

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare

La data: _____

AVIZAT

Secția AȘM _____

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL **privind executarea proiectului de cercetări științifice fundamentale,** **concursul proiectelor pentru „Tinerii cercetători pentru anii 2018-2019”**

Proiectul: **Profilul focusării isoelectrice a Transferinei in dereglarile congenitale ale proceselor de glicozilare la pacienți din Moldova**

Cifrul Proiectului: **18.80012.04.04F**

Direcția Strategică: **Sănătate și biomedicină**

termen de executare: 31 decembrie 2019

Directorul proiectului

SAMOHVALOV Elena
(numele, prenumele)

(semnătura)

Directorul instituției

GLADUN Sergiu
(numele, prenumele)

(semnătura)

Consiliul științific/senat

REVENCO Ninel
(numele, prenumele)

(semnătura)

L.Ș.

CHIȘINĂU 2019

CUPRINS:

1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului (până la 1 pagină).
2. Rezultatele științifice obținute în cadrul proiectului.
3. Cele mai relevante realizări obținute în cadrul proiectului (până la 100 cuvinte).
4. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, COST...), inclusiv propunerile înaintate/proiecte câștigate în cadrul concursurilor naționale/internaționale cu tangența la tematica proiectului.
5. Colaborări științifice internaționale/naționale.
6. Vizite ale cercetătorilor științifici din străinătate.
7. Teze de doctorat/postdoctorat susținute pe parcursul realizării proiectului.
8. Manifestări științifice organizate la nivel național/internațional.
9. Aprecierea activității științifice promovate la executarea proiectului (premiu, medalii, diplome etc.).
10. Rezumatul raportului cu evidențierea rezultatului, impactului, implementărilor, recomandărilor.
11. Concluzii.
12. Bugetul proiectului, lista executorilor, lista tinerilor cercetători, doctoranzilor (conform anexei nr.1)
13. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (conform anexei nr.2)
14. Participări la manifestări științifice naționale/internaționale (conform anexei nr.3)

Director proiectului: **SAMOHVALOV Elena, dr. med., conf. univ**

(semnătura)

1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului

Proiectul CDGSCREEN este destinat unor cercetări fundamentale cu valoare aplicativă înaltă, având scopul de a introduce în practica medicală autohtonă diagnosticul dereglărilor congenitale ale glicozilării (CDG), care stau la baza afectărilor multisistemice și determină un grad avansat de disabilitate la copii.

Obiectivele centrale prezintă: selectarea criteriilor de diagnostic al pacienților suspecți la CDG, implementarea metodei IEFT (focusarea izoelectrice a transferinei) și evaluarea profilului IEFT ca metodă de elecție în screeningul CDG, care până în prezent nu a mai fost cercetată în Moldova. Studiul, în premieră în Moldova, se face original prin analiza profilului izoelectric al transferinei în ser la copiii suspecți pentru CDG, supervizat de profesori de la RadboudUMC, Nijmegen, Olanda, experți Europeni în CDG, sub conducerea cărora grupul de cercetători moldoveni din proiectul curent a fost instruit în 2016. În scopul îmbogățirii informației metabolice pentru aprecierea statutului metabolic al copiilor suspecți pentru CDG se pune perspectiva analizării complementare a profilului metabolic urinar prin spectroscopie RMN datorită colaborării cu grupul de Biospectroscopie de la Institutul Chimie Macromoleculară "P.Poni", Iași, România, astfel translând mai pe larg prototipul cercetărilor olandeze.

Astfel, pe punct de obiectiv central au fost propuse următoarele:

1. Selectarea grupului de pacienți suspecți pentru CDG prin aplicarea criteriilor clinice de suspiciune a tulburărilor metabolice specifice;
2. Implementarea focusării izoelectrice a Transferinei (IEFT) ca metodă de screening al CDG pe serul pacienților suspecți;
3. Evaluarea prin spectroscopie RMN a profilului metabolic urinar la copiii implicați în cercetare prin colaborarea cu Institutul Chimie Macromoleculară "P. Poni", Iași, România;
4. Crearea Biobăncii și completarea Registrului Național pe Boli Rare (cu pacienți CDG).

