

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2022

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2022

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2022
privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020–2023)

**”Medicina genomică și cercetarea metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice
pentru generații sănătoase în Republica Moldova”**
(Acronim: SCRENGEN, Cifru: 20.80009.8007.22)

Prioritatea Strategică : Sănătate. 1. Maladiile netranmisibile – monitorizare epidemiologică,
prevenție, diagnostic și tratament.

Directorul organizației **GLADUN Sergiu** _____

Consiliul științific **CARAUȘ Tatiana** _____

Conducătorul proiectului **UȘURELU Natalia** _____
L.Ș.

Chișinău 2022

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Etapa III. ETAPA de EXTINDERE si ANALIZĂ. Extinderea programelor de diagnostic metabolic si genetic.

2. Obiectivele etapei anuale

O III.1. Restartarea programului de screening metabolic neonatal prin RMN spectroscopie la nou-nascuții din in IMSP IMC.

O III.2. Extinderea spectrului de analize pentru diagnostic biochimic si genetic, monitoring si diagnostic diferențiat al bolilor genetice.

O III.3. Continuarea monitoringul-ui malformatiilor congenitale conform EUROCAT si screeningului neonatal la PKU cu analiza dinamicii acestora in Republica Moldova.

O III.4. Profilaxia primară, secundară și terciara a bolilor genetice. Completarea Registrului National de Boli Rare si a Biobancii.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

A III.1

1. Restartarea screening-ului metabolic neonatal în Maternitatea IMSP IMC (01.02.2022). Colectarea probelor de urină de la copii nou-născuți în maternitatea IMSP Institutul Mamei și Copilului în baza acordului informat semnat, cu scopul de a precăuta biomarkeri metabolici asociați cu dereglări ale metabolismului prin spectroscopia RMN la Institutul de Chimie Macromoleculară „Pentru Poni” a Academiei Române, Iași, România. (Acord de Parteneriat nr. 77 din 19.10.2019).
2. Prelucrarea probelor de urină colectate în conformitate cu cerințele de păstrare (alicotarea și congelarea) și transportarea (pe gheață organică). (acțiune longitudinală pe parcursul anului). Completarea chestionare pentru fiecare nou-născut a cărui urină a fost colectată cu date din fișa medicală. Crearea bazei de date de tip Excel cu informații despre probele de urină codificate/cifrate ce vor fi trimise în Iași, România. (Acord de Parteneriat nr. 77 din 19.10.2019)

A III.2

1. Aplicarea metodei de secvențiere a ADN nuclear în cercetarea mutațiilor genetice prin secvențierea de tip Sanger în maladiile: Alcaptonurie (*HGD*), Hiperglicemie Nonketotică (*GLDC*), maladia Wilson (*ATP7B*), maladii mitocondriale (genele *POLG*, *SURF1*, *SDHA*, *BCS1L*, *DGUOK*), PKU (*PAH*), MMA(*MMA*,*MMAA*), Galactozemie (*GALT*, *GALK*, *GALM*, *GALE*), Fructozemie (*ALDOB*), CDG (*PMM2*).
2. Analiza materialului genetic al pacienților la prezența mutațiilor în genele bolilor: neuromusculare prin metode de analiza a fragmentelor repetitive, qPCR sau secvențierea Sanger: ataxii spinocerebelare (gene *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *ATXN7*, *ATXN8*, *ATXN10*, *CACNA1A*, *PPP2R2B*, *TBP*), ataxia Friedreich (gena *FXN*), boala Huntington (gena *HTT*), boala Tay-Sachs (gena *HEXA*), scleroză laterală amiotrofică (gena *C9orf72*), hyperammonemia (gena *OTC*), haemophilia A (gena *F8*), boala Charcot-Marie-Tooth tip I (gena *PMP22*), desbuquois dysplasia 2 (gena *XYLT1*), distrofie miotonică 1 (gena *DMPK*), distrofie miotonică 2 (gena *DM2*), dentatorubral-pallidolusian atrophy (gena *ATN1*), sindromul X fragil (gena *FMRI*), sindromul XE fragil (gena *AFF2*), sindromul Prader-Willi (gene *IPW*, *SNRPN*), sindromul Angelman (gene *UBE3A*, *ATP10A*), atrofie musculară spinală și bulbară (gena *ARI*), atrofie musculară spinală (gene *SMN1*, *SMN2*), sindromul DiGeorge tip I (gene *PRODH*, *CRKL*, *COMT*, *SLC25A1*, *TBX*), sindromul DiGeorge tip II (gene *CELF2*, *NEBL*), sindromul cri du chat (gena *TERT*), aceruloplasminemia (gena *CP*), miopatie Thomsen (gena *CLCN1*), adrenoleicodistrofie X-lincată (*ABCD1*, exon 6).
3. Implementarea tehnicii HRM pentru determinarea predispoziției genetice de boală celiacă (HLA-DQA1*05, DQB1*02, DQB1*0302) în scopul diferențierii bolilor genetice.
4. Analiza de secvențiere a ADN mitocondrial și analiza materialului genetic prin tehnica HRM în diagnosticul celor mai frecvente mutații mitocondriale și analiza heteroplasmiei mutațiilor la pacienții suspecți de maladii mitocondriale.
5. Inițierea programului de screening selectiv molecular-genetic pentru Atrofia Musculară Spinală. Testarea metodei de identificare a mutațiilor asociate Atrofiei Musculare Spinale (anumiți exoni ai genelor *NAIP* și *GFT2H2*) din pete de sânge la nou-născuți prin tehnica qPCR. Parametrizarea metodei de diagnostic al atrofiei musculare spinale prin tehnica MLPA.
6. Analiza aminoacizilor în fluide biologice umane (plasmă, urină, lichid cefalorahidian) prin

metoda de cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) la pacienți cu boli genetice.

7. Analiza de screening pentru tulburari congenitale ale glicozilării prin metoda IEFT la pacienții suspecți de CDG.
8. Aplicarea work-up-ului metabolic în scopul diagnosticului tulburărilor congenitale ale glicozilării la pacienții cu afectări multisistemice.
9. Elaborarea și optimizarea metodelor analitice pentru monitorizarea continuă a pacienților cu fenilcetonurie (PKU) în scopul controlului eficienței terapiei specifice efectuate. Dozarea a 6 aminoacizi, acidului fenilpiruvic și feniletilaminei în spoturi de sânge și urină de la pacienții cu PKU.
10. Elaborarea metodelor analitice pentru diagnosticul tulburărilor metabolismului acizilor grași. Evaluarea posibilității dozării acizilor grași în spoturi de sânge.

A III.3

1. Implementarea principiilor EUROCAT în monitoring-ul malformațiilor congenitale, monitoring-ul continuu al screening-ului neonatal la Fenilcetonurie (PKU) și analiza dinamică a indicatorilor acestora în Republica Moldova.
2. Continuarea screening-ului metabolic neonatal prin RMN spectroscopie
3. Continuarea analizelor biochimice și molecular-genetice în scop de diagnostic, monitoring și diagnostic diferențiat al bolilor genetice

A III.4

1. Aprecierea eficienței analizelor prin metodele aplicate în profilaxia primară, secundară și terțiară și sumarizarea rezultatelor etapei.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

A.III.1.

1. Restartarea screening-ului metabolic neonatal pilot la nou-născuții din maternitatea IMC.
2. Prelucrarea probelor de urină colectate în conformitate cu cerințele de păstrare (alicotarea și congelarea) și transportarea sistematică a acestora (pe gheață organică) la laboratorul Biospectroscopie RMN al Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" al Academiei Române unde se fac analizele conform Acordului de Parteneriat. Completarea chestionarelor pentru fiecare nou-născut a cărui urină a fost colectată cu date din fișa medicală cu obținerea Acordului informat al mamei. Crearea bazei de date de tip Excel cu informații despre probele de urină codificate/cifrate trimise spre analiză.

A.III.2

1. A fost aplicată metoda de secvențiere a ADN în scopul diagnosticului bolilor genetice ca: Alcaptonurie (*HGD*), Hiperglicinemie Nonketotică (*GLDC*), maladia Wilson (*ATP7B*), maladii mitocondriale (genele *POLG*, *SURF1*, *SDHA*, *BCS1L*, *DGUOK*), PKU (*PAH*), MMA(*MMA*,*MMAA*), Galactozemie (*GALT*, *GALK*, *GALM*, *GALE*), Fructozemie (*ALDOB*), CDG (*PMM2*) prin secvențierea Sanger al genelor determinante.
2. Testarea confirmativă a metodei de analiză a fragmentelor repetitive, qPCR sau secvențierea Sanger la prezența mutațiilor în genele determinante pentru următoarele boli neuromusculare:

ataxii spinocerebelare (gene *ATXN1, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN8, ATXN10, CACNA1A, PPP2R2B, TBP*), ataxia Friedreich (gena *FXN*), dentatorubral-pallidoluisian atrophy (gena *ATN1*), atrofie musculară spinală și bulbară (gena *ARI*), atrofie musculară spinală (gene *SMN1, SMN2*), adrenoleicodistrofia X-lincată (*ABCD1*, exon 6), sindromul DiGeorge tip I (gene *PRODH, CRKL, COMT, SLC25A1, TBX*), boala Huntington (gena *HTT*), sindromul cri du chat (gena *TERT*); analize în derularea pentru boala Charcot-Marie-Tooth tip I (gena *PMP22*), sindromul X fragil (gena *FMR1*), sindromul XE fragil (gena *AFF2*), sindromul Prader-Willi (gene *IPW, SNRPN*), sindromul Angelman (gene *UBE3A, ATP10A*); și pregătirea testărilor ulterioare pentru boala Tay-Sachs (gena *HEXA*), scleroza laterală amiotrofică (gena *C9orf72*), hyperammonemia (gena *OTC*), haemophilia A (gena *F8*), desbuquois dysplasia 2 (gena *XYLT1*), distrofia miotonică 1 (gena *DMPK*), distrofia miotonică 2 (gena *DM2*), sindromul DiGeorge tip II (gene *CELF2, NEBL*), aceruloplasminemia (gena *CP*), miopatie Thomsen (gena *CLCN1*).

3. Aplicarea analizei de secvențiere a ADN mitocondrial și aplicarea tehnicii HRM asupra materialului genetic în scopul diagnosticului celor mai frecvente maladii mitocondriale.

4. Testarea metodei programului de screening neonatal selectiv molecular-genetic pentru Atrofia Musculară Spinală. Aplicarea tehnicii qPCR pentru identificarea mutațiilor asociate Atrofiei Musculare Spinale (anumiți exoni ai genelor *NAIP* și *GFT2H2*) din pete de sânge de la nou-născuți. Parametrizarea metodei de diagnostic al atrofiei musculare spinale prin tehnica MLPA.

