

RECEPȚIONAT
Ministerul Educației și Cercetării

_____ 2025

AVIZAT
Secția AȘM _____

_____ 2025

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Departament Cercetare, Inovare și Transfer Tehnologic

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

pentru etapa 2024

**privind realizarea subprogramului de cercetare în cadrul
programului instituțional de cercetare al organizației (2024-2027)**

**Titlul: ”Diagnosticul și monitoringul bolilor genetice în profilaxia sănătății mamei și copilului”
(Acronim: DiMoGEN)**

**Prioritatea strategică: Sănătate. Direcția strategică: Maladiile netransmisibile – monitorizare
epidemiologică, prevenție, diagnostic și tratament.**

Codul Subprogramului: 140102

Directorul organizației: GLADUN Sergiu _____

Coordonator: UȘURELU Natalia _____

Chișinău, 2025

CUPRINS:

- 1.** Scopul și obiectivele etapei 2024
- 2.** Acțiunile planificate pentru etapa 2024
- 3.** Acțiunile realizate în 2024
- 4.** Rezultatele obținute
- 5.** Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
- 6.** Diseminarea rezultatelor obținute în subprogram în formă de publicații
- 7.** Diseminarea rezultatelor obținute în subprogram în formă de prezentări la foruri științifice (opțional)
- 8.** Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în subprogram în mass-media: (opțional)
- 9.** Colaborare la nivel național și internațional (opțional)
- 10.** Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2024 de membrii echipei subprogramului (opțional)
- 11.** Dificultăți în realizarea subprogramului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.) (opțional)
- 12.** Concluzii

1. Scopul și obiectivele etapei 2024

Scopul Subprogramului DiMoGEN reprezintă crearea unui sistem de diagnostic precoce, intervenție timpurie și abordare diferențiată personalizată a maladiilor ereditare și malformațiilor congenitale cu profilaxia acestora în populația Republicii Moldova

Obiectivele subprogramului (pentru etapa 2024)

- O1. Aplicarea metodelor biochimice și molecular/cito-genetice în diagnosticul și monitorizarea maladiilor ereditare cu tratamentul acestora la etape timpurii;
- O2. Studiarea biomarkerilor maternali/paternali care influențează comorbiditatea sarcinii și sănătatea perinatală;
- O3. Monitoring-ul epidemiologic al malformațiilor congenitale conform standardelor EUROCAT;
- O4. Implementarea Programului Național pe Boli Rare.

2. Acțiuni planificate pentru etapa 2024:

- 1. Aprecierea grupurilor –tinta de cercetare (copii suspecti pentru boli ereditare, gravide, cupluri cu risc) și a setului de biomarkeri studiat.
- 2. Inițierea programelor de screening selectiv pentru aminoacidopatii, CDG-IEFT, boli mitocondriale și lisosomale pentru diagnosticul bolilor ereditare.
- 3. Parametrizarea metodelor molecular-genetice de secvențiere ADN și a metodelor biochimice de apreciere a biomarkerilor metabolici.
- 4. Implementarea principiilor EUROCAT în monitoring-ul malformațiilor congenitale.
- 5. Implementarea Programului Național pe Boli Rare.

3. Acțiuni realizate în anul 2024:

Punând în acces infrastructura de cercetare a laboratoarelor implicate în DiMoGEN, dar și dotările partenerilor de colaborare din străinătate, în special colegii de la Institutul de Chimie Macromoleculară Petru Poni al Academiei Române din Iași, România, se vor genera niste rezultate novatorii pentru știință, sistemul medical autohton și societate. Ca urmare a acțiunilor din Subprogramul DiMoGEN se preconizează a obține următoarele rezultate: structurarea bolilor genetice, inclusiv rare, care afectează mortalitatea și morbiditatea infantilă cu evaluarea biomarkerilor determinanți ai acestora, evaluarea biomarkerilor care determină comorbiditatea în sarcină și sănătatea perinatală; monitorizarea malformațiilor congenitale conform EUROCAT și se vor pune în aplicare implementarea Programului Național pe Boli Rare. Acțiunile întreprinse vor permite alegerea măsurilor de profilaxie primară, secundară și terțiară, care să se rasfrângă pozitiv asupra sănătății mamei și copilului; extinderea Registrului Național pe Boli Rare și a biobăncii cu analiza factorilor predictivi și alegerea acțiunilor de prevenire pentru nașterea generațiilor sănătoase în Moldova. Se vor implementa programe de screening selectiv pe mai multe grupuri de boli genetice; metode noi de diagnostic biochimic și molecular-genetic; vor fi evaluați biomarkeri care determină comorbidități în sarcină (Hipertensiunea arterială, Diabet zaharat, anomalii fetale). Se vor elabora normative de implementare a Programului Național pe Boli Rare cu crearea unei platforme de înregistrare a bolilor rare, ghiduri de diagnostic și conduită a diverselor maladii genetice cu diseminarea informației la nivel de țară. Se vor raporta date autohtone în Registrele Europene de Boli Rare (eIMD, EUROCAT) și se va participa în proiecte

Horizon Europe, cu publicarea articolelor științifice. Va crește nivelul asistenței medicale prin diagnosticul EIM și se va optimiza diagnosticul prenatal în diverse boli genetice. Beneficiarii studiului vor fi în primul rând populația Republicii Moldova, beneficiari ai sistemului de asistență medicală a țării, Universitățile–USMF, USM prin îmbogățirea curriculei universitare și Ministerele de resort- Ministerul Sănătății și Ministerul Educației. Din programul DiMoGEN rezultă 6 teze de doctorat.

În anul 2024 s-a lucrat pentru rezultatele: 1) Aprecierea grupurilor–tintă de pacienți pentru cercetare prin crierii de includere/excludere a suspecților pentru boli ereditare și continuarea screening-ului neonatal -pilot prin testarea urinii nou-născuților în Maternitatea IMSP IMC prin metoda Spectroscopiei RMN, identificarea cuplurilor cu risc crescut pentru boli genetice și oportunități de diagnostic prenatal; pregătirea pachetelor de investigații a gravidelor cu risc crescut pentru diagnosticul comorbidităților sarcinii;

2) inițierea programelor de screening selectiv pentru diverse grupuri de boli genetice:

aminoacidopatii, CDG-IEFT, boli mitocondriale și lisosomale;

3) Parametrizarea metodelor molecular-genetice de secvențiere ADN și metodelor biochimice de apreciere a biomarkerilor metabolici.

4) Continuarea implementării principiilor EUROCAT în monitoring-ul malformațiilor congenitale.

5) Inițierea implementării Programului Național pe Boli Rare.

4. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Subprogramul DiMoGEN în decursul anului 2024 a avut scopul de a continua consolidarea unui sistem de diagnostic metabolic și genetic cu analiza profilului biomarkerilor specifici diferitor grupuri de pacienți cu boli genetice pentru profilaxia primară, secundară și terțiară a acestora în populația Republicii Moldova și proiectarea unei generații sănătoase a țării. Pentru realizarea obiectivelor s-au propus acțiuni de inovare-cercetare, transfer tehnologic, coordonare și suport, care au pus în valoare abordarea medicinei individualizate conform principiului ”5P” (Personalizat, Preventiv, Predictiv, Participativ, Populațional).

Realizarea forte a proiectului este elaborarea și aprobarea prin HG 166/2024 a Programului Național pe Boli Rare (2024-2028) în cooperare cu Ministerul Sănătății. În acest Program s-au pus bazele reglementării organizaționale a serviciului medico-genetic la noi în țară, care să se alinieze la standardele Europene în contextul eurointegrării Republicii Moldova și crearea unui acces echitabil către diagnostic, monitoring și tratament, cu profilaxia bolilor rare în populația țării noastre. Activitățile proiectului DiMoGEN reprezintă o parte integrativă a Programului Național pe Boli Rare care servesc fundament pentru implementarea acestuia.