2. Rezultatele științifice obținute în cadrul proiectului

Lucrările științifice în etapa raportată au fost efectuate cu întârziere din cauza problemelor în procesul de achiziție a unor reagenți foarte specifici care niciodată nu au mai fost aduși în Moldova (gel pregătit pentru IEF, soluții amfolitice cu pH 3-5, 6-8 și 5-7, soluție de colorare, anticorpi policlonali pentru transeferina umană utilizați în IEF) a căror distribuitor a fost găsit în urma ultimei licitații. Se preconizează ca reagenții necesari să fie expediați pînă la sfârșitul lunii decembrie. În lucrările proiectului au participat 8 cercetători științifici din 2 laboratoare: Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare și Lab. Genetică Moleculară Umană.

În realizarea obiectivelor proiectului s-au efectuat următoarele:

- Au fost precăutate 96 surse bibliografice pe tematica Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării (CDG) în scopul elaborării criteriilor clinice de suspiciune, particularitățile evolutive ale CDG și modul de aplicare a metodei IEFT ca screening în CDG.
- A fost selectat un grup de cercetare format din 75 de pacienți suspecți pentru CDG cu completarea chestionarelor de studiu prin transferul criteriilor clinice elaborate de Centrul Univesitar Medical Radbound, Nijmegen, Olanda pentru aprecierea scorului de suspiciune și evoluție a CDG și stocarea materialului biologic de cercetare (ser, ADN, plasma, urină).
- Au fost pregătite condițiile de implementare a screening-ului selectiv prin IEFT la pacienți suspecți la CDG, iar probele de ser colectate vor fi puse în screening-ul IEFT după implementarea metodei.
- Probele de urină de la pacienții suspecți pentru CDG au fost transmise în laboratorul de Biospectroscopie RMN a fluidelor, Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România, în cadrul colaborării bilaterale. Probele a 75 de pacienți se află la momentul raportării în proces de analiză a spectrului metabolomic urinar.
- A fost inițiat și completat Registrul pentru monitorizarea pacienților suspecți pentru CDG, care include cei 75 de pacienți cu diagnosticul neclar suspecți pentru CDG și a Biobancii cu probe biologice, care la momentul raportării include 45 de probe de ADN, 75 de Urină și 75 de Ser. La 40 de mostre testul IEFT a fost efectuat în SUA și RadboundUMC (prin colaborările de susținere a debutului cercetării) pentru a servi ca model în procesul de diagnostic la etapa când metoda IEFT se va realiza în Moldova. În acest context au fost identificate 2 cazuri de probe fals-pozitive, care ulterior s-au dovedit a fi cazuri de Fructozemie și Galactozemie, care necesită diagnostic diferențiat și precizări metabolomice și molecular-genetice. Aceleași momente au fost precizate și prin metoda Spectroscopiei RMN a urinei acelor pacienți.
- În permanență se duce corespondență cu partenerii-experti Prof. Dirk Lefeber (Radbound UMC, Olanda) și Profesor Eva Morava (Mayo Clinic, SUA) în vederea celor 2 teze de doctorat inițiate în studiul CDG în Co-Tutelă cu aceștia și elaborării protocolului de diagnostic al pacienților cu CDG în Republica Moldova conform standardelor internaționale.

- În perioada de raportare au fost efectuate lucrările necesare pentru procurarea reagenților specifici pentru implementarea metodei de izoelectrofoculare a transferinei care au fost selectați în baza consultului cu experții din Olanda (Dirk Lefeber, Radbound UMC). Această metodă permite diagnosticarea a până la 90% din tipurile de CDG descrise până acum. Au fost completate 6 formulare pentru procurarea prin tender a reactivelor specifice indispensabile pentru realizarea IEFT. În ultimul tender organizat de IMSP Institutul Mamei și Copilului toate pozițiile propuse au fost acoperite și de aceea se presupune că până la sfârșitul lunii decembrie reagenții necesari pentru implementarea metodei vor fi achiziționați.
- S-au precăutat protocoale de implementare a metodelor de analiză la nivel molecular genetic la pacienții suspecți pentru CDG. Pentru realizarea acestui scop a fost efectuat designul primerilor pentru exonii 3-7 a genei *PMM2*, ceea ce va permite diagnosticul genetic a CDG tip Ia, care este cea mai frecventă formă de CDG (63%) (*tab.1*). În plus, pentru eliminarea cauzelor secundare care pot duce la rezultat fals-positiv a metodei IEFT au fost întreprinse măsuri pentru diagnosticul molecular al bolilor rare ca Galactozemia și Fructozemie, determinate de genele *GALT* și *ALDOB*, în scopul diferențierii definitive a rezultatelor obținute la IEFT. Design-ul primerilor pentru genele *ALDOB* și *GALT* sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Lista primerilor elaborați pentru secvențierea exonilor genelor *ALDOB*, *GALT*, *PMM2*