5. Aplicarea analizei aminoacizilor în fluide biologice umane (plasmă, urină, lichid cefalorahidian) prin metoda de cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) în work-up-ul metabolic la pacienți suspecți de boli genetice.

6. Parametrizarea metodei de screening selectiv pentru tulburări congenitale ale glicozilării prin metoda IEFT la pacienții suspecți de CDG.

7. Aplicarea work-up-ului metabolic cu completarea grupului de cercetare (225/270 pacienți) în scopul diagnosticului tulburărilor congenitale ale glicozilării la pacienții cu afectări multisistemice care simulează Paralizia Cerebrală Infantilă. Completarea bazei de date pe pacienții cu Acidurie Metilmalonică (9 cazuri) și Fenilcetonurie (128 cazuri) pentru pregătirea a 2 publicații.

8. Monitorizarea continuă a pacienților cu fenilcetonurie (PKU) în scopul controlului eficienței terapiei specifice efectuate prin dozarea a 6 aminoacizi, acidului fenilpiruvic și feniletilaminei în spoturi de sânge și urină de la pacienții cu PKU

AIII.3

1. Monitoring-ul continuu al malformațiilor congenitale conform principiilor EUROCAT și a screening-ului neonatal la Fenilcetonurie (PKU) și analiza dinamicii indicatorilor acestora în Republica Moldova.

AIII.4

1. Completarea Registrului Național de Boli Rare și a Biobancii. Aprecierea eficienței analizelor prin metodele aplicate în profilaxia primară, secundară și terciară. Elaborarea Programului Național pe Boli Rare și Protocoalelor clinice naționale pe Amiotrofia Spinală, Miodistrofia Duchenne.

5. Rezultatele obținute.

Etapă a III-a a proiectului SCREENGEN în decursul anului 2022 denumită ETAPA de EXTINDERE și ANALIZĂ în care scopul a fost de extindere a programelor de diagnostic metabolic și genetic testate și analiza profilului biomarkerilor specifici diferitor grupuri de pacienți cu boli genetice, propuse spre cercetare în etapele anterioare ale proiectului. După trasarea obiectivelor specifice planificate pentru îndeplinirea scopului au fost alese acțiuni care au condus spre executarea practică a tuturor sarcinilor propuse.

În vederea realizării Obiectivului 1, în acest an s-a reușit restartarea screening-ului metabolic neonatal-pilot prin colectarea urinei de la nou-născuții din Maternitatea IMSP IMC cu analiza acestora prin spectroscopie RMN (în laboratorul Biospectroscopie al Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" al Academiei Române din Iași - ICMMP). Spectroscopia RMN este una din metodele de "next generation metabolic screening" capabilă să ofere un spectru de metaboliți foarte larg (în jur de 300) specifici pentru diverse erori înnașcute de metabolism, care nu pot fi de regulă diagnosticate prin alte căi până când boala începe manifestările clinice și devine ireversibilă. În acest sens a fost emis un Ordin intern nr. 102 din 21.09.2022 prin care 4 secții ale IMSP IMC în care sunt nou-născuți vor participa în acest screening, iar urina lor va fi recoltată în prima săptămână de viață a nou-născutului conform regulamentului pregătit anterior. Acest test se face prin informatizarea femeilor lauze prin postere și flyere elaborate în etapele precedente ale proiectului, emisiuni televizate și cu acordul informat al pacienților. La fiecare 2 săptămâni probele sunt transportate sistematic către Laboratorul de Biospectroscopie al ICMPPP din Iași pentru a fi supuse analizei. Până la etapa de raportare au fost recoltate 195 probe de urină de nou-născuții din Maternitatea IMSP IMC, iar după inițierea analizării lor 1 caz a fost depistat cu Eroare înnașcută de metabolism – Fenilcetonuria. Acest caz a fost confirmat și prin metodă validată, cea de screening neonatal existent în țară la Fenilcetonurie prin metoda fluorometrică.

În cadrul Obiectivului 2 conform planului de activități pentru anul 2022 au fost trasate mai multe obiective specifice, iar acțiunile întreprinse asupra implementării diferitor metode molecular-genetice noi au permis următoarele realizări. Spectrul de boli posibile de definitiv diagnosticat la nivel molecular-genetic s-a extins cu 9 maladii: Alcaptonurie (*HGD*), Hiperglicinemie Nonketotică (*GLDC*), maladia Wilson (*ATP7B*), maladii mitocondriale (genele *POLG*, *SURF1*, *SDHA*, *BCS1L*, *DGUOK*), PKU (*PAH*), MMA(*MMA*,*MMAA*), Galactozemie (*GALT*, *GALK*, *GALM*, *GALE*), Fructozemie (*ALDOB*), CDG (*PMM2*) la care se aplică metoda de secvențiere Sanger al genelor determinante.

Implementând metoda de analiză a fragmentelor repetitive pe materialul genetic al pacientului, qPCR sau secvențierea Sanger a fost posibilă identificarea pozitivă a mutațiilor în 22 de gene determinante pentru următoarele boli neuromusculare: ataxii spinocerebelare (gene *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *ATXN7*, *ATXN8*, *ATXN10*, *CACNA1A*, *PPP2R2B*, *TBP*), ataxia Friedreich (gena *FXN*), dentatorubral-pallidolusian atrophy (gena *ATNI*), atrofie musculară spinală și bulbară (gena *ARI*), atrofie musculară spinală (gene *SMN1*, *SMN2*), adrenoleicodistrofia X-lincată (*ABCD1*, exon 6), sindromul DiGeorge tip I (gene *PRODH*, *CRKL*, *COMT*, *SLC25A1*, *TBX*), boala Huntington (gena *HTT*), sindromul cri du chat (gena *TERT*). Alte 7 analizele se află în derulare pentru boala Charcot-Marie-Tooth tip I (gena *PMP22*), sindromul X fragil (gena *FMR1*),

sindromul XE fragil (gena *AFF2*), sindromul Prader-Willi (gene *IPW*, *SNRPN*), sindromul Angelman (gene *UBE3A*, *ATP10A*). Pentru încă 11 gene determinate pentru boala Tay-Sachs (gena *HEXA*), scleroza laterală amiotrofică (gena *C9orf72*), hyperammonemia (gena *OTC*), haemophilia A (gena *F8*), desbuquois dysplasia 2 (gena *XYLT1*), distrofia miotonică 1 (gena *DMPK*), distrofia miotonică 2 (gena *DM2*), sindromul DiGeorge tip II (gene *CELF2*, *NEBL*), aceruloplasminemia (gena *CP*), miopatie Thomsen (gena *CLCN1*) sunt pregătite algoritmele de testare și vor fi analizate ulterior.

În perioada anului 2022, s-a lucrat la implementarea secvențierii genomului mitocondrial cu primerii personalizați în scopul identificării variantelor patogene asociate maladiilor mitocondriale și aprecierii haplotipului mitocondrial. În acest scop au fost efectuate 284 reacții de secvențiere la 29 pacienți suspecti la maladii mitocondriale și în urma analizării rezultatelor cu utilizarea bazelor de date: ClinVar, OMIM, Khondrion, gnomAD, MitoMAP, Ensembl Variant Effect Predictor, MitBASE, AmtDB, MitoFish, MitoVariome, s-au depistat o serie de polimorfisme potențial patogene și patogene la 7 persoane. În rezultatul secvențierii s-a depistat un pacient cu Neuropatia optică ereditară Leber (mutația m.11778G>A în gena *MT-ND4*), 6 pacienți cu mutații potențial patogene asociate cu sindromul Leigh, neuropatie optică și miopatie juvenilă. Ca urmare, s-a extins spectrul de diagnostic molecular-genetic și pentru maladii mitocondriale.

În direcția implementării screening-ului la Amiotrofie Spinală în Moldova a fost implementată metoda de apreciere a numărului de copii ale genelor *SMN1/SMN2*, prin tehnica MLPA (act de inovare). S-a elaborat Protocolul Clinic Național pentru SMA. S-a realizat parametrizarea metodei și elaborarea protocolului de lucru în scopul utilizării ca screening de identificare a mutației cauzatoare SMA (în 95% cazuri) prin tehnica qPCR. Totodată a fost inclus un grup de 96 probe de ADN ale probanzilor cu SMA pentru aprecierea frecvenței delețiilor în genele *NAIP*, *GTF2H2* și *GEMIN2* asociate patologiei SMA. În idea inițierii screeningului neonatal pentru SMA au fost colectate 130 de acorduri împreună cu cardurile cu pete de sange (DBS) de la nou-născuți. În acest sens, a fost elaborată baza de date pentru înregistrarea participanților în studiu. În vederea realizării cu succes al sarcinii se colaborează cu Clinical Laboratory Standards Institute, USA la elaborarea unui protocol internațional pentru screeningul nou-născutului pentru SMA.

În vederea implementării metodei IEFT – isoelectrofoocusarea Transferinei – ca ”standard de aur” în diagnosticul tulburărilor congenitale de glicozilare (CDG) au fost efectuate o serie de testări sub ghidarea tutorilor-experti din Olanda (RadboudUMC, Nijmegen), care încă nu s-au soldat cu succes pentru a fi implementată în practică, iar în acest scop se mai necesită o serie de testări experimentale cu antrenarea experților străini.

Pentru extinderea posibilității diagnosticului bolilor genetice continuă completarea grupului de cercetare pentru diagnosticul Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării – grup de tulburări genetice care afectează multisistemic copilul și deseori este confundat cu Paralizia cerebrală Infantilă. Are loc îndeplinirea chestionarelor, semnarea acordurilor informative și colectarea probelor biologice, sumând racolarea a 225 din cei 270 de pacienți suspecti pentru CDG. Pe parcursul procesului de cercetare a Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării, în urma efectuării work-upului metabolic la pacienții suspecti pentru CDG și analize molecular-genetice, s-au

diagnosticat o serie de patologii genetice a căror tablou clinic se suprapune cu manifestările clinice caracteristice CDG-ului, astfel mimând acest grup de patologii. La moment putem raporta 17 maladii genetice confirmate la nivel de ADN care mimează CDG. În același context, au fost completate bazele de date pe pacienții cu Acidurie Metilmalonice (9 cazuri, frecvența 1:40.000) și Fenilcetonurie (128 cazuri, frecvența 1 : 6464) pentru pregătirea a 2 publicații în etapa următoare a proiectului.