Un obiectiv complex a fost continuarea implementării programului de screening metabolic neonatal-pilot prin colectarea urinei de la nou-născuții din Maternitatea IMSP IMC cu analiza acestora prin metoda spectroscopiei RMN (în laboratorul Biospectroscopie al Institutului de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni” al Academiei Române din Iași – ICMMP, Acord de Parteneriat nr.77 din 19.10.2019). 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 Înnăscute de Metabolism (EIM), care nu pot fi, de regulă, diagnosticate prin alte căi până când boala începe a se manifesta clinic și devine ireversibilă. În acest sens, în cele 4 secții ale IMSP IMC cu nou-născuți a continuat recoltarea urinei în prima săptămână de viață a nou-născutului conform procedurii operaționale standarde, cu participare voluntară a subiecților prin acord informat semnat de către unul din părinții bebelușului. Acest test se disemina prin informatizarea femeilor lauze prin postere și flyere elaborate în alte etape ale cercetărilor anterioare, emisiuni televizate, reportaje, lecții ș.a. În așa mod, maternitatea IMSP IMC a devenit a 3-a maternitate în care se desfășoară un screening neonatal-pilot prin spectroscopie RMN (după Germania și Turcia). În perioada de realizare a screening-ului neonatal-pilot au fost recoltate cca 2000 probe de urină de la nou-născuții din Maternitatea IMSP IMC, care reprezintă o rată de acoperire de cca 30%, iar ca urmare a analizării lor 10 cazuri s-au făcut suspecte pentru Erori înnăscute de metabolism, dintre care doar 3 au fost confirmate (1 caz – PKU, 2 cazuri - MMA), alte 2 cazuri încă necesită confirmări prin teste adiționale. Aceeași metodă a fost utilizată drept screening selectiv în scopul diferențierii maladiilor metabolice în cadrul work-up-ului metabolic aplicat în procesul de evaluare diagnostică a pacienților suspecti de EIM.

În aceeași ordine de activități, în scopul îndeplinirii obiectivelor, precum *O2A5: Diagnostic SMA (screening neonatal molecular genetic)* a fost implementat un program-pilot de screening neonatal molecular-genetic pentru Amiotrofia Spinală (SMA), în baza tehnicii QPCR+HRM, pentru a facilita diagnosticarea timpurie a copiilor afectați. S-au analizat genele SMN1 și SMN2 prin tehnica MLPA, evidențiindu-se importanța cuantificării acestora în stabilirea tipurilor de SMA și în optimizarea tratamentului. În rezultat, a fost elaborat și validat un act de inovare privind metoda de diagnostic molecular-genetic al SMA, recunoscut ulterior prin acordarea unei medalii și a unor diplome de merit.

De asemenea, pentru îndeplinirea obiectivului *O2A6. Diagnosticul abnormalităților structurale cromozomiale (MLPA) și Autism (MLPA, NGS)* s-au implementat și efectuat analize molecular

genetice cu utilizarea seturilor de diagnostic prin tehnica MLPA, care, în urma a 308 seturi de analize au fost evidențiate următoarele rezultate clinice: 6 pacienți diagnosticați cu SMA, 4 purtători de SMA, 5 pacienți cu distrofie musculară Duchenne (MDD), 1 purtător MDD, 2 pacienți cu sindrom de duplicație 22q11, 2 pacienți cu sindrom Phelan-McDermid (del het SHANK3-18), 1 pacient cu sindrom Williams-Beuren (microdeleție), 1 pacient cu sindrom 1p36 (duplicație heterozigotă) și 1 pacient cu sindrom Cri du Chat. Totodată, aferent acestui obiectiv, în scopul implementării tehnicilor de tip NGS a fost obținut certificat de instruire pentru pregătirea librăriilor de rulare a protocoalelor de secvențiere de nouă generație (teorie și practică): „*Illumina Library Prep Fundamentals Part1/Part2*”. În plus, a fost implementat un protocol de testare genetică „*Implementarea metodei qPCR aprobate IVD pentru detectarea polimorfismelor asociate cu susceptibilitatea la hipertensiune, în Republica Moldova*”, astfel a fost îndeplinit obiectivul O3A1 al etapei pentru 2024.

Pentru îndeplinirea obiectivului proiectului privind realizarea programelor de screening selectiv pentru boli mitocondriale, în anul curent au fost testați, prin tehnica qPCR-HRM (High-Resolution Melting qPCR), un număr de 82 de pacienți suspectați pentru maladii mitocondriale. În urma testărilor, au fost identificați patru pacienți pozitivi: un pacient diagnosticat cu sindromul MELAS, (Encefalomiopatie Mitocondrială, Acidoză Lactică și Episoade asemănătoare Accidentelor Vasculare Cerebrale) și trei pacienți diagnosticați cu Neuropatia Optică Ereditară Leber. Pentru evaluarea heteroplasmiei mutațiilor patogene identificate, a fost implementată tehnica PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism), prin care a fost analizat gradul de heteroplasmie în probele de sânge și urină a pacienților testați pozitivi.

În paralel cu activitățile de screening molecular pentru bolile mitocondriale, a fost realizată și secvențierea parțială a genomului mitocondrial, axată pe genele codante (*MT-ND1*, *MT-TI*, *MT-TQ*, *MT-TM*, *MT-ND2*, *MT-CO1*, *MT-TS1*, *MT-TD*, *MT-CO2*, *MT-TK*, *MT-ATP8*, *MT-ATP6*, *MT-CO3*, *MT-ND3*, *MT-TR*, *MT-ND4L*, *MT-ND4*, *MT-TH*, *MT-TS2*, *MT-TL2*, *MT-ND5*, *MT-ND6*, *MT-TE*, *MT-CYB*), pentru 45 de pacienți cu fenotipuri sugestive pentru aceste afecțiuni. Analizele efectuate au dus la identificarea a 12 pacienți purtători de mutații patogene sau potențial patogene, relevante din punct de vedere clinic și corelate cu fenotipurile observate. De asemenea, pentru a analiza variațiile cantitative ale ADN-ului mitocondrial, s-a implementat tehnica qPCR pentru aprecierea numărului de copii ale ADN-ului mitocondrial, testându-se un număr de 191 de pacienți suspecti de boli mitocondriale.

În cadrul activităților proiectului, pe lângă testarea pentru bolile mitocondriale, eforturile s-au concentrat și pe alte patologii genetice, așadar pentru analiza genei *ATP7B*, asociată cu maladia Wilson, au fost dezvoltati 11 primeri specifici pentru secvențierea genei, precum și 11 primeri pentru testarea celor mai comune mutații patogene asociate bolii, optimizați pentru utilizarea în tehnica qPCR-HRM, ca metodă de screening. Prin intermediul secvențierii Sanger a genei *ATP7B* au fost testați 26 de pacienți, dintre care cinci au fost identificați ca purtători ai unor mutații patogene. Rezultatele obținute evidențiază eficiența integrării tehnologiilor avansate de diagnostic molecular în identificarea precoce a patologiilor genetice complexe.

Un al treilea program de screening, dar selectiv, a fost rezultat din activitățile de cercetare ale proiectului, și anume, screening-ul IEFT – IsoElectroFocusarea Transferinei – ca „*standard de aur*” în diagnosticul Tulburărilor Congenitale de Glicozilare (CDG) - un grup mare de EIM care există abia al 4-lea deceniu în cercetare din momentul descoperirii CDG, dar care s-a demonstrat relevant în acordarea asistenței pacienților afectați multisistemic deseori confundată cu Paralizia cerebrală Infantilă, care, de regulă, actualmente nu este încadrată în terapii eficiente. Grupul de cercetare însumează 330 de pacienți suspecti pentru CDG, care și-au dat acordul pentru colectarea probelor

biologice și cercetări prin work-up metabolic cu scopul diagnosticului și diferenției bolilor metabolice. Din cei 330 de pacienți suspecți, 150 au fost testați prin IEFT, 10 cazuri au fost identificate pozitiv pentru CDG, confirmate la nivel molecular-genetic fiind 2 cazuri ALDOB-CDG, 7 cazuri GALT-CDG și 1 caz SRR4-CDG. De asemenea, un caz IEFT pozitiv rămâne în curs de identificare a tipului de CDG. Din păcate, numărul de probe testate nu a putut fi mărit din cauza întârzierii livrării reactivilor specifici și a dificultăților întâmpinate în obținerea finanțării pentru achiziționarea acestora. În același timp ca urmare a aplicării investigațiilor complexe în grupul de cercetare s-au diagnosticat o serie de patologii genetice ale căror tablou clinic se suprapune cu manifestările clinice caracteristice CDG, astfel mimând acest grup de patologii. La moment putem raporta aproximativ 70 de maladii genetice confirmate la nivel de ADN care mimează clinic CDG. În vederea implementării bazelor screenig-ului selectiv pentru CDG se realizează 2 teze de doctorat în cadrul proiectului în cooperare cu co-tutorii de la RadboudUMC, Olanda (Dirk Lefeber) și Mayo Clinic, USA (Eva Morava).