Nr.	Gena	Denumirea	Secvența primerilor	Mărimea ampliconului
1.	<i>PMM2</i>	Exonul 3	F: AGCGGTTTTATTGGTGGTCA R: TCTACCCGTTTCCTCATCTTCC	268pb
2.	<i>PMM2</i>	Exonul 4	F: AATCGTGGCTGAAGACCCTG R: CCCACATTAGCCCACCATGT	250pb
3.	<i>PMM2</i>	Exonul 5-6	F: ACATTGACCACACTAGCCTCT R: TTAGAACCAAGCCCAACAGC	981pb
4.	<i>PMM2</i>	Exonul 7	F: GGCAACCCACTAACTGACAA R: CGGGTGGGTAAAGTGTAGGT	321pb
5.	<i>GALT</i>	Exonul 1-2	F: ACGGCCCTGCAGATTTTC R: TGACCCAGAAGGAGGTTTCAC	696pb
6.	<i>GALT</i>	Exonul 3-5	F: CTTTGAAGCCCACCAGGTAA R: CCCAGAACCAAAGCTTCATC	600pb
7.	<i>GALT</i>	Exonul 7-8	F: AATGATGTGGAGGCTTGGAG R: TACTGGGAGCAACCTCCATC	681pb
8.	<i>GALT</i>	Exonul 9-10	F: GATGGAGGTTGCTCCAGTA R: GAGACGCCAGACTGTTCTGA	661pb
9.	<i>GALT</i>	Exonul 11	F: GAAGTCCATGCCACCATTCT R: TTCAAGGCCCTTTCTGCTTA	225pb
10.	<i>ALDOB</i>	Exonul 2	F: TGGGTCAGAGGTGTCACAGA R: ACAGGACTCAAAGCTCTACG	395pb
11.	<i>ALDOB</i>	Exonul 3	F: CTGTGGTGAGGGTCTCTGAG R: ATGTTCAAGAGTGTGGCCCT	390pb
12.	<i>ALDOB</i>	Exonul 4	F: GGGTCCCTCGCACTAATACA R: TGGCTCTAAGACCAGTGTAATAG	299pb

13.	ALDOB	Exonul 5	F: TGCTGATATGCTTGGCTGTT	496pb
			R: TGGACTCCTACTGGCTTGTG	
14.	ALDOB	Exonul 6	F: TTGTGGACAGCTGGAGATCC	564pb
			R: ACCTCCCTACCTTCTCTATGC	
15.	ALDOB	Exonul 7	F: TTGTGCTCAGTGGCTATGGA	500pb
			R: GGAGAAGAAGTGCTGGCTG	
16.	ALDOB	Exonul 2	F: CCCAAATGCCACAATCCAT	589pb
			R: ACTGACCTCTACTGCCACAT	
17.	ALDOB	Exonul 3	F: TGAGTGAAGGTTTGACTGGTTTC	963pb
			R: AGCTGGCTTCGTATTGTGAA	

Primerii pentru gena GALT au fost supuși testărilor și parametrizărilor în urma cărora a fost identificată temperatura optimă de aliniere a fiecărui primer (tab. 2). Acest lucru este indispensabil pentru lucrările de implementare a metodei de secvențiere ADN.

Tabelul 2. Temperatura optimă a primerilor pentru gene GALT

Primer	Temp. optimă
GALT E1-2	+58 ⁰ C
GALT E3-5	+57 ⁰ C
GALT E7-8	+60 ⁰ C
GALT E9-10	+58 ⁰ C
GALT E11	+58 ⁰ C

Ca urmare a derulării proiectului au fost inițiate 2 teze de doctorat în domeniul Dereglărilor Congenitale de Glicozilare pentru programele 322.01 - Pediatrie și neonatologie și 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală.