Ca primă analiză în work-upul metabolic realizat la pacienții suspecți de erori înnăscute de metabolism este cuantificarea aminoacizilor în mediile fluide ale organismului (sange, urină) prin metoda HPLC. Astfel, au fost analizate 106 plasmе: 24 de la pacienți cu PKU și 82 de la pacienți cu diagnostic neclar. În rezultat, în 40% din pacienții analizați au fost identificate profiluri anormale ale aminoacizilor. Cel mai des s-au observat nivele anormale ale aminoacizilor *Ala*, *Arg*, *Val*, *Ile*, *Leu*, *Gly*, *Phe* și ale raportului *Phe/Tyr*, *Ala/Lys* specifice pentru diagnosticul Fenilcetonuriei, Hiperglicinemiei non-ketotice, maladiilor mitocondriale, Alcaptonuriei s.a. tulburări secundare. Toate aceste maladii au fost confirmate ulterior prin identificarea mutațiilor în genele determinante în laboratorul nostru datorită metodelor molecular-genetice implementate la toate etapele proiectului. Work-upul metabolic continuă cu investigarea urinii pacienților la spectrul acizilor organici prin metoda Spectroscopie RMN realizată prin cooperarea cu ICMPP, Iași, unde sistematic ducem probele în condiții termice speciale pentru a fi analizate printr-o metodă de "next generation metabolic screening" al urinii, contribuind astfel la identificarea în jur de 300 metaboliți specifici pentru erori înnăscute de metabolism și conducând spre stabilirea unui diagnostic finit.

În scopul evidenței eficienței dietoterapiei la pacienții cu PKU s-a elaborat metoda HPLC cu detecție fluorimetrică de dozare a 21 aminoacizi în spoturi de sânge, dozarea acidului fenilpiruvic în plasma sanguină, iar tehnica de dozare în urină a fost optimizată. Pentru ambele metode s-au determinat caracteristicile metrologice de bază. Studiul pilot, realizat pe 22 perechi de probe, denotă lipsa unei corelații strânse dintre nivelurile de fenilpiruvat în plasmă și urină, prelevate în aceeași zi. Acest fenomen indică prioritatea monitorizării fenilpiruvatului în plasmă, ca criteriu pentru aprecierea riscului dezvoltării efectelor neurotoxice la pacienții cu PKU, dar necesită o investigație mai profundă. Tehnicile elaborate au fost testate la analiza a 593 probe de spoturi uscate de sânge, 151 probe de urină și 36 probe de plasma sanguină, prelevate de la pacienți cu boli genetice. Aceleași probe de urina au fost transmise pentru analiza acizilor organici în Lab de la ICMPP, Iași pentru a asocia spectrul acizilor organici la pacienții cu PKU în funcție de nivelul Phe în sange și a compara informativitatea metodelor utilizate în cercetare în vederea informației metabolice obținute la pacienții aflați în monitoring.

În cadrul obiectivului 3 monitoring-ul malformațiilor congenitale conform principiilor EUROCAT a stabilit o prevalență a malformațiilor congenitale mai redusă (10,38 și 9,65 la 1000 nașteri) pe perioada pandemică (2020-2021) favorizată probabil de rata redusă a procesului de înregistrare a malformațiilor congenitale, dar și posibil cauzată de înlăturarea posibil a unor factori externi teratogeni prin limitarea mobilității populației. Trendul urmează a fi urmărit în dinamică. Din numărul total al malformațiilor congenitale înregistrate s-au evidențiat cele cardiovasculare (22,9%), multiple (19,1%), osteomusculare (16,9%), a câte 10,8% revenind malformațiilor sistemului nervos și urinar. În cadrul anomaliilor "de veghe" se constată o creștere

a frecvenței Sindromului Down. Evaluarea eficienței metodelor de prevenire a malformațiilor congenitale se va face la finele anului când se va finaliza înregistrarea cazurilor de malformații congenitale la toate nivelele de asistență medicală. În vederea profilaxiei malformațiilor congenitale prenatale s-a pus sarcina de elaborării metodei FISH interfazic în diagnosticul prenatal rapid (48-72 ore versus 3 săptămâni prin metoda cariotipării constituționale fetale clasice) pentru a pune în evidență restructurări cromozomiale la făt, care la moment se află la finele etapei de testare.

În același context, indicatorii screening-ului neonatal la Fenilcetonurie (PKU) la noi în țară continuă să înregistreze valori competitive cu cele raportate la nivel internațional, rata de acoperire fiind la 95% în ultimii 5 ani cu o specificitate de 100% și acuratețe maximală. În fiecare an se înregistrează câte 2-5 nou-născuți cu PKU.

Ca activitate longitudinală pe parcursul anului are loc completarea Registrului Național pe Boli Rare și a Biobăncii cu materiale biologice prelevate de la subiecții de cercetare. Astfel pe parcursul anului 2022 suplinite 270 de probe biologice (urină, ser, plasmă) de la pacienți cu diagnostic neclar, 330 de probe de la pacienți cu PKU și 195 de probe pentru screening-ul RMN. În plus, în laborator au fost efectuate 255 de reacții PCR, 180 de reacții de scepțiere. În perioada de raportare au fost efectuate 4 diagnostice prenatale (1- la GALT și 3 la PKU).

În cadrul proiectului SCRENGEN se realizează 6 teze de doctorat în domeniile Pediatrie și neonatologie și Biologie moleculară și genetică medicală, care la moment au trecut etapele de confirmare a titlului și au fost depuse pentru confirmări la Consiliul Consorțiului Școlii doctorale la USMF și USM.

De către echipa de cercetare a fost organizată conferința națională "Ziua Bolilor Rare" pe 25.02.2022, ediția a 7-a, on-line, eveniment înregistrat la EURORDIS (<http://www.rarediseaseday.org/page/news/thank-you-for-another-successful-year>), cu sesiune științifică cu 184 participanți, cu transmisiune live pe rețeaua Facebook. A fost organizat un Flash-Mob - online cu sloganul "*Alătură-te nouă pentru a face auzită vocea bolilor rare!*".

În vederea marcării Zilei internaționale a Fenilcetonuriei a fost emisă o scrisoare circulară prin maternitățile din țară pentru atenționarea importanței screening-ului neonatal și diseminarea rezultatelor acestuia pentru perioada pandemică 2020-2021 cu sloganul "*Nu omite niciun nou-născut din screening!*".

Rezultatele au fost publicate în 37 de publicații în țară și în străinătate, dintre care 11 articole, 17 teze la evenimente științifice internaționale și 4 naționale, 3 e-Postere internaționale și 2 naționale. Au fost aprobate 2 Protocoale clinice naționale și Program Național pe Boli Rare. Cercetătorii au participat la 33 de evenimente științifice naționale și internaționale cu comunicări orale, e-postere. Aceste rezultate servesc drept bază pentru continuarea etapei de Extindere a programelor de diagnostic metabolic și genetic prin testare și analiză a markerilor biochimici și molecular-genetici în vederea diagnosticului timpuriu, screening-ului neonatal și selectiv, monitoring-ului continuu și profilaxiei bolilor genetice cu facilitarea accesării ulterioare a Consorțiilor și proiectelor internaționale.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Articole în reviste științifice internaționale

1. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HLISTUN, V., ȚURCAN, D., COLIBAN, I., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARA, V., MORAVA, E., UȘURELU, N. ” Tulburările Congenitale ale Glicozilării versus Maladii Mitocondriale” *Actualități în Patologia Pediatrică*, editura Gr.T.Popa.Iași 2022.48-56. ISBN: 978-606-544-674-8.
2. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. "Semne neurologice evocatoare în Tulburările Congenitale ale Glicozilării”. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*.Nr.1 Vol. 29.P 45-50. ISSN: 2068-8040
3. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. Neurological evocative signs in Congenital Disorders of Glycosylation.” *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. Nr.1.Vol.29.P50-55. ISSN: 2068-8040
4. UȘURELU, N. Semne evocatoare în Erorile Înnascute de Metabolism. *Actualități în Patologia Pediatrică*, editura Gr.T.Popa.Iași 2022. P 24-29. ISBN: 978-606-544-674-8.
5. SACARA, V. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies in the Republic of Moldova culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022
6. DORIF, A., SECU, D., SACARA, V. Wiskott-Aldrich Syndrome at children — diagnostic particularities. Culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022

Articole în reviste științifice naționale categoria B

1. COLIBAN, I., UȘURELU N., SACARĂ, V. Perspective of neonatal screening of spinal muscular atrophy, *Buletin de Perinatologie*, IMSP Institutul Mamei și Copilului 40 ani de activitate, Materiale Științifice, 2022, nr.1, pag.166-170. ISSN 1810-5289.
2. DORIF, A., SACARA, V. Appreciation of short repeats number in neurogenetic disorders diagnostic. *Buletin de Perinatologie*, 2022, nr. 1, p. 171 – 175. ISSN 1810-5289
3. HLISTUN, V., EFREMOV, E., BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, K., DELEANU, C., NICOLESCU, A., UȘURELU, N. Importanța profilului aminoacizilor plasmatici în diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism: studiu prospectiv, analitic. *MJHS* 27(1), 2022. CZU: 616-008.9-056.7-079. P: 5-16.
4. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., HLISTUN, V., SECU, D., SACARĂ, V. Challenges in diagnosis of Mitochondrial Disorders: Case reports. În: *Buletin de Perinatologie*, 2022. ISSN 1810-5289, p. 215-220.
5. SACARA, V., COLIBAN, V., SECU, D., BOICIUC, V., BOICIUC, C., DORIF, A. Realizări în domeniul diagnosticului molecular-genetic pe parcursul a 40 de ani în cadrul Institutului Mamei și Copilului. În: *Buletin de Perinatologie*, 2022. ISSN 1810-5289, p. 143-146.