În mod continuu, ca activitate longitudinală se lucrează asupra extinderii spectrului de investigații molecular-genetice. Actualmente, în cadrul laboratorului se realizează următoarele standarde operaționale pentru metode molecular-genetice prin metoda de secvențiere Sanger a mai multor boli genetice: Alcaptonurie (*HGD*), Hiperglicemie Nonketotică (*GLDC*), maladia Wilson (*ATP7B*), maladii mitocondriale (genele *POLG*, *SURF1*, *SDHA*, *BCSL1*, *DGUK*), PKU (*PAH*), MMA (*MMA*, *MMAA*), Glicogenoză (*G6PC*), Galactozemie (*GALT*, *GALK*, *GALM*, *GALE*), Fructozemie (*ALDOB*), CDG (*PMM2*) și metoda MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) prin analiza a 58 gene (*GJB2*, *GJB3*, *GJB6*, *WFS1*, *POU3F4*, *EIF3H*, *ACTR2*, *CREBBP*, *GABRD*, *DGCR8*, *PAX6*, *RAI1*, *FSHB*, *DCDC1*, *NSD1*, *PAFAH1B1* ș.a.) concepute pentru diagnosticarea a 22 de sindroame microdeleționale (P064) (dintre care: 1p36 deletion syndrome, Wolf-Hirschhorn syndrome, Cri-du-Chat syndrome, Saethre-Chotzen syndrome, Williams-Beuren duplication syndrome, Prader-Willi syndrome, Miller-Dieker syndrome, DiGeorge syndrome, 22q11.2 microduplication syndrome, Phelan-McDermid syndrome ș.a.); și alte 22 gene (*UBE3A*, *ATP10A*, *GABRB3*, *OCA2*, *SCG5*, *LAT*, *SPN*, *MAZ*, *MVP*, *SEZ6L2*, *HIRIP3*, *DOC2A*, *MAPK3*, *CD2BP2*, *APBA2*, *NDNL2*, *TJP1*, *TRPM1*, *KLF13*, *CHRNA7*, *SHANK3*, *SNRPN-HB2-85*) asociate cu dereglările din spectrul autistic (P343). Această inițiativă reprezintă un pas important în direcția înțelegerii mai profunde a etiologiei autismului și identificarea cu precizie a anomaliilor genetice de tip microdelețional cu extinderea spectrului de diagnostic genetic precis și personalizat.

Pentru realizarea diagnosticului molecular-genetic al diferitelor patologii ereditare, au fost implementate metode de analiză a mutațiilor frecvente în genele *PAH*, *CFTR* și *HFE*, bazate pe tehnica qPCR. În perioada de raportare, au fost supuși screeningului genetic pentru fenilketonurie (PKU) un număr de 8 pacienți, dintre care la 2 s-a identificat genotipul R408W/R408W, iar la unul genotipul R408W/E390K. Totodată, a fost realizat un diagnostic prenatal pentru PKU, fătul fiind diagnosticat ca heterozigot pentru mutația P225T din gena *PAH*. În ceea ce privește studiul fibrozei chistice (CF), au fost analizați 32 de pacienți suspecți, iar la 21,8% dintre aceștia a fost identificată o mutație patologică în gena *CFTR*. În cadrul studiului sindromului Rett, au fost testați 4 pacienți, dintre care la doi a fost identificată mutația patologică R106W în gena *MECP2*. În perioada de raportare, biobanca laboratorului a fost suplimentată cu 433 de probe de urină, 95 de probe de plasmă și 64 de probe de ser, colectate de la 140 de pacienți cu diagnostic neclar și 16 pacienți cu PKU.

Utilizând metoda TP-PCR au fost identificați pacienți cu expansiile a tractelor poliglutaminice, inclusiv un caz extrem de rar de expansie simultană în genele *HTT* (este legat cu coreea Huntington) și *TBP1* (legat cu Huntington-disease-like 4 și/sau ataxie spinocerebelară de tip 17). Au fost introduse în practica laboratorului metode atestate IVD (*In Vitro* Diagnostics - diagnosticare *in vitro*) pentru trombofilie ereditară (genele *F2*, *F5*, *F7*, *F13A1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *SERPINE1*), dereglări ereditare

de metabolismism a folaților (genele *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), hipertensiunea ereditară (genele *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*), sindromul de cancer ereditar Li-Fraumeni (gena *CHEK2*). Aceste metode sunt bazate pe reacție polimerazică în lanț cantitativă/în timp real și sunt rapide și ieftine. Au fost identificate trei cazuri de sindrom Li-Fraumeni. Au fost introduse și metode noi de extragere a ADN aprobate pentru IVD prin metoda qPCR. Aceste metode permit extragerea de ADN extrem de rapidă, mai ales pentru efectuarea unor analize în mod *cito*.

În cadrul proiectului DiMoGEN a continuat analiza incidenței malformațiilor congenitale (MC) în Republica Moldova (RM), astfel a fost evaluată frecvența, structura și dinamica malformațiilor congenitale (MC) în Republica Moldova în comparație cu indicatorii registrului internațional EUROCAT. În cercetare a fost utilizată o abordare epidemiologică. Studiul utilizează date din Registrul Național MC al RM pentru perioada 2013-2022 și date oficiale de la Biroul Național de Statistică al RM. Materialele de pe site-ul oficial al Registrului EUROCAT au fost utilizate pentru analiza comparativă.

Potrivit datelor Registrului Național al MC din Republica Moldova în perioada 2013-2022 frecvența medie de MC a fost 15,88 la 1 000 de nou-născuți (nn) vii, în EUROCAT frecvența medie de MC a fost 26,54/1000 nn. Rata de frecvență a MC sub 20 la 1000 de nn indică necesitatea de a îmbunătăți înregistrarea MC în conformitate cu recomandările EUROCAT. În structura MC monitorizate în Republica Moldova, un loc important ocupă MC ale sistemului cardiovascular (26,2/1000 nn), MC multiple (19,9/1000 nn) și MC ale sistemului osteomuscular (17,4/1000 nn). În EUROCAT, frecvența MC ale sistemului cardiovascular este mai mare și se ridică la 33,6/1000 nn, MC multiple sunt înregistrate cu o frecvență de 8,2/1000 nn și MC osteomusculare – cu o frecvență de 18,8/1000 nn. În structura MC la fete în RM cel mai frecvent se întâlnesc MC sistemului nervos (22,5%), iar în Europa, respectiv 27,0%, frecvența MC multiple la fete în Moldova este 22,1%, iar în EUROCAT – 32,0%, MC cardiovasculare sunt cu o frecvență de 20,4%, corespunde datele EUROCAT – 17,0%.

S-a dovedit, că Registrul Național de monitorizare de MC în RM furnizează informații epidemiologice importante și trebuie dezvoltate și îmbunătățite cu scopul colaborării cu Registrul EUROCAT care acționează ca o resursă informațională și un centru științific.

În vederea profilaxiei malformațiilor congenitale și anomaliilor cromozomiale s-a implementat și validat metoda I-FISH (Hibridizarea fluorescentă *in situ* pe nucleu interfazice) ca screening molecular-citogenetic în diagnosticul prenatal, capabilă să fie realizată în decurs de 72 ore versus la 21 zile față de metoda clasică de cariotipare a materialului genetic fetal. În acest sens, a fost elaborat și implementat protocolul de lucru pentru fixarea amniocitelor din lichidul amniotic nativ, fără cultivarea prealabilă a acestora. Pentru Hibridizarea fluorescentă *in situ* a preparatelor fixate, protocoalele sugerate de către companiile producătoare ale kitului probelor pentru FISH Prenatal au fost adaptate la condițiile Laboratorului Genetic din cadrul CSRGM IMSP IMC. După testarea a 55 de paciente cu termenul de sarcină cuprins între 15 și 21 de săptămâni de gestație, ce prezentau markeri ecografici și/sau biochimici, cu risc genetic sporit după vârstă (≥ 35 ani), veridicitatea tuturor rezultatelor obținute a fost verificată prin testarea în paralelă a pacientelor, utilizând metoda citogenetică clasică de determinare a cariotipului fetal din culturi de amniocite (studiul plăcilor metafazice).

Monitorizarea unicului program de screening neonatal existent la Fenilcetonurie (PKU) la noi în țară demonstrează că indicatorii acestuia continuă să înregistreze valori competitive cu cele raportate la nivel internațional, rata de acoperire fiind la 95% în ultimii 10 ani cu o specificitate de 100% și acuratețe maximală. În fiecare an se înregistrează câte 1-2 nou-născuți cu PKU.

Vizibilitatea Moldovei în plan științific a crescut prin prisma echipei DiMoGEN, întrucât a fost obținută posibilitatea de înregistrare a pacienților cu Erori Înnăscute de Metabolism de tip *"intoxicație"* din Moldova (MMA-11, PA-1, GA1-2, UCD-1) în Registrul electronic European (eIMD), în Consorțiul căruia IMSP IMC face parte din 2017, cu scopul cercetărilor comune ulterioare.

Ca activitate longitudinală pe parcursul întregii perioade a proiectului a avut loc completarea Registrului Național pe Boli Rare și a Biobăncii cu materiale biologice prelevate de la subiecții de cercetare pe toate direcțiile de cercetare.