3. Cele mai relevante realizări obținute în cadrul proiectului (până la 100 cuvinte)

În cadrul proiectului au fost realizate următoarele:

- Au fost precăutate 96 surse bibliografice pe tematica Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării (CDG) în scopul elaborării criteriilor clinice de suspiciune, particularitățile evolutive ale CDG și modul de aplicare a metodei IEFT ca screening în CDG.
- A fost selectat un grup de cercetare format din 75 de pacienți suspecți pentru CDG cu completarea chestionarelor de studiu și stocarea materialului biologic de cercetare (ser/ADN/plasma/urină).
- Au fost pregătite condițiile de implementare a screening-ului selectiv prin IEFT la pacienți suspecți la CDG.
- Au fost inițiate 2 teze de doctorat pe tematica CDG studiată în cadrul proiectului.

4. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, COST...), inclusiv propunerile înaintate/proiecte câștigate în cadrul concursurilor naționale/internaționale cu tangența la tematica proiectului.

S-au dus lucrări asupra unui draft pentru propunerea de proiect H2020, "Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks" (H2020-MSCA-ITN-2019), care nu a fost aplicată din cauza întârzierii răspunsului de la colaboratorii de peste hotare. Propunerea prevedea antrenarea tinerilor cercetători în domeniul Erorilor Înnăscute de Metabolism, în special Dereglărilor Congenitale de Glicozilare (CDG) prin traininguri și schimb de experiență în țările implicate în consorțiu (Olanda și România).

5. Colaborări științifice internaționale/naționale.

Cercetarea în cadrul prezentului proiect a fost inițiată ca urmare a colaborării cu RadboudUMC, Nijmegen, Olanda, unde grupul de cercetare a fost instruit în 2016. Tot cu colegii olandezi s-a desfășurat corespondența în vederea consultărilor asupra pregătirii condițiilor de implementare a analizei IEFT ca screening selectiv în diagnosticul CDG și consultări în procesul de achiziționare a reagenților specifici. 40 de probe de ser au fost analizate în SUA și RadboudUMC pentru a servi drept model pentru diagnostic în CDG și s-au evidențiat 2 cazuri de IEFT fals-positiv care au necesitat ulterior confirmări prin teste adiționale.

Realizarea unui obiectiv din cadrul prezentului proiect s-a bazat pe colaborarea internațională cu Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" al Academiei Române, Iași datată din 2010 prin Acord de colaborare (prelungite în 2013, 2019) și Acord de cercetare în cadrul Consorțiului European eIMD (22.02.2017). Colaborarea bilaterală prevede cercetarea fluidelor biologice (urina colectată de la pacienții suspecți din grupul de cercetare) la prezența biomarkerilor specifici pentru erori înnăscute de metabolism, practică translată din RadboudUMC, Nijmegen, Olanda. În cadrul acestei colaborări au fost făcute precizările de diagnostic metabolomic a rezultatelor fals-pozitive a IEFT.

Tot ca urmare a activităților de instruire și colaborare cu colegii din Olanda, au fost inițiate 2 teze de doctorat în domeniul Dereglărilor Congenitale de Glicozilare pentru programele 322.01 - Pediatrie și neonatologie (Drd. Daniela Blaniță, conducător - Dr. Natalia Ușurelu și Co-tutelă - Profesor Eva Morava, Mayo Clinic, SUA) și 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală (Drd. Chiril Boiciuc, conducător - Dr. Natalia Ușurelu și Co-tutelă – Prof. Dirk Lefeber, Radbound UMC, Olanda). S-a convenit cu co-Promotorul la teza de doctorat Prof. Dirk Lefeber ca o parte din partea experimentală a tezei de doctorat să fie efectuată în Laboratorul din Radboud UMC, Olanda cu probele pacienților din Moldova.

6. Vizite ale cercetătorilor științifici din străinătate.

În perioada de raportare și de desfășurare a PTC Centrul Genetic de Excelență al IMSP IMC (cele 2 Laboratoare implicate în proiect) au fost vizitate de o delegație moldo-română condusă de Președintele AȘM Acad. Ion Tighineanu și Vice-președintele Academiei Române Acad. Bogdan Simionescu. Din

delegația Institutului de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” din Iași au făcut parte: dr. Călin Deleanu (Cercetător științific principal Gr. I, Coordonatorul grupului de Biospectroscopie RMN din partea României), dr. Anton Airinei (Directorul Institutului de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”), dr. Marcela Mihai (Secretar științific), dr. Valeria Harabagiu (Cercetător Principal Gr. I) cu care se realizează un obiectiv al proiectului, în care se cercetează urina suspectilor la CDG prin spectroscopie RMN – metodă chimică pentru cercetarea metabolomică aplicată în studierea CDG după modelul RadboadUMC, Olanda. http://asm.md/index.php?go=noutati1&new_language=0&page=3