Teze ale conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. „Semne neurologice evocatoare în Tulburările congenitale ale glicozilării.” *Supliment la Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din România*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P24. ISSN: 2344 – 3405.
2. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. „Neurological evocative signs in Congenital Disorders of Glycosylation”. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P24. ISSN: 2344 – 3405.
3. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HLISTUN, V., ȚURCAN, D., COLIBAN, I., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARA, V., MORAVA, E., UȘURELU, N. ” Tulburările Congenitale ale Glicozilării versus Maladii Mitocondriale” Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a. Iasi, Romania, 2022. P.30
4. BLĂNIȚĂ, D., HLISTUN, V., NICOLESCU, A., OGLINDĂ, A., TARCOMNICU, I., TUTULAN- CUNIȚA, A., STAMBOULI, D., DELEANU, C., UȘURELU, N. Diagnosticul Aciduriei metilmalonice (prezentare caz clinic). *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.28
5. COLIBAN I., BLĂNIȚĂ D., HADJIU S., UȘURELU N., REVENCO N., SACARĂ V. Molecular karyotype in clinical cases of SMA, *Volumul de rezumate de la al VI-lea Congres de Genetică Medicală cu Participare Internațională*. Craiova, Romania.2022.
6. DORIF, A., SECU, D., SACARA, V. Wiskott-Aldrich Syndrome at children — diagnostic particularities. *Culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia”* ediția II, 9-10.09.2022
7. MUNTEANU, D., HLISTUN, V., VUDU, L., STAMATI, A., UȘURELU, N. Mecanisme patogenetice ale afectării metabolismului aminoacizilor în obezitatea primara la copii. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.23
8. SACARA, V. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies in the Republic of Moldova culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022
9. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., SACARĂ, V. NARP/LS overlap in the clinical presentation associated with mitochondrial DNA mutations. În: *Volum de rezultate al celui de-al VI-lea Congres de Genetică Medicală cu participare internațională*. Craiova, România, 2022, p. 71-72.
10. SCURTUL, M., UȘURELU, D-C., BOICIUC, D C., SATO, A., GEMPERLE-BRITSCHGI, C., HLISTUN, V., BLANITA, D., SACARA, V., THÖNY, B., UȘURELU, N. Prospective BH4 responsiveness in moldovan PKU cohort. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, Vol 45, Suppl. 1, 2022, ISSN0141-8955, pag. 476.
11. TIHAI, O., HADJIU, S., SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., EGOROV, V., REVENCO, N. The impact of folic acid metabolism on the development of congenital brain malformation in children: the effect of maternal genotype. *Supplement to the Romanian journal of child and*

12. TIHAI, O., HADJIU, S., SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., EGOROV, V., REVENCO, N. Polimorfismul genelor ciclului folat la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. *Supliment la Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din România*. 2022, P120. ISSN: 2344 – 3405.
13. TIHAI, O., SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., EGOROV, V., REVENCO, N., HADJIU, S. Diagnosticul genetic al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente la copii. *Materialele Conferinței Chișinău-Sibiu Managementul interdisciplinar al copilului*, 2022, 156-157.
14. UȘURELU, N. ”Impactul erorilor înnașcute de metabolism în patologia neurologică pediatrică ”. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P21. ISSN: 2344 – 3405.
15. UȘURELU, N. ”The impact of inborn errors of metabolism on pediatric neurology ”. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P21. ISSN: 2344 – 3405.
16. USURELU, D-C. SCURTUL M. BOICIUC C., BLĂNIȚĂ D., SACARĂ V., USURELU, N. Diferențierea formelor Fenilcetonuriei în baza determinismului genetic. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.25
17. UȘURELU, N. Semne evocatoare în Erorile Înnașcute de Metabolism. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.32

Teze în lucrările conferințelor științifice naționale

1. HLISTUN, V., CASIAN, I., CASIAN, A., DELEANU, C., NICOLESCU, A., UȘURELU, N. Determination of urinary creatinine in patients with Alkaptonuria. Culegere de rezumate, Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. 2022. ISSN 2345-1467, p.502.
2. DORIF, A.; SACARA, V. Development of method for short repeats expansion caused ataxias diagnostic. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*. R, 29-30 septembrie 2022, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Moldova State University, 2022, p. 127. ISBN 978-9975-159-80-7.
3. COLIBAN I., BLĂNIȚĂ D., HADJIU S., UȘURELU N., REVENCO N., SACARĂ V. The link between clinical manifestations of SMA and unbalanced genomic changes. volum de rezumate ale conferinței „*Life Sciences in the Dialogue of Generations: Connections Between Universities, Academia and Business Community*” ISBN 978-9975-159-80-7.
4. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., SACARĂ, V. Overlap of clinical manifestations in Mitochondrial Diseases. In: Abstract book. The National Conference with international participation „*Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*”, Chisinau, 29-30 september 2022, p. 142. ISBN 978-9975-159-80-7.

Postere electronice la conferințe internaționale:

1. BLĂNIȚĂ, D., HLISTUN, V., ANTOHI, A., LUPU, V., SCHIRCA, L., NICULESCU, A., DELEANU, C., UȘURELU, N. EP31-2384 "Hyperammonia - pediatric challenge for Republic of Moldova", *SSIEM Annual Symposium 2022*, Freiburg, Germania;
2. BLĂNIȚĂ, D., LUPU, V., STAMATI, A., OGLINDĂ, A., CHIRIAC, A., UȘURELU, N. The challenge in Glycogen Storage Disorders associated with Mucopolysaccharidose type III B. *IGSD 2022 Virtual Conference*.
3. DORIF, A. DiGeorge syndrome type I diagnostics and deletion location in Moldovan patients by comparative expression qPCR – EAACI (*European Academy for Allergology and Clinical Immunology*) Hybrid Congress 2022, e-poster, 1-3 Iunie 2022, Praga, Republica Ceha si on-line.

Postere electronice la conferințe naționale:

1. DORIF, A., SECU, D., SACARA, V. Wiskott-Aldrich Syndrome at children — diagnostic particularities. Culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022
2. HLISTUN, V. "Determination of urinary creatinine in patients with Alkaptonuria". *Conferința Științifică Anuală "Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță,, organizată de Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 19-21 octombrie 2022. Poster.*

Alte lucrări științifice :

1. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ, PCN-402 Protocol clinic național (ediția I). Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 417 din 05.05.2022.
2. DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE, PCN-403, Protocolul clinic național (ediția I), Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 418 din 05.05.2022.
3. PROGRAM NAȚIONAL pe BOLI RARE (draft predata la Ministerul Sănătății.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Implementarea proiectului SCRENGEN generează rezultate cu puternic impact științific, cu importante valențe medico-sociale și un serios impact economic. În primul rând, obținerea rezultatelor științifice valoroase pentru care se pledează în proiectul propus va spori vizibilitatea Moldovei pe plan științific internațional, va aduce un plus valoare în imaginea țării în aspect social și economic. Implementarea screening-ului metabolic neonatal pilot la nou-născuții din maternitatea IMSP institutul Mamei și Copilului printr-o metodă *de next generation metabolic screening* face posibilă aplicarea principiilor de "maternitate a viitorului", în care erorile înnascute de metabolism pot fi identificate în prima săptămână de viață a copilului, atunci când boala încă nu se manifestă și se poate interveni cu un tratament util pentru a evita consecințele nefaste ale tulburărilor metabolice ereditare. Toate metodele de diagnostic și tratament utilizate în cercetare vor fi introduse drept activitate de rutină în practica medicală și ca subiecte de studiu în curricula universitară a USMF „N. Testemițanu” și USM, în parteneriat cu Ministerele de resort. La finalizare, rezultatele obținute vor servi dovada pentru elaborarea ghidurilor de conduită a EIM și a altor maladii genetice, protocoale de diagnostic cu completarea Registrului Național de Boli Rare, care ne vor permite aderarea și participarea comună în programele europene Horizon Europe. Dezvoltarea unui sistem de diagnostic timpuriu, abordarea individualizată urmată de tratamentul precoce al unui pacient cu EIM se va solda cu un impact socio-medical și economic pozitiv prin costuri mult mai înalte de întreținere a persoanelor handicapate cu dizabilități fizice sau mentale, decât depistarea timpurie și abordarea individualizată a acestora. Această abordare de diagnostic și tratament personalizat va rezulta cu formarea membrilor deplini și integrarea acestora în societate.

Rezultatele științifice obținute vor majora gradul de asistență medicală a pacienților din Moldova, care va urma cu o creștere a natalității, a bunăstării populației și la diminuarea indicatorului de morbiditate și mortalitate infantilă cu profilaxia cazurilor de boli genetice în populația Moldovei, astfel contribuind la venirea unor generații sănătoase.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

| Denumirea componentelor | Proprietar | Destinația |
|--|-------------------|-----------------------------------|
| Agitator de laborator pentru PCR MPS-1 | Lab. GMU și PPE | Agitator pentru soluții |
| Amplificator p/u executarea reacțiilor PCR | Lab. GMU și PPE | Pentru reacția PCR |
| Analizator de aminoacizi HPLC | Lab. GMU și PPE | Cromatografia fluidelor biologice |
| Analizator RPL fluorescent universal cu rotor ALA | Lab. GMU și PPE | |
| Aparat p/u electroforeză BV-160 | Lab. GMU și PPE | Electroforeza ADN |
| Aspirator medical echivalent OM-1 | Lab. GMU și PPE | |
| Baie ultrasonică | Lab. GMU și PPE | Difolvarea soluțiilor |
| Balanță semianalitică Bel Engineering M223i | Lab. GMU și PPE | Cântărirea substanțelor |
| Bloc electric cu regulator | Lab. GMU și PPE | Sursă de curent |
| Box amplificator p/u lucru strict curat cu probe | Lab. GMU și PPE | Loc steril de lucru |
| Camera de electroforeză p/u focusarea izoelectrică | Lab. GMU și PPE | Electroforeza Proteinelor |
| Camera p/u electroforeza Midi Plus Orizontal syste | Lab. GMU și PPE | Electroforeza ADN |
| Camera p/u electroforeză verticală | Lab. GMU și PPE | Electroforeza ADN |
| Centrifugă cu sistem de răcire Universal 320 R | Lab. GMU și PPE | Centrifugarea probelor |
| Centrifugă Heltich Universal 320 | Lab. GMU și PPE | Centrifugarea probelor |
| Centrifuga Micro 120 | Lab. GMU și PPE | Centrifugarea probelor |
| Computer GreatWall | Lab. GMU și PPE | Lucru de cercetare |
| Computer asus V-5PG31 | Lab. GMU și PPE | Lucru de cercetare |
| Computer Samsung | Lab. GMU și PPE | Lucru de cercetare |
| Congelator orizontal HAIER | Lab. GMU și PPE | Stocarea reagenților |
| Congelator Beko HSA 47520 | Lab. GMU și PPE | Stocarea reagenților |
| Congelator cu înghețare verticală | Lab. GMU și PPE | Stocarea reagenților |
| Fluorometru Qubit 3.0 Set q 33217 | Lab. GMU și PPE | Cuantificarea ADN |