În fiecare an în ultima zi a lunii februarie echipa de cercetare a organizat conferința națională *"Ziua Bolilor Rare"*, 27-28.02.2024, astfel marcând ziua bolilor rare – subiectul cercetărilor în cadrul DiMoGEN, evenimente înregistrate anual la EURORDIS (<http://www.rarediseaseday.org/page/news/thank-you-for-another-successful-year>), cu sesiuni științifice și 130 participanți anual, 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 care au fost implicați specialiști medici, biologi, asistenți sociali și ONG-uri care se ocupă de boli rare.

În cadrul proiectului DiMoGEN se realizează 6 teze de doctorat în domeniile Pediatrie și neonatologie și Biologie moleculară și genetică medicală, care la moment sunt la etapele de desfășurare a lor.

Rezultatele proiectului DiMoGEN au fost publicate în 58 publicații, dintre care: articole științifice internaționale – 6, articole științifice naționale-2, teze la conferințe științifice internaționale -8, teze la conferințe naționale – 34, teze la conferințe științifice internaționale din Republica Moldova-4, teze la conferințe naționale cu participare internațională-4. Au fost elaborate 8 acte de inovare și 17 acte de implementare a metodelor noi. S-a obținut un volum semnificativ de date științifice, diseminate prin articole publicate în reviste naționale și internaționale, precum și prin prezentări orale și postere la conferințe de specialitate. S-au realizat colaborări cu instituții medicale și universitare, ceea ce a condus la extinderea rețelei de cercetare și la sporirea impactului rezultatelor obținute. În ansamblu, s-a elucidat potențialul real al screening-ului neonatal molecular-genetic și al tehnicilor avansate de diagnostic genetic în îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții copiilor cu boli genetice rare. Cercetătorii au participat la numeroase evenimente științifice naționale și internaționale cu comunicări orale, e-postere, emisiuni radio și televizate cu scop de promovare a științei.

Aceste rezultate servesc drept bază pentru consolidarea unui sistem de diagnostic metabolic și genetic în vederea implementării Programului Național pe Boli Rare în Moldova, care în contextul eurointegrării aliniază Moldova la standarde Europene, pentru creșterea capacităților în servirea populației Republicii Moldova cu diagnostic timpuriu, programe de screening neonatal și selectiv, monitoring continuu și profilaxie a bolilor genetice, astfel însumând un sistem eficient de profilaxie primară, secundară și terțiară în proiectarea unor generații sănătoase în Republica Moldova. Susținerea cercetării în domeniul bolilor rare sporește vizibilitatea Moldovei la nivel internațional și facilitează accesarea ulterioară a Consorțiilor și proiectelor internaționale.

5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute

Implementarea proiectului DiMoGEN generează rezultate cu puternic impact științific, cu importante valențe medico-sociale și un serios impact economic, care a sporit vizibilitatea Moldovei pe plan științific internațional și aduce plus valoare în imaginea țării în aspect social și economic. Punctul forte al proiectului este implementarea Programului Național pe Boli Rare în cooperare cu Ministerul Sănătății, care a fost aprobat de Guvernul Republicii Moldova prin HG nr. 166/2024, iar IMSP IMC se face responsabil pentru implementarea acestuia. În acest Program s-au pus bazele reglementării organizaționale a serviciului medico-genetic la noi în țară, care să se alinieze la standardele Europene în contextul eurointegrării Republicii Moldova și fundamentarea unui acces echitabil către diagnostic, monitoring și tratament, cu profilaxia bolilor rare în populația țării noastre. 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. În plus, rezultatele proiectului DiMoGEN mai pun la dispoziție un program de screening neonatal molecular-genetic pentru identificarea timpurie a SMA, pentru ca urmare, pacienții SMA să beneficieze de terapii personalizate eficiente la etape preclinice, astfel reducând din dizabilitate și mortalitatea acestora; un screening selectiv prin IEFT pentru identificarea pacienților afectați multisistemic cu CDG și confundați cu Paralizie Cerebrală Infantilă, dându-le o șansă la terapii recuperatorii mai eficace. Proiectul aduce în beneficiul pacienților o gamă largă de investigații molecular-genetice necesare diagnosticului unui spectru mult mai larg de boli genetice, facilitând astfel acces echitabil la diagnostic timpuriu, tratament personalizat, monitoring și profilaxia bolilor genetice. În plus, cercetarea cauzelor comorbidităților în sarcină la femeile gravide aduce plus-valoare în livrarea măsurilor de prevenție a acestora și asigurarea condițiilor prielnice de dezvoltare prenatală. 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 deplin 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.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în subprogram în formă de publicații:

Tabel: Date statistice cu privire la numărul publicațiilor pentru anul 2024

Tipul publicației	Numărul de publicații realizate de organizație în 2024
1	5
1. Monografii (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)	0
1.1. monografii internaționale	0
1.2. monografii naționale	0
2. Capitle în monografii naționale/internaționale	0
2.1. capitle în monografii internaționale	0
2.2. capitle în monografii naționale	0
3. Editor de culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale și internaționale	0
3.1. capitle în monografii internaționale	0
3.2. capitle în monografii naționale	0
4. Articole în reviste științifice	
4.1. în reviste din bazele de date Web of Science sau SCOPUS	4
4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute	0
4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei	0
5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale	
5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare	2
5.2. culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova	0
6. Articole în lucrările conferințelor științifice	
6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)	0
6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale din Republica Moldova	0
6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională din Republica Moldova	2
6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale	0
7. Teze ale conferințelor științifice	
7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)	8
7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale din Republica Moldova	4
7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională din Republica Moldova	4
7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale	34
8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)	
8.1. cărți (cu caracter informativ)	0
8.2. enciclopedii, dicționare	0

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)	0
9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală	
9.1. eliberate de către oficii de peste hotare de protecție a proprietății intelectuale	0
9.2. eliberate de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală	0
10. Lucrări științifico-metodice și didactice	
10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)	0
10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)	0
10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice	0
Total publicații	58

7. Diseminarea rezultatelor obținute în subprogram în formă de prezentări la foruri științifice

Manifestări științifice internaționale (în străinătate):

1. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet. Conferința PediPractic Moldova, Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, România 21.03-23.03.2024. "Hiperamoniemia – diagnostic-monitoring" - comunicare orală.
2. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet. Conferința Zilele Pediatriei Iesene "N.N. Trifan", ediția XXXVI Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, România 20-22.06.2024. "Erorile înnăscute de metabolism – instrumente de diagnostic" - comunicare orală.
3. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet. Conferința Zilele Pediatriei Iesene "N.N. Trifan", ediția XXXVI Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, România 20-22.06.2024. "cardiomiopatia hipertrofică în RASopatii – implicări clinice" - e-poster.
4. **Blăniță Daniela**, doctorand, cercet. șt., Conferința Zilele Pediatriei Iesene "N.N. Trifan", ediția XXXVI Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, România 20-22.06.2024. "Algoritmul de evaluare a pacienților afectați multisistemic suspecți pentru Tulburări Congenitale ale Glicozilării" - comunicare orală.
5. **Blăniță Daniela**, doctorand, cercet. șt., Cel de-al XXIV-lea Congres și a 46-a Conferință Națională de Neurologie – Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesii Asociate din România, cu Participare Internațională, Craiova, România, 26-28.09.2024, Heterogenitatea neurologică la pacienții suspecți pentru Tulburările Congenitale ale Glicozilării din Republica Moldova - comunicare orală.
6. **Coliban Iulia**, doctorand, cercet. șt., Conferința Zilele Pediatriei Iesene "N.N. Trifan", ediția XXXVI Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, România 20-22.06.2024. "Screening-ul Neonatal-pilot pentru Amiotrofia Spinală (AMS) metodologie de implementare și aspecte practice" – e-poster.
7. **Coliban Iulia**, doctorand, cercet. șt., Cel de-al XXIV-lea Congres și a 46-a Conferință Națională de Neurologie – Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesii Asociate din România, cu Participare Internațională, Craiova, România, 26-28.09.2024. Analysis of SMN2 gene in determination of spinal muscular atrophy (SMA) types among patients in the Republic of Moldova: a cohort study - comunicare orală.
8. **Coliban Iulia**, doctorand, cercet. șt., 5th World Summit on Neonatology, Pediatrics, and Developmental Medicine. June 27-28, 2024. London, UK. Implementation and progress of SMA neonatal genetic screening in Republic of Moldova – e-poster.
9. **Coliban Iulia**, doctorand, cercet. șt., A 16-a ediție a Euroinvent: European Exhibition of Creativity and Innovation & International Conference on Innovative Research. 6-8 Iunie 2024. Iași, România. Molecular-genetic diagnostic method of spinal muscular atrophy based on QPCR+HRM molecular genetic technique – e-poster.
10. **Ușurelu Dan-Cristian**, cercet. șt. stag., Conferința Zilele Pediatriei Iesene "N.N. Trifan", ediția XXXVI Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, România 20-22.06.2024. "Fenilcetonuria – diagnostic prin screening neonatal in Moldova" – e-poster.
11. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet., Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Porto, Portugal, 03-06.09.2024.

12. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet., Conferința "Secretele Pediatriei. Fața nevăzută a maladiilor metabolice", Timișoara. "Secretele Fenilcetonuriei" - comunicare orală.
13. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet., 22-24.03.2024, București "Cardiac involvement in Mucopolysaccharidosis type 1: case report" – e-poster.
14. **Secu Doina**, doctorand, cercet. șt., 5th European Society of Human Genetics Conference. June 01-04, 2024. Berlin, Germany. Molecular and biochemical findings in a cohort of 55 Moldovan pediatric patients suspected for mitochondrial disorders – e-poster.

Manifestări științifice naționale:

1. **Barbova Natalia**, dr., conf. univ., Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare", ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. "Evidențe rare în monitoring-ul malformațiilor congenitale în Moldova" - comunicare orală.
2. **Blăniță Daniela**, doctorand, cercet. șt., Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare", ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. "Bolile rare sub "masca" Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării" - comunicare orală.
3. **Blăniță Daniela**, doctorand, cercet. șt., "Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", Chișinău, Republica Moldova 16-18 octombrie 2024. "Cercetarea Tulburărilor Congenitale ale Glicozilării în Republica Moldova" - comunicare orală
4. **Blăniță Daniela**, doctorand, cercet. șt., "Conferința științifică anuală a Institutului Mamei și Copilului", Chișinău, Republica Moldova, 06.12.2024. "Abordarea tulburărilor congenitale ale glicozilării în asistența pacienților afectați multisistemic" - comunicare orală.
5. Buza-Zueva Anastasia, **Coliban Iulia**, Sacară Victoria, Chiosa-Chiaburu Doina, Parii Sergiu, Curocichin Ghenadie. Utilizarea tehnicii MLPA pentru diagnosticare moleculară genetică a surdității neurosenzoriale nonsindromice. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, pp. 51-52.
6. **Coliban Iulia**, Ușurelu Natalia, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Sacară Victoria. Cuantificarea genelor SMN1 și SMN2: importanța în diagnosticul, clasificarea și tratamentul atrofiei musculare spinale (SMA). Culegerea de materiale ale Conferinței științifice anuale cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF "Nicolae Testemițanu". 16-18 Octombrie 2024 Chișinău, R.Moldova, pp. 645
7. **Dorif Alexandr**, doctorand, cercet. șt., Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare", ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. "Metoda TP-PCR în analiza fragmentelor genomice repetitive scurte în diagnosticul bolilor rare" - comunicare orală.
8. **Egorov Vladimir**, dr. med, cercet. super., Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare", ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. " Sindroame microdeleționale rare în practica autohtonă" - comunicare orală.
9. **Secu Doina**, doctorand, cercet. șt., Conferința Națională "Ziua Bolilor Rare", ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. "Analize biochimice și moleculare în cohorta de pacienți pediatrici suspecți pentru maladii mitocondriale" - comunicare orală.
10. **Secu Doina**, doctorand, cercet. șt. "Conferința științifică anuală cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", Chișinău, Republica Moldova 16-18

octombrie 2024. „Genetic and biochemical profiling of pediatric patients with clinically suspected Mitochondrial Disorders” - comunicare orală.

11. **Sacără Victoria**, dr. hab, conf. cercet. Conferința Națională ”Ziua Bolilor Rare”, ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. ”Perspectivele diagnosticului molecular-genetic al bolilor rare în Moldova” - comunicare orală.

12. **Ușurelu Dan-Cristian**, cercet. șt. stag., Conferința Națională ”Ziua Bolilor Rare”, ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. ”Dinamica screening-ului neonatal pe Fenilcetonurie” - comunicare orală.

13. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet. Conferința Națională ”Ziua Bolilor Rare”, ediția IX-a, 28.02.2024. Chișinău, Republica Moldova, 27-28 februarie 2024. ”Bolile Rare în Republica Moldova în perspectiva Programului Național pe Boli Rare” - comunicare orală.

14. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet. Conferința USMF ”Nicolae Testemițanu”, 17.10.2024, Chișinău ”Fenilcetonuria: aspect biomoleculare integrate în practica medical autohtonă” – Com.orală

15. **Ușurelu Natalia**, dr., conf. cercet. ”Conferința științifică anuală a Institutului Mamei și Copilului”, Chișinău, Republica Moldova, 06.12.2024. ”Serviciul medico-genetic în IMSP INstitutul Mamei și Copilului” - comunicare orală.

Manifestări științifice naționale cu participare internațională:

1. **Secu Doina**, doctorand, cercet. șt. Natural sciences in the dialogue of generations. The National Conference with International Participation, edition VII. September 12-13, 2024. Chisinau, Republic of Moldova. Biochemical and molecular evaluation in 100 patients with suspected Mitochondrial Disorder - comunicare orală.

2. **Boiciuc Chiril** - doctorand, cercet. șt. Natural sciences in the dialogue of generations. The National Conference with International Participation, edition VII. September 12-13, 2024. Chisinau, Republic of Moldova. Isoelectric focusing of serum transferrin in screening of CDG - comunicare orală.

3. **Dorif Alexandr** - doctorand, cercet. șt. Natural sciences in the dialogue of generations. The National Conference with International Participation, edition VII. September 12-13, 2024. Chisinau, Republic of Moldova ”Comparison of AFLP and repeat-primed PCR in pathogenic STR expansion research. - comunicare orală.

8. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):

● **Emisiuni radio/TV de popularizare a științei**

1. Ușurelu Natalia, Ziua Bolilor Rare 28.02.2024, Busuioc TV

1. Instruiri la distanță

2. Ușurelu Natalia, Dr. med., Șef Lab PPE, conf. cercet. UNICEF – Rolul asistenței primare în identificarea bolilor rar

3. Blăniță Daniela, Doctorand, cercet. șt, UNICEF – Screening-ul neonatal la Fenilcetonurie.

4. Barbova Natalia, Dr. med., cercet. coord, conf. univ., UNICEF – Monitoring-ul Malformațiilor Congenitale în Moldova.

9. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului

- USMF „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republica Moldova (Acord de Parteneriat nr. 74 din 19.10.2019, Acord de parteneriat pe proiectul “Metabolomică RMN în diagnosticul și monitorizarea bolilor metabolice” (*DiMoMeD*), PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0249, Nr. contract de finanțare: 30ROMD/ 20.05.2024);
- Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

- Institutul de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni” al Academiei Române, Iași, departamentul de Biospectroscopie RMN Moldova (Acord de Parteneriat nr. 77 din 19.10.2019, Acord de parteneriat pe proiectul “Metabolomică RMN în diagnosticul și monitorizarea bolilor metabolice” (*DiMoMeD*), PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0249, Nr. contract de finanțare: 30ROMD/ 20.05.2024);
- CytoGenomic Medical Laboratory, București, România;
- Sanofi Genzyme, Cambridge, Massachusetts;
- The Radboud University Medical Center, Nijmegen, Olanda, Dr. Dirk Lefeber, Profesor în Neurologie, Laboratorul de Translare Metabolomică;
- 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/>
- Heidelberg Hospital University, Center for Metabolic Diseases, Heidelberg, Germany, Prof. Georg Hoffmann, Ass. Prof. Stefan Kolker.
- Universitatea de Medicină și Farmacie ”Victor Babeș” din Timișoara, România

10. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului (Opțional)

În cadrul proiectului se realizează 6 teze de doctorat:

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 mutațiilor în genele 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; (concediu de îngrijire a copilului)

- 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;

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.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Pe parcursul realizării subprogramului DiMoGEN ne-am confruntat cu un șir de probleme care într-o oarecare măsură au afectat obținerea rezultatelor scontate:

Deficitul profund sau lipsa totală a resurselor financiare pentru procurarea reagenților în măsura necesară pentru îndeplinirea sarcinilor din proiect. Întârziere serioasă în aprobarea achiziționării unor reagenți.

- 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 institutiei nu dispune de mijloace să le procure și atunci se crează o stare de insolvență.
- Imposibilitatea practică de angajare a vreunui alt colaborator în caz că unul pleacă.