7. Teze de doctorat/postdoctorat susținute pe parcursul realizării proiectului.

Proiectul dat servește ca bază pentru realizarea a 2 teze de doctorat în domeniul Dereglărilor congenitale de glicozilare pentru programele 322.01 - Pediatrie și neonatologie (Drd. Daniela Blaniță, conducător - Dr. Natalia Ușurelu și Co-tutelă - Profesor Eva Morava, Mayo Clinic, SUA) și 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală (Drd. Chiril Boiciuc, conducător - Dr. Natalia Ușurelu și Co-tutelă – Prof. Dirk Lefeber, Radbound UMC, Olanda). Ambii doctoranzi sunt la anul II al Scolii Medicale Doctorale a USMF ”Nicolae Testemițanu”.

8. Manifestări științifice organizate la nivel național/internațional

Participanții din acest proiect au făcut parte din echipa de organizare a conferinței anuale „Zilele bolilor rare” și au participat cu prezentări orale în anii 2018 și 2019, dar și la Conferința științifică anuală a IMSP IMC din 25.10.2019.

9. Aprecierea activității științifice promovate la executarea proiectului (premiu, medalii, diplome etc.).

Pe perioada de activitate în cadrul proiectului nu s-a obținut careva aprecieri încă, așa cum aceasta a fost o perioadă de debut a unor cercetări absolut noi în Moldova, care nu au putut genera încă rezultate remarcabile, dar suntem convinși că acestea vor fi pe viitor.

10. Rezumatul raportului cu evidențierea rezultatului, impactului, implementărilor, recomandărilor.

Proiectul de cercetare a tinerilor cercetători ”Profilul focusării isoelectrice a Transferinei în dereglările congenitale ale proceselor de glicozilare la pacienți din Moldova” (Acronim: CDGSCREEN, cifru: 18.80012.04.04F), desfășurat pe parcursul anilor 2015-2019 și destinat unor cercetări fundamentale a însumat acțiuni de Coordonare și Suport&Cercetare și Inovare, în care au activat cercetători tineri din 2 laboratoare științifice: Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare și Lab. Genetică Moleculară Umană. Obiectivul central al proiectului s-a axat pe a introduce în practica medicală autohtonă diagnosticul dereglărilor congenitale ale glicozilării (CDG), care stau la baza afectărilor multisistemice și determină un grad avansat de dizabilitate la copii.

Obiectivele centrale au prezentat: selectarea criteriilor de diagnostic al pacienților suspecți la CDG, implementarea metodei IEFT (focusarea isoelectrica a transferinei) și evaluarea profilului IEFT ca metodă de elecție în screeningul CDG, care până în prezent nu a mai fost cercetată în Moldova. Studiul, în premieră în Moldova, se face original prin analiza profilului izoelectric al transferinei în ser la copiii suspecți pentru CDG, supervizat de profesori de la RadboudUMC, Nijmegen, Olanda, experți Europeni în CDG, sub conducerea cărora grupul de cercetători moldoveni din proiectul curent a fost instruit în 2016. În scopul îmbogățirii informației metabolice pentru aprecierea statutului metabolic al copiilor suspecți pentru CDG se pune perspectiva analizării complementare a profilului metabolic urinar prin spectroscopie RMN datorită colaborării cu grupul de Biospectroscopie de la Institutul Chimie Macromoleculară ”P.Poni”, Iași, România, astfel translând mai pe larg prototipul cercetărilor olandeze. Astfel, pe punct de obiectiv central au fost propuse următoarele:

1. Selectarea grupului de pacienți suspecți pentru CDG prin aplicarea criteriilor clinice de suspiciune a tulburărilor metabolice specifice;
2. Implementarea focusării izoelectrice a Transferinei (IEFT) ca metodă de screening al CDG pe serul pacienților suspecți;
3. Evaluarea prin spectroscopie RMN a profilului metabolic urinar la copiii implicați în cercetare prin colaborarea cu Institutul Chimie Macromoleculară ”P. Poni”, Iași, România;
4. Crearea Biobăncii și completarea Registrului Național pe Boli Rare (cu pacienți CDG).