| | | |
|---|-----------------|--------------------------|
| Hota cu flux laminar vertical | Lab. GMU și PPE | Loc steril de lucru |
| Imprimanta FOUNDER A650 | Lab. GMU și PPE | Printer pentru documente |
| Lada frigorifică Beco HSA 37530 | Lab. GMU și PPE | Stocarea reagenților |
| Laminar Box | Lab. GMU și PPE | Loc steril de lucru |
| Laptop ASUS V-535 | Lab. GMU și PPE | Lucru de cercetare |
| Măsurator de amoniu | Lab. GMU și PPE | Cuantificarea Amoniu |
| Agitator p/u ependorf FVL-2400N | Lab. GMU și PPE | Agitator pentru soluții |
| Nisa chimica BLAT HPL | Lab. GMU și PPE | Loc steril de lucru |
| Nisa chimica BLAT piatra artificiala | Lab. GMU și PPE | Loc steril de lucru |
| Notebook ASUS X51 RL | Lab. GMU și PPE | Lucru de cercetare |
| Notebook Lenovo idea PAD | Lab. GMU și PPE | Lucru de cercetare |
| pH metru | Lab. GMU și PPE | Cuantificarea pH |
| Printer p/u marcarea probelor | Lab. GMU și PPE | Printer pentru etichete |
| Real Time 7500 real time PCR sistem | Lab. GMU și PPE | PCR in timp real |
| Seventiator ADN 3500 Genetic Analiz | Lab. GMU și PPE | Secvențierea ADN |
| Sheiker (agitator p/u probe ADN) | Lab. GMU și PPE | Agitator pentru soluții |
| Sistem de electroforeză în gel (Clever) | Lab. GMU și PPE | Electroforeza ADN |
| Sistem de vizualizare și documentare PCR | Lab. GMU și PPE | Vizualizare gelurilor |
| Spectrofotometr ultraviolet | Lab. GMU și PPE | Cuantificarea ADN |
| Termociclu gradient p/u PCR controlat de PC | Lab. GMU și PPE | Pentru reacția PCR |
| Termociclu multicanal | Lab. GMU și PPE | Pentru reacția PCR |
| Termostat CH-100 | Lab. GMU și PPE | Incubarea probelor |
| Termostat TDB-120 | Lab. GMU și PPE | Incubarea probelor |
| Termostat echivalent Draai-Blok Bio TDB-100 | Lab. GMU și PPE | Incubarea probelor |
| Transiluminator TEX 35 | Lab. GMU și PPE | Vizualizare gelurilor |
| Transiluminator p/u viziunea fragmen | Lab. GMU și PPE | Vizualizare gelurilor |

| | | |
|--|-----------------|--|
| Video sistem cu cameră digitală PT (Biotest) | Lab. GMU și PPE | Vizualizare gelurilor |
| Agitator pentru eprubete Vortex V-1 | Lab. GMU și PPE | Agitarea eprubetelor |
| Amestecator de tuburi p-u PCR | Lab. GMU și PPE | Amestecarea soluțiilor în eprubete |
| Cameră p-u electroforeză | Lab. GMU și PPE | Pentru electroforeza fragmentelor de ADN |
| Centrifugă p-u laborator TG-16 | Lab. GMU și PPE | Centrifugarea eprubetelor |
| Congelator Snaige F 245 | Lab. GMU și PPE | Pastrarea probelor biologice |
| Cuptor cu microunde Midea | Lab. GMU și PPE | Încălzirea soluțiilor biologice |
| Distilator curățare dublă | Lab. GMU și PPE | Distilarea apei |
| Dozator automat 1-10-100 mkl | Lab. GMU și PPE | Măsurarea volum soluții |
| Frigider Haier | Lab. GMU și PPE | Păstrarea probelor biologice |
| Frigider Snaige C140 | Lab. GMU și PPE | Păstrarea produselor alimentare |
| Frigider Snaige RF 310 | Lab. GMU și PPE | Păstrarea probelor biologice |
| Frigider Snaige F100 (1101A) | Lab. GMU și PPE | Păstrarea probelor biologice |
| HP Laser Jet 12 ppm Ram 2mb - imprimantă | Lab. GMU și PPE | Imprimare |
| HP Laser Jet 1018 ppm Rb - imprimantă | Lab. GMU și PPE | Imprimare |
| Imprimantă Samsung SCX - 3400 | Lab. GMU și PPE | Imprimare |
| Imprimantă Canon I-SENSYS MF 3010 | Lab. GMU și PPE | Imprimare |
| Imprimantă HP Laser Jet 1020 | Lab. GMU și PPE | Imprimare |
| Imprimantă MDF HP Laser Jet Pro M1132MFP | Lab. GMU și PPE | Imprimare |
| Imprimantă/scaner/xerox SCX-4300 samsung | Lab. GMU și PPE | Imprimare/scaner |
| Laptop 15.6 Intel Celeron | Lab. GMU și PPE | |
| Microdozator 1-c 1000-5000 | Lab. GMU și PPE | Transferul anumitor volume de soluții |
| Microdozator 1-c 2-20mkl | Lab. GMU și PPE | Transferul anumitor volume de soluții |
| Microdozator 1-c200-1000 | Lab. GMU și PPE | Transferul anumitor volume de soluții |
| Mini Centrifuga p/u stripuri | Lab. GMU și PPE | Centrifugarea probelor |
| Mini Centrifuga Vortex Microspin FVI-2400 N | Lab. GMU și PPE | Centrifugarea si agitarea probelor |

| | | |
|--|-----------------|---------------------------------|
| Pompa de vid, minicompresor AS20W, 34202 | Lab. GMU și PPE | Filtrare solutii |
| Shaker pentru plate | Lab. GMU și PPE | Agitarea probelor |
| Termostat TS-80M-2 | Lab. GMU și PPE | Mentinere temperaturi specifice |
| Agitator magnetic | Lab. GMU și PPE | Agitator/amestec al solutiilor |
| Congelator orizontal VestForst VT208 | Lab. GMU și PPE | Stocarea probelor |

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

- USMF „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republica Moldova
- Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

- Institutul de Chimie Macromoleculara ”Petru Poni” al Academiei Române, Iași, departamentul de Biospectroscopie RMN
- CytoGenomic Medical Laboratory, București, România;
- Sanofi Genzyme, Cambridge, Massachusetts;
- The Radboud University Medical Center, Nijmegen, Olanda, Dr. Dirk Lefeber, Profesor în Neurologie, Laboratorul de Transare Metabolomica;
- Mayo Clinic, S.U.A. Dr. Eva Morava-Kozicz, Professor of Pediatrics
- Clinical Laboratory Standards Institute, S.U.A. la elaborarea NBS13 – protocol internațional pentru screeningul nou-născutului pentru diagnosticul SMA.(internațional, on-line). <https://clsi.org/>
- Participarea la meeting-uri cu COST.eu privitor la CA20115 – European Network on International Student Mobility (internațional, on-line). Organizator: COST.eu. <https://www.cost.eu/actions/CA20115/>

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (obligatoriu)

Pe parcursul perioadei de raportare ne-am confruntat cu un șir de probleme care într-o oarecare măsură pot afecta rezultatele obținute din proiect:

- Realizarea cercetării conform obiectivelor propuse a fost întârziată (spre luna septembrie 2022) de situația pandemică Covid-19, în special, în vederea implementării screening-ului neonatal urinar prin spectroscopie RMN, prin limitarea mobilității intraspitalicești și neștirea evoluției pandemiei. Deplasările în Iași au fost amânate din cauza diagnosticării infecției Covid la colaboratorii proiectului și de la noi, și din România, chiar dacă toți au fost imunizați încă din primăvara 2021. Pentru a evita transportul public în scop de deplasare s-a decis utilizarea autovehiculului personal în proiect, iar acest lucru a facilitat organizarea deplasărilor și evitarea carantinărilor.

- Întârzierea la semnarea contractului de finanțare – din păcate, nicio operațiune financiară legată de proiect nu poate fi făcută fără aprobarea contractului de finanțare anual, ceea ce duce la rețineri la salariul participanților în proiect, organizarea întârziată a tenderului și de procurare a reactivelor folosite în cercetare.

- Reținerea la salariu în primele trei luni ale anului este o problemă destul de stingentă, dar care se întâmplă cu regularitate de mai mult de 10 ani și care este în contradicție cu Codul Muncii al Republicii Moldova. Contabilitatea menționează că motivul principal al acestei rețineri este întârzierea finanțării din cauza lipsei contractului de finanțare aprobat.

- Livrarea reagenților planificați pentru anul 2022 la finele anului – deoarece contractul de finanțare a fost aprobat cu întârziere, procedura de achiziție a reactivilor a fost organizată în mai - iunie, iar contractele cu furnizorii au fost semnate la finele lui august. Acest lucru a dus ca reactivele necesare pentru realizarea obiectivelor propuse să fie furnizate spre finele anului, în plus aceasta creează impedimente pentru organizarea repetată a tenderului pentru reactivii care nu au trecut concursul anterior.

- În cazul în care în procesul de cercetare se constată necesitatea vreunui mijloc fix (d.ex.: aparat de marimi mici s.a.) nu poate fi procurat din bugetul proiectului, iar bugetul local al instituției nu dispune de mijloace să le procure și atunci se nimereste într-o stare de insolvență.

- Imposibilitatea angajării în proiectele științifice a studenților în ultimii ani de licență și anii din programul de masterat.

12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice:

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

1. Coliban Iulia, drd. Al VI-lea Congres de Genetică Medicală cu Participare Internațională. Craiova, România, 22-25 septembrie 2022. Prezentare orală – ”Molecular karyotype in clinical cases of SMA”.
2. Secu Doina, drd, Al VI-lea Congres de Genetică Medicală cu Participare Internațională. Craiova, România, 22-25 septembrie 2022. Prezentare de poster - „NARP/LS overlap in the clinical presentation associated with mitochondrial DNA mutations”.
3. Scurtul Maria, studentă, Conferința internațională anuală ”SSIEM 2022” organizată de Societatea Internațională pentru Studiarea Erorilor Înnăscute de Metabolism, 30 august – 2 septembrie 2022, Freiburg, Germania. Prezentarea de poster – ”Prospective BH4 responsiveness in moldovan PKU cohort”.
4. Blăniță, Daniela, drd. Conferința internațională anuală ”SSIEM 2022” organizată de Societatea Internațională pentru Studiarea Erorilor Înnăscute de Metabolism, 30 august – 2 septembrie 2022, Freiburg, Germania. Poster electronic EP31-2384 - ”Hyperammonia - pediatric challenge for Republic of Moldova”.
5. Blăniță, Daniela, drd. International Glycogen Storage Disease Conference, 20-22 octombrie 2022. Poster electronic - ”The challenge in Glycogen Storage Disorders associated with Mucopolysaccharidose type III”.
6. Blăniță, Daniela, drd. Zilele Pediatriei Iesene „ N.N.Trifan” ediția a XXXIV-a, 15-18 iunie 2022. Prezentare orală -”Tulburările congenitale ale Glicozilării versus Maladii Mitocondriale”.
7. Blăniță, Daniela, drd. Cursul Precongres de Neurologie – Psihiatrie a copilului și adolescentului și profesioni asociate din România, cu prezentare orală cu titlul „ Semne Neurologice evocatoare în Tulburările Congenitale ale Glicozilare 21 septembrie 2022
8. Ușurelu Natalia, cercetator coordonator. Zilele Pediatriei Iesene „ N.N.Trifan” ediția a XXXIV-a, 15-18 iunie 2022. Prezentare orală – ” Semnele evocatoare în Erorile Înnăscute de Metabolism.
9. Ușurelu Natalia, cercetator coordonator. Cursul Precongres de Neurologie – Psihiatrie a copilului și adolescentului și profesioni asociate din România, cu prezentare orală cu titlul ”Impactul erorilor înnăscute de metabolism în patologia neurologică pediatrică” 21 septembrie 2022

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

1. Secu Doina, drd. The National Conference with international participation „Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community”, Chișinău, Republica Moldova, 29-30 septembrie 2022. Prezentare orală - „Overlap of clinical manifestations in Mitochondrial Diseases”.
2. Coliban Iulia, drd. The National Conference with international participation „Life sciences in

the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community”, Chişinău, Republica Moldova, 29-30 septembrie 2022. Prezentare orală – ”The link between clinical manifestations of SMA and unbalanced genomic changes”.