12 Concluzii:

Proiectul DiMoGen reprezintă un progres semnificativ în domeniul geneticii medicale din Republica Moldova, contribuind la dezvoltarea unui sistem modern și integrat de diagnostic, tratament, monitorizare și prevenție a bolilor genetice. Implementarea și aplicarea în practică a tehnologiilor inovatoare, precum screening-ul metabolic neonatal prin spectroscopie RMN și testele moleculare avansate, a facilitat identificarea precoce și gestionarea eficientă a bolilor rare, în special a fenilketonuriei (PKU). Prin aprobarea Programului Național pentru Boli Rare, alinierea la standardele europene și extinderea accesului la servicii medico-genetice, proiectul contribuie la îmbunătățirea calității îngrijirii pacienților și la personalizarea tratamentelor, conform principiului „5P” (Personalizat, Preventiv, Predictiv, Participativ, Populațional). În plus, crearea unei biobănci și integrarea în rețele internaționale precum EUROCAT și eIMD sporesc oportunitățile de colaborare și cercetare la nivel european. Cu toate acestea, desfășurarea proiectului a fost afectată de dificultăți financiare majore, inclusiv lipsa fondurilor necesare pentru achiziția reagenților și întârzierea procesului de aprobare a acestora, ceea ce a influențat desfășurarea optimă a cercetărilor. Diseminarea rezultatelor prin publicații, conferințe și inițiative educaționale, precum și formarea unei noi generații de specialiști prin șase teze de doctorat aflate în desfășurare, demonstrează impactul sustenabil al proiectului asupra comunității științifice și sistemului de sănătate. Cu toate acestea, imposibilitatea de a angaja personal suplimentar în cazul unor plecări afectează capacitatea de lucru a echipei, evidențiind necesitatea unor soluții de finanțare mai flexibile și sustenabile.

Conducătorul de proiect _____ **UȘURELU Natalia**

Data: 28.01.2025

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2024 (obligatoriu)

Subprogramul Instituțional ”Diagnosticul și monitoringul bolilor genetice în profilaxia sănătății mamei și copilului” (Acronim: DiMoGEN), Cifra Subprogramului: 140102

(Ro)

Subproiectul DiMoGen, executat în primul an de o echipă tânără și multidisciplinară de specialiști optimiști, productivi și cu perspective promițătoare, continuă să construiască un sistem integrat de diagnostic, tratament, monitorizare și prevenire a bolilor genetice. Acest rezultat a fost posibil datorită activităților de cercetare-inovare, transfer tehnologic, coordonare și suport, care promovează medicina personalizată conform principiului „5P” (Personalizat, Preventiv, Predictiv, Participativ, Populațional).

Una dintre realizările majore ale proiectului a fost aprobarea Programului Național pentru Boli Rare în colaborare cu Ministerul Sănătății. Acest program stabilește cadrul organizațional pentru serviciile medico-genetice din Republica Moldova, aliniate la standardele europene în contextul integrării europene. De asemenea, programul are scopul de fundamenta accesul echitabil la diagnostic, monitorizare, tratament și prevenirea bolilor rare în rândul populației.

În cadrul proiectului, a fost implementat un program pilot de screening metabolic neonatal la maternitatea Institutului Mamei și Copilului (IMSP), utilizând metoda inovativă „next generation metabolic screening”. Această metodă permite analiza urinei nou-născuților prin spectroscopie RMN în prima săptămână de viață, identificând un spectru extins de Erori Innăscute de Metabolism, cu o incidență de 1:500 nou-născuți. În plus, această metodă poate fi utilizată ca screening selectiv în procesul de diagnostic metabolic.

Proiectul DiMoGen se axează și pentru desfășurarea și a altor programe de screening inovativ, cum ar fi: ‘Screening-ul molecular-genetic neonatal pentru identificarea precoce a atrofiei musculare spinale (SMA)’; ‘Screening-ul selectiv prin metoda IEFT, considerată „standardul de aur” în identificarea tulburărilor de glicozilare congenitală (CDG) la pacienții cu afectări multisistemice’; ‘Teste rapide de screening prenatal pentru detectarea anomaliilor cromozomiale prin metoda FISH’.

Un alt beneficiu al activității proiectului este furnizarea unei game largi de investigații molecular-genetice validate, precum PCR, qPCR, PCR-RFLP, HRM, secvențierea Sanger, analiza fragmentelor genomice repetitive și analiza genomului ADN mitocondrial. Acestea sunt esențiale pentru diagnosticul diverselor boli genetice. De asemenea, sunt disponibile teste biochimice pentru monitorizarea pe termen lung a pacienților, diferențierea formelor clinice și evaluarea eficacității tratamentului, în special pentru pacienții cu fenilketonurie (PKU). Evaluarea programului național de screening neonatal pentru PKU demonstrează o rată constantă și competitivă de acoperire a screening-ului (>95%) la nivel internațional, pe parcursul ultimilor 10 ani. Totodată, monitorizarea continuă a malformațiilor congenitale (MC) conform standardelor EUROCAT a evidențiat necesitatea îmbunătățirii sistemului de înregistrare a MC și a identificării unor soluții de prevenție. Prin activitățile sale, proiectul DiMoGen a contribuit la creșterea vizibilității și credibilității Republicii Moldova pe plan internațional, obținând calitatea de membru al EUROCAT și dreptul de a înregistra pacienții moldoveni în Registrul European eIMD. Rezultatele proiectului au fost diseminate prin publicații, flyere, prezentări și postere la conferințe, participări la emisiuni TV/Radio, precum și prin organizarea de conferințe naționale dedicate bolilor rare.

În cadrul proiectului sunt în curs de realizare șase teze de doctorat, iar Registrul Național pentru Boli Rare este continuu îmbogățit. În paralel, se acumulează o BioBancă pentru cercetări ulterioare, în vederea integrării în programe europene precum Horizon Europe.

(En)

The DiMoGen subproject, carried out in its first year by a young, multidisciplinary team of optimistic, productive, and promising specialists, continues to build an integrated system for the diagnosis, treatment, monitoring, and prevention of genetic diseases. This achievement has been made possible through research-innovation activities, technological transfer, coordination, and support, promoting personalized medicine in line with the "5P" principle (Personalized, Preventive, Predictive, Participatory, Population-based).

One of the major accomplishments of the project has been the approval of the National Program for Rare Diseases in collaboration with the Ministry of Health. This program establishes the organizational framework for medical-genetic services in the Republic of Moldova, aligning with European standards in the context of European integration. Additionally, the program aims to ensure equitable access to diagnosis, monitoring, treatment, and prevention of rare diseases among the population.

Within the project, a pilot neonatal metabolic screening program was implemented at the Mother and Child Institute (IMSP) maternity ward, using the innovative "next generation metabolic screening" method. This approach allows for the analysis of newborns' urine through NMR spectroscopy during the first week of life, identifying a broad spectrum of Inborn Errors of Metabolism with an incidence of 1:500 newborns. Moreover, this method can be used as a selective screening tool in the metabolic diagnostic process.

The DiMoGen project also focuses on the implementation of other innovative screening programs, such as: 'Neonatal molecular-genetic screening for the early identification of spinal muscular atrophy (SMA)'; 'Selective screening using the IEFT method, considered the "gold standard" for identifying congenital disorders of glycosylation (CDG) in multisystemically affected patients'; 'Rapid prenatal screening tests for detecting chromosomal abnormalities using the FISH method'.

Another significant benefit of the project is the provision of a wide range of validated molecular-genetic investigations, including PCR, qPCR, PCR-RFLP, HRM, Sanger sequencing, repetitive genomic fragment analysis, and mitochondrial DNA genome analysis. These are essential for diagnosing various genetic diseases. Additionally, biochemical tests are available for long-term patient monitoring, differentiation of clinical forms, and evaluation of treatment effectiveness, particularly for patients with phenylketonuria (PKU).

The evaluation of the national neonatal screening program for PKU demonstrates a consistent and internationally competitive screening coverage rate (>95%) over the past decade. Furthermore, continuous monitoring of congenital malformations (CM) according to EUROCAT standards has highlighted the need to improve the CM registration system and identify prevention solutions.

Through its activities, the DiMoGen project has contributed to increasing Moldova's visibility and credibility on the international stage, gaining membership in EUROCAT and the right to register Moldovan patients in the European eIMD Registry. The project's results have been disseminated through publications, flyers, conference presentations, posters, TV/radio appearances, and the organization of national conferences on rare diseases.

Within the project, six doctoral theses are currently in progress. The National Registry for Rare Diseases is continuously being enriched, and a BioBank is being accumulated for future research as part of European programs such as Horizon Europe.