Deși lucrările științifice la etapa raportată au fost efectuate cu întârziere din cauza problemelor în procesul de achiziție a unor reagenți foarte specifici care nu au mai fost aduși în Moldova, s-a reușit a efectua următoarele:

- Au fost precăutate 96 surse bibliografice pe tematica Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării (CDG) în scopul elaborării criteriilor clinice de suspiciune, particularitățile evolutive ale CDG și modul de aplicare a metodei IEFT ca metodă de diagnostic și partajare (screening) în CDG.

- A fost selectat un grup de cercetare format din 75 de pacienți suspecți pentru CDG cu completarea chestionarelor de studiu prin transferul criteriilor clinice elaborate de Centrul Univesitar Medical Radbound, Nijmegen, Olanda pentru aprecierea scorului de suspiciune și evoluție a CDG cu stocarea materialului biologic de cercetare (ser, ADN, plasma, urină).
- Au fost pregătite condițiile de implementare a screening-ului selectiv prin IEFT la pacienții suspecți la CDG, iar probele de ser colectate vor fi supuse screening-ului IEFT după implementarea metodei, imediat cum vor fi primiți reagenții specifici.
- Probele de urină de la pacienții suspecți pentru CDG au fost transmise în laboratorul de Biospectroscopie RMN a fluidelor, Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România, în cadrul colaborării bilaterale; acestea se află în proces de analiză a spectrului metabolic urinar.
- A fost inițiat și completat Registrul pentru monitorizarea pacienților suspecți pentru CDG, care include cei 75 de pacienți cu diagnosticul neclar suspecți pentru CDG și a Biobancii cu probe biologice. La 40 de mostre testul IEFT a fost efectuat în SUA și RadboundUMC (prin colaborările de susținere a debutului cercetării) pentru a servi ca model în procesul de diagnostic la etapa cand metoda IEFT se va realiza în Moldova. În acest context au fost identificate 2 cazuri de probe fals-pozitive, care ulterior s-au dovedit a fi cazuri de Fructozemie și Galactozemie, precizate și prin metoda Spectroscopiei RMN a urinei acelor pacienți.
- Au fost inițiate 2 teze de doctorat cu Co-Promotori parteneri-experti Prof. Dirk Lefeber (Radbound UMC, Olanda) și Profesor Eva Morava (Mayo Clinic, SUA) în vederea studiului CDG conform standardelor internaționale.
- S-au precăutat protocoale de implementare a metodelor de analiză la nivel molecular genetic la pacienții suspecți pentru CDG.

Proiectul CDGSCREEN rămâne de o importanță majoră pentru practica medicală autohtonă așa cum prin intermediul realizării obiectivelor se pun bazele cercetării tulburărilor congenitale a proceselor de glicozilare la copii cu afectări multisistemice care generează retard mental și de creștere cu diverse dizabilități, care determină morbiditatea și mortalitatea infantilă, care se atestă încă majorată la noi în țară. Acest proiect deschide perspective și speranțe noi în procesul de diagnostic destul de complicat al numeroaselor bolilor rare care ar putea ulterior fi diagnosticate în Republica Moldova, fără a consuma banii pe cont propriu al pacientului și câștigarea timpului de analiză odată implementat în Moldova. În plus, unele forme de CDG sunt tratabile cu tratamente stric specifice și eficiente, iar pacienții diagnosticați corect și în timp util ar putea beneficia de un tratament sigur corespunzător. În același timp, diagnosticul molecular-genetic al formelor de CDG care se va face ca urmare a proiectului, va servi nu doar ca moment de confirmare a diagnosticului, ci se va utiliza în diagnostic prenatal cu scop de prevenire a cazurilor de CDG în familiile înregistrate.