3. Dorif, A. Drd. DiGeorge syndrome type I diagnostics and deletion location in Moldovan patients by comparative expression qPCR – EAACI (European Academy for Allergology and Clinical Immunology) Hybrid Congress 2022, e-poster, 1-3 Iunie 2022, Praga, Republica Ceha si on-line
4. Dorif, A., Secu, D., Sacara, V. Wiskott-Aldrich Syndrome At Children — Diagnostic Particularities. Culegerea de Lucrări a Conferinței Internaționale „Imunopedia” Ediția Ii, 9-10.09.2022

➤ **Manifestări științifice naționale**

1. Hlistun Victoria, drd. Conferința națională “Ziua Bolilor Rare 2022” organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Trăsături caracteristice ale pacienților cu Alcaptonurie”;
2. Coliban Iulia, drd. Conferința națională ”Ziua Bolilor Rare”, organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Screening-ul neonatal pentru SMA: aspecte metodologice internaționale și naționale”.
3. Ușurelu Natalia, dr.șt.med., conf.cercet. Conferința națională “Ziua Bolilor Rare 2022” organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Erori înnașcute de metabolism – provocări în recunoașterea bolilor rare”.
4. Blăniță Daniela, drd. Conferința națională ”Ziua Bolilor Rare”, organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Provocări în diagnosticul Tulburărilor Congenitale ale Glicozilării (CDG) – măștile maladiilor cu afectare multisistemică”.
5. Boiciuc Chiril, drd. Conferința națională ”Ziua Bolilor Rare”, organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Eliminarea cauzelor secundare în stabilirea CDG prin diagnosticul molecular al Galactozemiei și Fructozemiei”.
6. Secu Doina, drd. Conferința națională ”Ziua Bolilor Rare”, organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu”

și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Suprapunerea manifestărilor clinice în maladiile mitocondriale”.

7. Egorov Vladimir, dr.șt.med. Conferința națională ”Ziua Bolilor Rare”, organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Trisomia parțială a cromosomului 18 – prezentare de caz clinic”.
8. Dorif Alexandr, drd. Conferința națională ”Ziua Bolilor Rare”, organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Institutul Mamei și copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU), Republica Moldova, 25 februarie 2022. Prezentarea orală – ”Dezvoltarea metodelor de diagnostic al ataxiilor spinocerebelare legate de schimbarea numărului de copii a repetițiilor scurte”.
9. Boiciuc Victoria, drd. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Aprecierea aminoacizilor plasmatici - ca primă linie în recunoașterea erorilor înnăscute de metabolism”;
10. Secu Doina, drd. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – „Bazele molecular-genetice și biochimice ale maladiilor mitocondriale”.
11. Coliban Iulia, drd. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ” Amiotrofia spinală în perspectiva screening-ului neonatal”.
12. Ușurelu Natalia, dr.șt.med., conf.cercet. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Screeningul neonatal un pas spre viitorul prosper al copiilor Moldovei”.
13. Sacara Victoria, dr.hab., conf.cercet. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din

Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Realizările diagnosticului molecular-genetic pe parcursul a 40 de ani în IMC”.

14. Barbova Natalia, dr.șt.med., conf.cercet. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Monitoring-ul malformațiilor congenitale în prevenția patologiei ereditare”.
15. Blăniță Daniela, drd. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Tulburările congenitale ale glicozilării în abordarea copilului afectat multisistemic”.
16. Boiciuc Chiril, drd. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Metoda IEFT ca ”standard de aur” în diagnosticul tulburărilor congenitale ale glicozilării”.
17. Dorif Alexandr, drd. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Aprecierea repetărilor scurte în diagnosticul bolilor neurogenetice”.
18. Ușurelu Dan-Criastia, masterand. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Predicția responsivității la biopterina la pacienții cu PKU în baza genotipării genei PAH”.
19. Egorov Vladimir, dr.șt.med. Conferința științifică jubiliară cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 de ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului, organizată de Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova și Societății Naționale de Chirurgie Pediatrică din Republica Moldova, și în colaborare cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 03-05 noiembrie 2022. Prezentarea orală – ”Sindroame genetice rare - prezentare cazuri clinice”.

20. Hlistun Victoria, drd. Conferința Științifică Anuală ”Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță,, organizată de Universitatea de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie 2022. Poster nemoderat – ”Determination of urinary creatinine in patients with Alkaptonuria”.

13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte).

1. Ușurelu Natalia, Diploma MERITUL ACADEMIC, Aniversarea a 40 de ani de la fondarea IMSP Institutul Mamei și Copilului, Hotărârea Prezidiului AȘM nr. 203 din 28.10.2022.
2. Coliban Iulia, Diploma de apreciere pentru activitate cu ocazia aniversării jubiliare 40 ani de la fondarea IMSP Institutul Mamei și Copilului.
3. Blăniță Ușurelu, Diploma de apreciere pentru activitate cu ocazia aniversării jubiliare 40 ani de la fondarea IMSP Institutul Mamei și Copilului.
4. Barbova Natalia, Diplomă de apreciere și recunoaștere, Aniversarea a 40 de ani de la fondarea IMSP Institutul Mamei și Copilului, Hotărârea rector USMF N. Testemițanu, nr 155 din 27.10.2022

14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media:

➤ Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

1. Ușurelu Natalia, Emisiunea Mesager (28.06.2022, 20:00), TV Moldova, Marcarea zilei internaționale a Fenilcetonuriei. Abordarea subiectului despre Screening-ul neonatal și depistarea precoce a Fenilcetonuriei în Republica Moldova (PKU). https://www.facebook.com/watch/live/?ref=watch_permalink&v=562520402040877.
2. Ușurelu Natalia, Emisiunea Reporter pentru Sănătate (29.09.2022), TV Moldova, Abordarea subiectului despre Screening-ul metabolic neonatal pilot relansat în cadrul proiectului în Maternitatea IMSP IMC și depistarea precoce a erorilor innascute de metabolism prin investigația urinii nou-născuților prin metoda Spectroscopie RMN realizată în cooperare cu colaboratorii Institutului de Chimie Macromoleculară Petru Poni, al Academiei Române din Iași. <https://trm.md/ro/reporter-pentru-sanatate/reporter-pentru-sanatate-emisiune-din-29-septembrie-2022>
3. Barbova Natalia, MEGA-TV, 10.11.2022, Interviu consacrat profilaxiei Sindromului Down.
4. Barbova Natalia, MEGA-TV, 16.11.2022, Interviu consacrat profilaxiei malformațiilor congenitale la populația Republicii Moldova.

15. Teze de doctorat.

În cadrul proiectului se realizează 6 teze de doctorat, confirmate în 2020-2021.

Scoala doctorală a USMF „Nicolae Testemițanu”:

- Blaniță Daniela, ”Variabilitatea clinică și evolutivă a Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării”, Teză de doctorat 322.01 Pediatrie și neonatologie, conducător – Dr. Conf. Natalia Ușurelu;
- Boiciuc Chiril, ”Particularitățile molecular-genetice și biochimice în diagnosticul pacienților cu Dereglări Congenitale ale Glicozilării”, Teză de doctorat 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală, conducător – Dr. Conf. Natalia Ușurelu;
- Coliban Iulia, ”Screening-ul mutațional al genelor asociate atrofiei musculare spinale”, Teză de doctorat 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală, conducător – Dr. hab., Conf. Victoria Sacară;
- Hlistun Victoria, ”Profilul cromatografic al aminoacizilor în diagnosticul Erorilor Înnăscute de Metabolism”, Teză de doctorat 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală, conducător – Dr. Conf. Natalia Ușurelu;
- Secu Doina, ”Particularitățile molecular-genetice și biochimice ale maladiilor mitocondriale”, Teză de doctorat 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală, Dr. hab., Conf. Victoria Sacară;

Admitere la program de doctorat, USM

- Dorif Alexandr, ”Dezvoltarea metodelor molecular-genetice pentru determinarea numărului de copii a fragmentelor de genom uman”, Teză de doctorat 315.02 - Biologie moleculară și genetică medicală, Dr. hab., Conf. Victoria Sacară.

16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

Acte de inovare

1. Metoda diagnosticării Distrofiei Musculare Duchenne și/sau a Distrofiei Musculare Becker prin tehnica MLPA (Nr. 481 din 09.03.2022).
2. Metoda diagnosticării patologiilor cromozomiale numerice (aneuploidii) prin metoda MLPA(Nr. 482 din 15.03.2022).
3. Metoda diagnosticării atrofiei musculare spinale prin tehnica MLPA (Nr. 483 din 17.03.2022).

Acte de implementare

1. Implementarea metodei MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) prin kitul SALSA MLPA P035 DMD-1 probemix pentru identificarea delețiilor sau duplicărilor exonilor în gena DMD umană ca o cauză a distrofiei musculare Duchenne și/sau a distrofiei musculare Becker în Republica Moldova Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC, 2022.
2. Implementarea metodei MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) prin kitul SALSA MLPA P021-B1 SMA probemix test semicantitativ pentru detectarea delețiilor sau dublicațiilor în SMN, SMN2 și exonul 5 al NAIP ca o cauză atrofiei musculare spinale în Republica Moldova. Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC, 2022.
3. Act de implementare "Metoda diagnosticării atrofiei musculare spinale prin tehnica MLPA", Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC,2022.
4. Act de implementare "Metoda diagnosticării patologiilor cromozomiale numerice (aneuploidii) prin metoda MLPA" Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC,2022.
5. Act de implementare "Metoda diagnosticării Distrofiei Musculare Duchenne și/sau a Distrofiei Musculare Becker prin tehnica MLPA" Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC,2022.

