEMIAS. Dalma Deak, Nicolae Gorcea-Andronic, Valentina Sas, Patric Teodorescu, Sabina Iluta, Sergiu Pasca, Ionut Hotea, Cristina Turcas, Simona Galdean, Jakob Steinheber, Ioana Rus, Sebastian Rauch, Raluca Munteanu, Ancuta Jurj, Bobe Petrushev, Cristina Selicean, Mirela Marian, Olga Soritau, Alexandra Andries, Andrei Roman, Delia Dima, Alina Tanase, Ciprian Tomuleasa. Annals of Translational Medicine, 2021, in press, impact factor: 3.689.

20. CHARACTERIZATION OF EXTRACHROMOSOMAL CIRCULAR DNA IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA. PROOF-OF-CONCEPT REPORT USING COHORTS FROM BEIJING AND SHANGHAI. Liren Qian, Xinxin Xia, Jiaxin Liu, Xiaoping Chen, Yu Liu, Xiaona Wang, Sabina Iluta, Sergiu Pasca, Diana Gulei, Ciprian Tomuleasa. Annals of Translational Medicine, 2022, in press. impact factor: 3.932.

21. HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AND SUBSEQUENT ACUTE HEPATIC FAILURE IN A MULTIPLE MYELOMA PATIENT FOLLOWING COMBINATION THERAPY WITH IXAZOMIB-LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE. Catalin Constantinescu, Bobe Petrushev, Ioana Rus, Horia Stefanescu, Otilia Frasinariu, Simona Margarit, Delia Dima, Ciprian Tomuleasa. Journal of Personalized Medicine, 2022, in press. impact factor: 4.945