11. Concluzii.

Proiectul de cercetare a tinerilor cercetători ”Profilul focusării isoelectrice a Transferinei în dereglările congenitale ale proceselor de glicozilare la pacienți din Moldova” (Acronim: CDGSCREEN, cifru: 18.80012.04.04F), desfășurat pe parcursul anilor 2015-2019 și destinat unor cercetări fundamentale a însumat acțiuni de Coordonare și Suport&Cercetare și Inovare, în care au activat cercetători tineri din 2 laboratoare științifice: Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare și Lab. Genetică Moleculară Umană. Obiectivul central al proiectului s-a axat pe a introduce în practica medicală autohtonă diagnosticul dereglărilor congenitale ale glicozilării (CDG), care stau la baza afectărilor multisistemice și determină un grad avansat de dizabilitate la copii. Sarcinile proiectului au fost realizate în volum parțial din cauza întârzierilor în achiziția unor reagenți specifici metodei IEFT, dar la nivel satisfăcător, astfel că s-au reușit următoarele:

- S-au precăutat surse bibliografice, care s-au pus la baza studiului.
- A fost selectat un grup de pacienți (n=75) suspecți pentru CDG pentru care s-au completat chestionarele de lucru și s-au recoltat material de cercetare.
- Au fost pregătite condițiile de laborator pentru implementarea testului IEFT ca metodă de diagnostic specific (screening CDG) și teste de diagnostic diferențiat metabolomic și molecular-genetic în practica medicală autohtonă.
- O parte din materialul de cercetare a fost analizat prin spectroscopie RMN (urina, n=75) la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România, în cadrul colaborării bilaterale; pentru altă parte (ser, n=40) testul IEFT a fost efectuat în SUA și RadboudUMC (prin colaborările de susținere a debutului cercetării) pentru a servi ca model în procesul de diagnostic la etapa când metoda IEFT se va realiza în Moldova.
- Au fost inițiate 2 teze de doctorat cu Co-Promotori parteneri-experti Prof. Dirk Lefeber (Radboud UMC, Olanda) și Profesor Eva Morava (Mayo Clinic, SUA) în vederea studiului CDG conform standardelor internaționale.

Proiectul CDGSCREEN rămâne de o importanță majoră pentru practica medicală autohtonă așa cum prin intermediul realizării obiectivelor se pun bazele cercetării tulburărilor congenitale ale proceselor de glicozilare la copii cu afectări multisistemice care generează retard mental și de creștere cu diverse dizabilități, care determină morbiditatea și mortalitatea infantilă, care se atestă încă majorată la noi în țară. Acest proiect deschide perspective și speranțe noi în procesul de diagnostic destul de complicat al numeroaselor boli rare care ar putea ulterior fi diagnosticate în Republica Moldova, fără a consuma banii pe cont propriu al pacientului și câștigarea timpului de analiză odată implementat în Moldova. În plus, unele forme de CDG sunt tratabile cu tratamente stric specifice și eficiente, iar pacienții diagnosticați corect și în timp util ar putea beneficia de un tratament sigur corespunzător. În același timp, diagnosticul molecular-genetic al formelor de CDG care se va face ca urmare a acestei cercetări, va servi nu doar ca moment de confirmare a diagnosticului, ci se va utiliza în diagnostic prenatal cu scop de prevenire a cazurilor de CDG în familiile înregistrate.

Volumul total al finanțării (mii lei) (pe ani)

Anul	Planificat	Executat	Cofinanțare
2018	100,0	120,0	20,0
2019	100,0	120,0	20,0

Lista executorilor (funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura)

Nr d/o	Numele/Prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
1.	Samohvalov Elena	1983	Dr.med., conf. univ.	Director proiect	
2.	Ușurelu Natalia	1973	Dr. med., conf. cercet.	Cercetător științific coordonator, Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare.	
3.	Blăniță Daniela	1986	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare	
4.	Munteanu Diana	1982	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare	
5.	Boiciuc Chiril	1990	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană	
6.	Coliban Iulia	1990	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană	
7.	Dorif Alexandr	1992	-	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană	
8.	Porubin Diana	1982	-	Economist	

Lista tinerilor cercetători

Nr d/o	Numele/Prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului
1.	Samohvalov Elena	1983	Dr.med., conf. univ.	Director proiect
2.	Blăniță Daniela	1986	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare
3.	Munteanu Diana	1982	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare
4.	Boiciuc Chiril	1990	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană
5.	Coliban Iulia	1990	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană
6.	Dorif Alexandr	1992	-	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană

Lista doctoranzilor

Nr d/o	Numele/Prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului
1.	Blăniță Daniela	1986	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Profilaxia Patologiilor Ereditare
2.	Boiciuc Chiril	1990	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană
3	Munteanu Diana	1982	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană
4.	Coliban Iulia	1990	Doctorand	Cercetător științific stagiar, Lab. Genetică Moleculară Umană