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022

1. Scurtul Maria, SSIEM 2022 ScholarShip, grant de participare la conferința SSIEM 2022 cu prezentare de poster, 28.08-02.09.2022, Friburg, Germania.
2. Boiciuc Chiril, participant la cursul internațional on-line "Cursul de educație continuă în bioinformatică și medicină computațională", 12 ianuarie – 30 aprilie 2022.
3. Boiciuc Chiril, participant la cursul " The East European Bioinformatics and Computational Genomics School (EBCG)", 21 septembrie – 14 octombrie 2022.
4. Coliban Iulia, participant la cursul " The East European Bioinformatics and Computational Genomics School (EBCG)", 21 septembrie – 14 octombrie 2022.
5. Coliban Iulia, Școala de vară "*Inovații în nanomedicină*", 3-6 iulie 2022, Universitatea Tehnică a Moldovei, Chișinău, Republica Moldova.

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect.

(Ro)

Maladiile ereditare afectează serios morbiditatea și mortalitatea infantilă, iar Moldova are nevoie de programe de screening neonatal și selectiv însoțite de utilizarea metodelor înalt performante atât biochimice, cât și molecular-genetice în scopul diagnosticului timpuriu și tratamentului eficient. Activitățile științifice pe parcursul anului 2022 în cadrul proiectului SCREENGEN consolidează un fundament în realizarea obiectivelor propuse, utilizând medicina genomică și cercetarea metabolomică. În anul de cercetare au fost pregătite și testate metode clinice prin care pacienții sunt partajați la etapa clinică pentru diverse boli genetice; metode biochimice prin care se pot pune în evidență tulburările metabolismului la nivelul organismului afectat și metode molecular/cito-genetice de confirmare a bolilor la nivel de ADN. Astfel, spectrul diagnosticului patologiilor genetice posibil de identificat la noi în țară a fost extins considerabil, incluzând erorile înnașcute de metabolism (EIM) ”de tip intoxicație”, dereglări congenitale ale glicozilării (CDG), maladii mitocondriale, boli lisosomale și un șir larg de maladii neuromusculare. Metodele propuse și testate permit nu doar diagnosticul acelor boli ereditare, ci și diferențierea multor boli genetice, în plus, și monitorizarea lor în timp pentru aprecierea eficacității tratamentelor. Mai mult ca atât, metodele vor fi utilizate în implementarea programelor de screening neonatal pentru Amiotrofie spinală, screening-ul EIM ”de tip intoxicație”, screening selectiv prin IEFT pentru diagnosticul CDG în testarea pacienților cu afectări multisistemice de tipul paralizii cerebrale infantile. Implementarea screening-ului metabolic neonatal-pilot prin colectarea urinei nou-născuților din maternitatea IMSP IMC și cercetarea acesteia prin metoda spectroscopiei RMN ca metodă de ”next generation metabolic screening” împreună cu partenerii de la ICMMP al Academiei Române din Iași rămâne un deziderat prioritar în diagnosticul EIM, relansat imediat după ce a fost posibilă ajustarea la condițiile pandemiei COVID-19. Monitoring-ul continuu al malformațiilor congenitale conform principiilor EUROCAT a stabilit prevalența malformațiilor congenitale, iar ca urmare utilizarea acidului folic în perioada preconceptională, diagnosticul prenatal prin screening ecografic și amniocenteză rămân a fi prioritare în prevenirea malformațiilor congenitale. În cadrul proiectului SCREENGEN se realizează 6 teze de doctorat care vin să acopere direcții importante în asigurarea medicală a pacienților suspecti la boli rare. Rezultatele au fost publicate în reviste și prezentate la forumuri științifice valoroase.

(En)

Hereditary disorders seriously affect the infantile morbidity and mortality, and Moldova requires programs of neonatal and selective screening accompanied by the use of high performance biochemical and molecular-genetics methods for early diagnosis and effective treatment. The scientific work done during 2022 in the SCRENGEN project represents the base in achieving planned goals, using genomic medicine and metabolomic research. In this year of research there were prepared and tested clinical methods through which the patients are selected in clinical stage for diverse genetic diseases; the biochemical methods which may highlight the metabolic disorders in affected individual and molecular/cyto-genetic methods which confirm the diseases at the DNA level. In this way the spectrum of disease diagnosed in Moldova has been extended, including the Inborn Errors of Metabolism (IEM) of "intoxication type", Congenital Disorders of Glycosylation (CDG), mitochondrial and lysosomal disorders, and a large spectrum of neuromuscular diseases. The proposed and tested methods allow not only the diagnosis of those hereditary diseases, but also their differentiation and the long term monitoring for the appreciation of the treatment efficiency. Moreover, these methods will be used to implement the neonatal screening programs for Spinal amyotrophy, screening of "intoxication type" IEM and selective screening through IEFT for the diagnosis of CDG for the patients with multisystem disorders, especially the cerebral palsy. The implementation of neonatal pilot-metabolic screening of urine collected from the newborns in the maternity of IMSP IMC and studying it by NMR spectroscopy as a "next generation metabolic screening" together with the partners from Petru Poni Macromolecular Chemistry Institute of Romanian Academy from Iasi, remains the most desired priority in the diagnosis of IEM. The continuous monitoring of congenital malformations according to EUROCAT established the prevalence of congenital malformations in Moldova and as the result the using of folic acid in the preconceptional period, the prenatal diagnosis by echographic screening and amniocentesis remain to be of high importance in their prevention. Within the SCRENGEN project, 6 doctoral theses are being carried out which cover the important medical areas of hereditary diseases. Some of results have been published in valuable scientific journals.

19. Recomandări, propuneri

Activitățile științifice efectuate în anul de cercetare 2022 în cadrul proiectului SCREENGEM au fost îndeplinite pe deplin conform planului stabilit, iar în 2023 se va trece la sumarizarea rezultatelor obținute.

Propuneri:

- Semnarea în termen a contractului de finanțare pentru anul 2023, pentru a reuși cu organizarea tenderelor de procurare a reagenților.
- Simplificarea procedurilor de achiziție a materialului de cercetare.
- Asigurarea cu reagenți pentru cercetare în prima jumătate a anului.
- Permitea angajării în proiect a studenților instruiți în domenii specializate.
- Majorarea salariilor cercetătorilor implicați în proiect!
- Suplinirea la fondul salarial a premiilor (x 2 per an) și ajutoarelor materiale (x 4 per an).

Conducătorul de proiect _____ / **UȘURELU Natalia**

Data: **18.11.2022**

LS

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul de referință în cadrul proiectului din Programul de Stat**

**”Medicina genomică și cercetarea metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice
pentru generații sănătoase în Republica Moldova”**

(Acronim: SCRENGEN, Cifru: 20.80009.8007.22)

Articole în reviste științifice internaționale

1. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HLISTUN, V., ȚURCAN, D., COLIBAN, I., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARA, V., MORAVA, E., UȘURELU, N. ” Tulburările Congenitale ale Glicozilării versus Maladii Mitocondriale” *Actualități în Patologia Pediatrică*, editura Gr.T.Popa.Iași 2022.48-56. ISBN: 978-606-544-674-8.
2. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. "Semne neurologice evocatoare în Tulburările Congenitale ale Glicozilării”. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*.Nr.1 Vol. 29.P 45-50. ISSN: 2068-8040
3. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. Neurological evocative signs in Congenital Disorders of Glycosylation.” *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. Nr.1.Vol.29.P50-55. ISSN: 2068-8040
4. UȘURELU, N. Semne evocatoare în Erorile Înnascute de Metabolism. *Actualități în Patologia Pediatrică*, editura Gr.T.Popa.Iași 2022. P 24-29. ISBN: 978-606-544-674-8.
5. SACARA, V. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies in the Republic of Moldova culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022
6. DORIF, A., SECU, D., SACARA, V. Wiskott-Aldrich Syndrome at children — diagnostic particularities. Culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022

Articole în reviste științifice naționale categoria B

1. COLIBAN, I., UȘURELU N., SACARĂ, V. Perspective of neonatal screening of spinal muscular atrophy, *Buletin de Perinatologie*, IMSP Institutul Mamei și Copilului 40 ani de activitate, Materiale Științifice, 2022, nr.1, pag.166-170. ISSN 1810-5289.
2. DORIF, A., SACARA, V. Appreciation of short repeats number in neurogenetic disorders diagnostic. *Buletin de Perinatologie*, 2022, nr. 1, p. 171 – 175. ISSN 1810-5289
3. HLISTUN, V., EFREMOV, E., BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, K., DELEANU, C., NICOLESCU, A., UȘURELU, N. Importanța profilului aminoacizilor plasmatici în diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism: studiu prospectiv, analitic. *MJHS* 27(1), 2022. CZU: 616-008.9-056.7-079. P: 5-16.
4. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., HLISTUN, V., SECU, D., SACARĂ, V.

Challenges in diagnosis of Mitochondrial Disorders: Case reports. În: *Buletin de Perinatologie*, 2022. ISSN 1810-5289, p. 215-220.

5. SACARA, V., COLIBAN, V., SECU, D., BOICIUC, V., BOICIUC, C., DORIF, A. Realizări în domeniul diagnosticului molecular-genetic pe parcursul a 40 de ani în cadrul Institutului Mamei și Copilului. În: *Buletin de Perinatologie*, 2022. ISSN 1810-5289, p. 143-146.

Teze ale conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. „Semne neurologice evocatoare în Tulburările congenitale ale glicozilării.” *Supliment la Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din România*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P24. ISSN: 2344 – 3405.
2. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HADJIU, S., UȘURELU, N. „Neurological evocative signs in Congenital Disorders of Glycosylation”. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P24. ISSN: 2344 – 3405.
3. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., HLISTUN, V., ȚURCAN, D., COLIBAN, I., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARA, V., MORAVA, E., UȘURELU, N. ” Tulburările Congenitale ale Glicozilării versus Maladii Mitocondriale” Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a. Iasi, Romania, 2022. P.30
4. BLĂNIȚĂ, D., HLISTUN, V., NICOLESCU, A., OGLINDĂ, A., TARCOMNICU, I., TUTULAN- CUNIȚA, A., STAMBOULI, D., DELEANU, C., UȘURELU, N. Diagnosticul Aciduriei metilmalonice (prezentare caz clinic). *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.28
5. COLIBAN I., BLĂNIȚĂ D., HADJIU S., UȘURELU N., REVENCO N., SACARĂ V. Molecular karyotype in clinical cases of SMA, *Volumul de rezumate de la al VI-lea Congres de Genetică Medicală cu Participare Internațională*. Craiova, Romania.2022.
6. DORIF, A., SECU, D., SACARA, V. Wiskott-Aldrich Syndrome at children — diagnostic particularities. *Culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia”* ediția II, 9-10.09.2022
7. MUNTEANU, D., HLISTUN, V., VUDU, L., STAMATI, A., UȘURELU, N. Mecanisme patogenetice ale afectării metabolismului aminoacizilor în obezitatea primara la copii. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.23
8. SACARA, V. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies in the Republic of Moldova culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022
9. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., SACARĂ, V. NARP/LS overlap in the clinical presentation associated with mitochondrial DNA mutations. În: *Volum de rezultate al celui de-al VI-lea Congres de Genetică Medicală cu participare internațională*. Craiova, România, 2022, p. 71-72.