Conducătorul de proiect _____ **UȘURELU Natalia**

Data: 28.01.2025

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate pentru anii 2024 în cadrul SubProgramului instituțional**

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science and SCOPUS:

1. COLIBAN, I., SACARĂ, V. Analiza copiilor genei SMN2 pentru determinarea tipurilor de amiotrofie spinală musculară (AMS) în rândul pacienților din Republica Moldova: un studiu de cohortă. În: *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*. 2024, 30(3), p.29-32. ISSN: 2068-8040.
2. COLIBAN, I., SACARĂ, V. Analysis of SMN2 gene in determination of spinal muscular atrophy (SMA) types among patients in the Republic of Moldova: a cohort study. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2024, 30(3), p.33-38. ISSN: 2068-8040.
3. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARĂ, V., DELEANU, C., MORAVA, E., UȘURELU, N. Neurological heterogeneity in patients suspected for congenital disorders of glycosylation. In: *Romanian Journal of child and adolescent neurology and psychiatry*, 2024, vol.30 (3), p.39-46. ISSN:2068-8040.
4. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARĂ, V., DELEANU, C., MORAVA, E., UȘURELU, N. Heterogenitatea neurologică la pacienții suspecți pentru Tulburările congenitale ale glicozilării din Republica Moldova. În: *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*. 2024, 30(3), p.31-42. ISSN: 2068-8040.

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

1. BLĂNIȚĂ, D.; BOICIUC, C., STAMATI, A.; HADJIU, S; ȚUREA, V.; SACARA, V.; MORAVA, E.; UȘURELU, N. "Algoritmul de evaluare a pacienților afectați multisistemic suspecți pentru Tulburărilor Congenitale ale Glicozilării." *Copilăria sub lupa cercetării științifice*. În: Volum în Extenso a conferinței *Zilele Pediatriei Iașene 2024*. p.71-76. ISBN:978-606-544-996-1.
2. COLIBAN, I., UȘURELU, N., RUSU, C., HADJIU, S., REVENCO, N., SACARĂ, V. Screening-ul neonatal pilot pentru amiotrofia spinală (AMS) – metodologie de implementare și aspecte practice. *Copilăria sub Lupa Cercetării Științifice 2024*. În: Volum în Extenso a conferinței *Zilele Pediatriei Iașene* p.136-145.

6. Articole în lucrările conferințelor științifice

6.3. În lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională din Republica Moldova:

1. SACARA, V., UȘURELU, N., HALABUDENCO, E., EGOROV, V., BARBOVA, N., BLANIȚĂ, D., COLIBAN, I., BOICIUC, C., SECU, D., DORIF, A., UȘURELU, D.-C., CROITORI, T., MISHINA, A., SAMOILENCO, T., SECRIERU, V., NOUR, V., OPALCO, I. Genetic aspects in health of mother and child (medical genetic care in Republic of Moldova). In: *Actualități în pediatrie*

– abordări multidisciplinare în conduită medicală a copilului, 1 noiembrie 2024, Chișinău. Chișinău: "Print-Caro" SRL, 2024, pp. 31-42. ISBN 978-5-85748-062-5.

2. SACARA, V., OPALCO, I., GLADUN S. Genetic aspects of pregnancy loss. In: Conferință națională cu participare internațională "Copilul prematur – realități și perspective în conduită medicală multidisciplinară", 28 noiembrie 2024, Chișinău, pp 36-40 ISBN 978-5-85748-085-4.

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare):

1. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARĂ, V., DELEANU, D., MORAVA, E., UȘURELU, N. Algoritmul de evaluare a pacienților afectați multisistemic suspecți pentru tulburărilor congenitale ale glicozilării In: Volum de rezumate. *Conferința națională "Zilele pediatriei ieșene "N.N.Trifan", ediția a XXXVI-a*, Iași, 2024, p.61-62.
2. COLIBAN I., SACARĂ V. Implementation and progress of SMA neonatal genetic screening in Republic of Moldova. In: *5th World Summit on Neonatology, Pediatrics, and Developmental Medicine*. June 27-28, 2024. London, UK. *Pediatrics & Therapeutics*, Volume 14, ISSN: 2161-0665
3. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARĂ, V., DELEANU, C., MORAVA, E., UȘURELU, N. Algorithm for the evaluation of multisystem affected patients suspected for congenital disorders of glycosylation. În: Volum de rezumate. *Conferința Națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan", ed. a - XXXVI-a*", Iași, România, 20-22 iunie 2024, p.61. ISSN 2537-1401.
4. SECU, D., BLĂNIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V. Molecular and biochemical findings in a cohort of 55 Moldovan pediatric patients suspected for mitochondrial disorders. Abstracts from the 57th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference. *European Journal of Human Genetics* 32, 797-798, 2024.
5. UȘURELU N., NICOLESCU, A., BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., COLIBAN, I., SECU, D., TARCOMNICU, I., TUTULAN-CUNIȚA, A., GLADUN S., DELEANU, C. Erorile Innăscute de Metabolism – Instrumente de Diagnostic. In: Volum de rezumate. *Conferința Națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan", ed. a - XXXVI-a*", Iași, România, 20-22 iunie 2024, p.314. ISSN 2537-1401.
6. UȘURELU N., NICOLESCU, A., BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., COLIBAN, I., SECU, D., TARCOMNICU, I., TUTULAN-CUNIȚA, A., GLADUN S., DELEANU, C. Inborn Errors of Metabolism – the diagnosis tools. In: Volum de rezumate. *Conferința Națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan", ed. a - XXXVI-a*", Iași, România, 20-22 iunie 2024, p.315. ISSN 2537-1401.
7. UȘURELU, D.-C., CROITORI, T., IORDACHI, F., HALABUDENCO, E., BLĂNIȚĂ, D., OPALCO, I., GLADUN, S., NICOLESCU, A., UȘURELU, N. Fenilcetonuria – Diagnostic Prin Screening Neonatal In Moldova. În: Volum de rezumate. *Conferința Națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan", ed. a - XXXVI-a*", Iași, România, 20-22 iunie 2024, p.311. ISSN 2537-1401.

8. USURELU, D.-C., CROITORI, T., IORDACHI, F., HALABUDENCO, E., BLĂNIȚĂ, D., OPALCO, I., GLADUN, S., NICOLESCU, A., USURELU, N. Phenylketonuria – Diagnosis through Neonatal Screening in Moldova. În: Volum de rezumate. *Conferința Națională "Zilele Pediatriei Ieșene "N.N.Trifan", ed. a - XXXVI-a",* Iași, România, 20-22 iunie 2024, p.312. ISSN 2537-1401.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale din Republica Moldova:

1. COLIBAN, I., UȘURELU, N., RUSU, C., HADJIU, S., REVENCO, N., SACARĂ, V. Screening-ul neonatal pilot molecular-genetic pentru Amiotrofia Spinală (SMA) – Aspecte metodologice și practice. In: Abstract Book. *The 8th International Congress of the Moldavian Society of Pediatrics "Pediatrics – a multidisciplinary speciality",* Taicom (Ridgeon Group)., pp. 159. ISBN 978-9975-58-308-4.
2. COLIBAN, I., UȘURELU, N., RUSU, C., HADJIU, S., REVENCO, N., SACARĂ, V. Molecular-Genetic Neonatal Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA): Methodological and Practical Insights from a Pilot Study. In: Abstract Book. *The 8th International Congress of the Moldavian Society of Pediatrics "Pediatrics – a multidisciplinary speciality",* Taicom (Ridgeon Group). pp. 160, ISBN 978-9975-58-308-4.
3. STAMATI, A., BLANIȚA, D., BELII, O., MIHU, I., UȘURELU, N. Cardiac involvement in mucopolysaccharidosis type I. In: Abstract Book. *The 8th International Congress of the Moldavian Society of Pediatrics "Pediatrics – a multidisciplinary speciality",* Taicom (Ridgeon Group). Chișinău, 2024, p.41. ISBN 978-9975-58-308-4.
4. STAMATI, A., BLANIȚA, D., BELII, O., MIHU, I., UȘURELU, N. Afectarea cardiacă în mucopolizaharidoza tip I. In: Abstract Book. *The 8th International Congress of the Moldavian Society of Pediatrics "Pediatrics – a multidisciplinary speciality",* Taicom (Ridgeon Group). Chișinău, 2024, p.42. ISBN 978-9975-58-308-4.

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională din Republica Moldova

1. BUZA, A., COLIBAN, I., SAKARA, V.K., PARII, S., KUROCHKIN, G. S.. MLPA approach to detect gene mutations profile in moldavian patients with sensorineural nonsyndromic hearing loss. In: *Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine,* Ed. 8, 8-9 februarie 2024, Chișinău. Iași –Chișinău-Lviv: 2024, Ediția 9, pp. 104-105. ISSN 2558 – 894X.
2. SECU, D., BLĂNIȚĂ, D., UȘURELU, N., DORIF, A., SACARĂ, V. Biochemical and molecular evaluation in 100 patients with suspected Mitochondrial Disorder. *Natural sciences in the dialogue of generations.* The National Conference with International Participation, edition VII. September 12-13, 2024. Chisinau, Republic of Moldova, p. 169.
3. DORIF, A., SACARA, V. Comparison of AFLP and repeat-primed PCR in pathogenic str expansion research. *Natural sciences in the dialogue of generations.* The National Conference

with International Participation, edition VII. September 12-13, 2024. Chişinău, Republic of Moldova.