Director proiectului **SAMOHVALOV Elena, dr. med., conf. univ**

(semnătura)

LISTA
lucrărilor publicate

- **Articole în culegeri de materiale internaționale:**

1. BLĂNIȚĂ, D.; BOICIUC, C.; SACARĂ, V.; SAMOHVALOV, E.; STAMATI, A.; MORAVA, E.; LEFEBER, D.; WEVERS, R.; UȘURELU, N. The variability of clinical manifestations in Congenital Disorders of Glycosylation. *Proceedings of 5th Medical Genetics Congress with International Participation*. 2018, 41-48. E-book.

- **Capitole în monografiile și culegeri:**

1. BOICIUC, C.; SACARĂ, V. Secvențierea ADN-ului. În: Metode de Diagnostic Clinic și Laborator în Genetica Medicală (ghid practic). Resp. ed. V. SACARĂ, N. UȘURELU, M. PUIU. Ch.: "Editura Baster Media", 2019. pp. 55-63. ISBN 978-9975-3296-0-6.

- **Rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (naționale / internaționale):**

1. BLĂNIȚĂ, D.; SACARĂ, V.; BOICIUC, K.; HLISTUN, V.; GROSU, I.; DORIF, A.; SAMOHVALOV, E.; MORAVA, E.; LEFEBER, D.; WEVERS, R.; UȘURELU, N. Spectrul manifestărilor clinice în Dereglările Congenitale ale Glicozilării. În: *Conferința națională Zilele Pediatriei Iașene „N.N.Trifan” – ediția a XXX-a. Volum de rezumate*. Iași, 2017, p. 22-23. ISBN 2537-1401.
2. BLĂNIȚĂ, D.; BOICIUC, K.; SACARĂ, V.; SAMOHVALOV, E.; STAMATI, A.; MORAVA, E.; LEFEBER, D.; WEVERS, R.; UȘURELU, N. Erorile metabolismului carbohidraților: dereglările congenitale ale glicozilării. *Școala Medicală Pediatrică, ediția a VI-a, volum de rezumate*, Iași 15-17 mai 2018. p. 10.

Director proiectului SAMOHVALOV Elena, dr. med., conf. univ

(semnătura)

Participări la manifestări științifice naționale/internaționale

- **Conferințe internaționale:**

1. Școala Medicală Pediatrică, ediția a VI-a, Iași, România, 15-17 mai 2018 (Blăniță Daniela, Ușurelu Natalia, Munteanu Diana) cu prezentare orală pe tematica proiectului: "Erorile metabolismului carbohidraților: Dereglările congenitale ale glicozilării".
2. Congresul al V-lea a Societății Române de Genetică Medicală cu participare internațională, Gura Humorului, România, Cursul practic precongres de genetică clinică „Semne evocatoare în genetica clinică”, 24-28.09.2018 cu prezentări orale (Natalia Ușurelu, Daniela Blăniță, Iulia Grosu-Coliban, Dorif Alexandr).

- **Conferințe naționale:**

1. Conferința națională „Ziua Bolilor Rare”, 28 Februarie 2018, IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău. (Coliban Iulia, Boiciuc Chiril, Țurcan Doina, Dorif Alexandr, Blanita Daniela, Ușurelu Natalia, Munteanu Diana) cu prezentare orală pe tematica proiectului: „Dereglări congenitale ale glicozilării drept cauză în afecțiuni multisistemice”.
2. Conferința națională „Ziua Bolilor Rare”, 27-28 Februarie 2019, IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău. (Coliban Iulia, Boiciuc Chiril, Țurcan Doina, Dorif Alexandr, Blanita Daniela, Ușurelu Natalia, Munteanu Diana) cu prezentări orale.
3. Conferința științifică anuală a Institutului Mamei și Copilului, 25 Octombrie 2019 (Blanita Daniela) cu prezentare orală cu titlul “Variabilitatea clinică și evolutivă în Dereglările Congenitale ale Glicozilării”.

- Participări la cursuri specializate:

1. Participarea la cursul „Clinical Genomics and NGS”, Bertinoro, Italia (Boiciuc Chiril), 28 aprilie - 3 mai 2019.

Director proiectului **SAMOHVALOV Elena, dr. med., conf. univ**

(semnătura)