10. SCURTUL, M., USURELU, D-C., BOICIUC, D C., SATO, A., GEMPERLE-BRITSCHGI, C., HLISTUN, V., BLANITA, D., SACARA, V., THÖNY, B., USURELU, N. Prospective BH4 responsiveness in moldovan PKU cohort. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, Vol 45, Suppl. 1, 2022, ISSN0141-8955, pag. 476.
11. TIHAI, O., HADJIU, S., SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., EGOROV, V., REVENCO, N. The impact of folic acid metabolism on the development of congenital brain malformation in children: the effect of maternal genotype. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P121. ISSN: 2344 – 3405.
12. TIHAI, O., HADJIU, S., SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., EGOROV, V., REVENCO, N. Polimorfismul genelor ciclului folat la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. *Supliment la Revista de neurologie și psihiatrie a copilului și adolescentului din România*. 2022, P120. ISSN: 2344 – 3405.
13. TIHAI, O., SPRINCEAN, M., BARBOVA, N., EGOROV, V., REVENCO, N., HADJIU, S. Diagnosticul genetic al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente la copii. *Materialele Conferinței Chișinau-Sibiu Managementul interdisciplinar al copilului*, 2022, 156-157.
14. UȘURELU, N. ”Impactul erorilor înnăscute de metabolism în patologia neurologică pediatrică ”. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P21. ISSN: 2344 – 3405.
15. UȘURELU, N. ”The impact of inborn errors of metabolism on pediatric neurology ”. *Supplement to the Romanian journal of child and adolescent neurology and psychiatry*. Vol. 28 Nr. 3 / 2022. P21. ISSN: 2344 – 3405.
16. USURELU, D-C. SCURTUL M. BOICIUC C., BLĂNIȚĂ D., SACARĂ V., USURELU, N. Diferențierea formelor Fenilcetonuriei în baza determinismului genetic. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Iașene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.25
17. UȘURELU, N. Semne evocatoare în Erorile Înnașcute de Metabolism. *Conferința Națională Zilele Pediatriei Iașene “N.N. Trifan” – ediția a XXXIV-a*. Iasi, Romania, 2022. P.32

Teze în lucrările conferințelor științifice naționale

1. HLISTUN, V., CASIAN, I., CASIAN, A., DELEANU, C., NICOLESCU, A., UȘURELU, N. Determination of urinary creatinine in patients with Alkaptonuria. Culegere de rezumate, Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. 2022. ISSN 2345-1467, p.502.
2. DORIF, A.; SACARA, V. Development of method for short repeats expansion caused ataxias diagnostic. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*. R, 29-30 septembrie 2022, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Moldova State University, 2022, p. 127. ISBN 978-9975-159-80-7.
3. COLIBAN I., BLĂNIȚĂ D., HADJIU S., UȘURELU N., REVENCO N., SACARĂ V. The link between clinical manifestations of SMA and unbalanced genomic changes. volum de rezumate ale conferinței „Life Sciences in the Dialogue of Generations: Connections Between

Universities, Academia and Business Community” ISBN 978-9975-159-80-7.

4. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., SACARĂ, V. Overlap of clinical manifestations in Mitochondrial Diseases. In: Abstract book. The National Conference with international participation „*Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*”, Chisinau, 29-30 september 2022, p. 142. ISBN 978-9975-159-80-7.

Postere electronice la conferințe internaționale:

1. BLĂNIȚĂ, D., HLISTUN, V., ANTOHI, A., LUPU, V., SCHIRCA, L., NICULESCU, A., DELEANU, C., UȘURELU, N. EP31-2384 ”Hyperammonia - pediatric challenge for Republic of Moldova”, *SSIEM Annual Symposium 2022*, Freiburg, Germania;
2. BLĂNIȚĂ, D., LUPU, V., STAMATI, A., OGLINDĂ, A., CHIRIAC, A., UȘURELU, N. The challenge in Glycogen Storage Disorders associated with Mucopolysaccharidose type III B. *IGSD 2022 Virtual Conference*.
3. DORIF, A. DiGeorge syndrome type I diagnostics and deletion location in Moldovan patients by comparative expression qPCR – EAACI (*European Academy for Allergology and Clinical Immunology*) Hybrid Congress 2022, e-poster, 1-3 Iunie 2022, Praga, Republica Ceha si on-line.

Postere electronice la conferințe naționale:

1. DORIF, A., SECU, D., SACARA, V. Wiskott-Aldrich Syndrome at children — diagnostic particularities. Culegerea de lucrări a conferinței internaționale „Imunopedia” ediția II, 9-10.09.2022
2. HLISTUN, V. ”Determination of urinary creatinine in patients with Alkaptonuria”. *Conferința Științifică Anuală ”Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, organizată de Universitatea de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie 2022. Poster.*

Alte lucrări științifice :

1. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ, PCN-402 Protocol clinic național (ediția I). Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 417 din 05.05.2022.
2. DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE, PCN-403, Protocolul clinic național (ediția I), Aprobata prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 418 din 05.05.2022.
3. PROGRAM NAȚIONAL pe BOLI RARE (draft predata la Ministerul Sănătății.

Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții:

Acte de inovare

1. Metoda diagnosticării Distrofiei Musculare Duchenne și/sau a Distrofiei Musculare Becker prin tehnica MLPA (Nr. 481 din 09.03.2022).
2. Metoda diagnosticării patologiilor cromozomiale numerice (aneuploidii) prin metoda MLPA(Nr. 482 din 15.03.2022).
3. Metoda diagnosticării atrofiei musculare spinale prin tehnica MLPA (Nr. 483 din 17.03.2022).

Acte de implementare

1. Implementarea metodei MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) prin kitul SALSA MLPA P035 DMD-1 probemix pentru identificarea delețiilor sau duplicărilor exonilor în gena DMD umană ca o cauză a distrofiei musculare Duchenne și/sau a distrofiei musculare Becker în Republica Moldova Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC, 2022.
2. Implementarea metodei MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) prin kitul SALSA MLPA P021-B1 SMA probemix test semicantitativ pentru detectarea delețiilor sau dublicațiilor în SMN, SMN2 și exonul 5 al NAIP ca o cauză atrofiei musculare spinale în Republica Moldova. Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC, 2022.
3. Act de implementare ”Metoda diagnosticării atrofiei musculare spinale prin tehnica MLPA”, Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC,2022.
4. Act de implementare ”Metoda diagnosticării patologiilor cromozomiale numerice (aneuploidii) prin metoda MLPA” Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC,2022.
5. Act de implementare ”Metoda diagnosticării Distrofiei Musculare Duchenne și/sau a Distrofiei Musculare Becker prin tehnica MLPA” Implementată în LGMU, CSRGM IMșiC,2022.

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.22

| Cheltuieli, mii lei | | | | |
|--|----------|---------------|------------------|---------------|
| Denumirea | Cod | | Anul de gestiune | |
| | Eco (k6) | Aprobat | Modificat +/- | Precizat |
| Remunerarea muncii angajaților conform statelor | 211180 | 1239,8 | | 1239,8 |
| Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii | 212100 | 296,6 | | 296,6 |
| Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării | 212210 | | | |
| Deplasări în interes de serviciu peste hotare | 222720 | 44,6 | | 44,6 |
| Servicii editoriale | 222910 | | | |
| Servicii neatribuite altor aliniate | 222990 | 41,2 | -40,0 | 1,2 |
| Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou | 316110 | 3,4 | | 3,4 |
| Procurarea activelor nemateriale | 317110 | | | |
| Procurarea pieselor de schimb | 332110 | | | |
| Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri | 334110 | | | |
| Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri | 335110 | 348,1 | +40,0 | 388,1 |
| Total | | 1974,7 | | 1974,7 |

Conducatorul organizatiei **Sergiu GLADUN** _____Contabil- șef **Diana PORUBIN** _____Conducătorul de proiect **Natalia UȘURELU** _____Data: 18.11.2022

L.Ș.

Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.22

| Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) | | | | | | |
|---|---|------------------|---------------------------------|---|-------------------|---------------------------------------|
| Nr | Nume, prenume (conform contractului de finanțare) | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de muncă conform contractului | Data angajării | Data eliberării |
| 1. | Ușurelu Natalia | 1973 | Dr. șt. med. | 1.5 | 03.01.2022 | - |
| 2. | Sacără Victoria | 1967 | Dr. st. Med., Dr. hab. Biol. | 1.25 | 03.01.2022 | - |
| 3. | Barbova Natalia | 1963 | Dr. șt. med. | 1.25 | 03.01.2022 | - |
| 4. | Egorov Vladimir | 1971 | Dr. șt. med. | 1.0 | 03.01.2022 | - |
| 5. | Blăniță Daniela | 1986 | PhD Student | 1.25 | 03.01.2022 | - |
| 6. | Boiciuc Chiril | 1990 | PhD Student | 1.0 | 03.01.2022 | - |
| 7. | Hlistun Victoria | 1990 | PhD Student | 1.0 | 03.01.2022 | 07.12.2022 Concediu maternitate |
| 8. | Coliban Iulia | 1990 | PhD Student | 1.0 | 03.01.2022 | - |
| 9. | Țurcan Doina | 1995 | PhD Student | 1.0 | 03.01.2022 | - |
| 10. | Dorif Alexandr | 1992 | PhD Student | 1.0 | 03.01.2022 | - |
| 11. | Casian Igor | 1966 | Dr. șt. farm. | 0.5 | 03.01.2022 | - |
| 12. | Casian Ana | 1964 | Dr. șt. farm. | 0.5 | 03.01.2022 | - |
| 13. | Efremov Egor | 1974 | - | 0.25 | 03.01.2022 | - |
| 14. | Croitori Tamara | 1986 | - | 0.25 | 03.01.2022 | - |

| | |
|--|--------------|
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare | 50.0% |
|--|--------------|

| Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021 | | | | | |
|---|----------------------|------------------|--|---|-------------------|
| Nr | Nume, prenume | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de muncă conform contractului | Data Angajării |
| 1. | Ușurelu Dan-Cristian | 1999 | Student masterand an.II, Universitatea Carlo Bo din Urbino, Italia | voluntar | voluntar |
| 2. | Scurtul Maria | 2001 | Student, an. III, USMF "N. Testemițanu", Chișinău | voluntar | voluntar |
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării | | | | | 56.25% |

Conducătorul organizației _____ / **GLADUN Sergiu**Contabil _____ / **PORUBIN Diana**Conducătorul de proiect _____ / **UȘURELU Natalia**Data: **18.11.2022**

LȘ