4. BOICIUC, C., BLĂNIȚĂ, D., LEFEBER, D., UȘURELU, N. Isoelectric focusing of serum transferrin in screening of CDG. *Natural sciences in the dialogue of generations*. The National Conference with International Participation, edition VII. September 12-13, 2024. Chisinau, Republic of Moldova, pp. 135.

7.4. În lucrările conferințelor științifice naționale:

1. EGOROV, V., COLIBAN, I., BARBOVA, N., SACARĂ, V., UȘURELU, N. Sindroame microdeleționale rare în practica autohtonă. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chişinău. Chişinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 63. ISBN 978-9975-58304-6.
2. EGOROV, V., COLIBAN, I., BARBOVA, N., SACARĂ, V., UȘURELU, N. Rare Microdeletional syndromes in Moldovian practice. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chişinău. Chişinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 64. ISBN 978-9975-58304-6.
3. BUZA, A., COLIBAN, I., SACARA, V.K., CHIOSA-CHIABURU, D., PARII, S., CUROCHKIN, G. S. Utilizarea tehnicii MLPA pentru diagnosticare moleculară genetică a surdității neurosenzoriale non sindromice. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chişinău. Chişinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 51. ISBN 978-9975-58304-6.
4. BUZA, A., COLIBAN, I., SACARA, V.K., CHIOSA-CHIABURU, D., PARII, S., CUROCHKIN, G. S. Application of MLPA technique for the molecular-genetic diagnosis of non-syndromic sensorineural hearing loss. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chişinău. Chişinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 52. ISBN 978-9975-58304-6.
5. COLIBAN, I., UȘURELU N., HADJIU, S., REVENCO N., SACARĂ V. Cuantificarea genelor SMN1 și SMN2: importanța în diagnosticul, clasificarea și tratamentul atrofiei musculare spinale (SMA). Culegerea de materiale ale Conferinței științifice anuale cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF “Nicolae Testemițanu”. 16-18 Octombrie 2024 Chişinău, R. Moldova, p. 645.
6. SECU, D., UȘURELU, N., BLĂNIȚĂ, D., SACARĂ, V. Genetic and biochemical profiling of pediatric patients with clinically suspected Mitochondrial Disorders. Culegerea de materiale ale Conferinței științifice anuale cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF “Nicolae Testemițanu”. 16-18 Octombrie 2024 Chişinău, R.Moldova, p. 646.
7. DORIF, A., UȘURELU, N., SACARĂ, V. Metoda TP-PCR în analiza fragmentelor genomice repetitive scurte în diagnosticul bolilor rare. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chişinău. Chişinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 59. ISBN 978-9975-58304-6.
8. DORIF, A., UȘURELU, N., SACARĂ, V. TP-PCR method of short tandem repeats analysis in diagnosis of rare diseases. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chişinău. Chişinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 60. ISBN 978-9975-58304-6.
9. BOICIUC, C., BLĂNIȚĂ, D., HUIJBEN, K., LEFEBER, D., UȘURELU, N. Utilizarea metodei de isoelectrofoculare a transferinei serice ca” standard de aur” în screening-ul Dereglărilor

- Congenitale ale Glicozilării. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău, 2024, pp. 47. ISBN 978-9975-58304-6.
10. BOICIUC, C., BLĂNIȚĂ, D., HUIJBEN, K., LEFEBER, D., UȘURELU, N. The use of isoelectric focusing of serum Transferrin as the "Gold standard" in screening for Congenital Disorders of Glycosylation. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău, 2024, pp. 48. ISBN 978-9975-58304-6.
 11. BOICIUC, C., BLĂNIȚĂ, D., HUIJBEN, K., LEFEBER, D. Diagnosticul dereglărilor congenitale ale glicozilării prin isoelectrofocusarea a transferinei serice. Culegerea de materiale ale Conferinței științifice anuale cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF "Nicolae Testemițanu". 16-18 Octombrie 2024 Chișinău, R.Moldova, pp. 644.
 12. BLĂNIȚĂ, D.; STAMATI, A.; HADJIU, S.; ȚUREA, V.; NICOLESCU, A.; UȘURELU, N. Cercetarea Tulburărilor Congenitale ale Glicozilării în Republica Moldova. În: Culegere de rezumate. Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. *Mold J Health Sci.* 2024;11(3), p 644.
 13. BARBOVA, N., EGOROV, V., OPALCO, I., UȘURELU, N. Evidențe rare în monitoring-ul malformațiilor congenitale. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, pp. 40. ISBN 978-9975-58304-6.
 14. BARBOVA, N., EGOROV, V., OPALCO, I., UȘURELU, N. Rare entities in monitoring of congenital anomalies. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, pp. 41. ISBN 978-9975-58304-6.
 15. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARĂ, V., MORAVA, E., UȘURELU, N. Maladiile rare sub "masca" tulburărilor congenitale ale Glicozilării. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, pp. 43. ISBN 978-9975-58304-6.
 16. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., STAMATI, A., HADJIU, S., ȚUREA, V., SACARĂ, V., MORAVA, E., UȘURELU, N. Rare diseases under the "mask" of Congenital Disorders of Glycosylation. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, pp. 44. ISBN 978-9975-58304-6.
 17. BURSACOVSCAIA, N., DORIF, A., PETROV, V., SACARĂ, V. Identificarea și asocierea polimorfismelor genetice MTHFR la pacientele cu mortinatalitate la termen. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p.49. ISBN 978-9975-58304-6.
 18. BURSACOVSCAIA, N., DORIF, A., PETROV, V., SACARĂ, V. Identification and association of MTHFR genetic polymorphisms in patients with term birth. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 50. ISBN 978-9975-58304-6.
 19. CROITORI, T., VOVC, I., SECRIERU, V., NOUR, V., BURSACOVSCAIA, N., HALABUDENCO, E., SACARĂ, V., UȘURELU, N., OPALCO, I., GLADUN, S. Diagnosticul molecular-citogenetic în practica medicală a CSRGM. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 56. ISBN 978-9975-58304-6.

20. CROITORI, T., VOVC, I., SECRIERU. V., NOUR, V., BURSACOVSCAIA, N., HALABUDENCO, E., SACARĂ, V., UȘURELU, N., OPALCO, I., GLADUN, S. Molecular-cytogenetic method in the practice of CRHMG. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 57. ISBN 978-9975-58304-6.
21. RODOMAN, I., SACARĂ, V., PALII, I. Manifestări cardiovasculare în patologiile neuromusculare. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 66. ISBN 978-9975-58304-6.
22. RODOMAN, I., SACARĂ, V., PALII, I. Cardiovascular manifestations in neuromuscular pathologies. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 67. ISBN 978-9975-58304-6.
23. SACARĂ, V., Perspectivele diagnosticului molecular-genetic al bolilor rare în Moldova Cardiovascular manifestations in neuromuscular pathologies. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 68. ISBN 978-9975-58304-6.
24. SACARĂ, V., The perspectives of molecular-genetic diagnosis of rare disease in Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 69. ISBN 978-9975-58304-6.
25. SCIUCA, S., TOMACINSCHI, C., SELEVESTRU, R., SACARĂ, V. Erori înnascute ale imunității în Republica Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 70. ISBN 978-9975-58304-6.
26. SCIUCA, S., TOMACINSCHI, C., SELEVESTRU, R., SACARĂ, V. Inborn Errors of immunity in Republic of Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 71. ISBN 978-9975-58304-6.
27. SECU, D., BLĂNIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V. Analiza moleculară într-o cohort de pacienți pediatrici suspecți pentru maladii mitocondriale. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 72. ISBN 978-9975-58304-6.
28. SECU, D., BLĂNIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V. Molecular analysis in a cohort of pediatric patients clinically suspected for mitochondrial disorders. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 73. ISBN 978-9975-58304-6.
29. STAMATI, A., UȘURELU, N., REVENCO, N. Afectările cardiace și bolile rare. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 74. ISBN 978-9975-58304-6.
30. STAMATI, A., UȘURELU, N., REVENCO, N. Cardiac involvement and rare diseases. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 75. ISBN 978-9975-58304-6.
31. UȘURELU, D.-C., CROITORI, T., IORDACHI, F., HALABUDENCO, E., BLĂNIȚĂ, D., GLADUN, S., OPALCO, I., UȘURELU, N. Dinamica screening-ului la Fenilcetonurie în Republica Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 78. ISBN 978-9975-58304-6.

32. UȘURELU, D.-C., CROITORI, T., IORDACHI, F., HALABUDENCO, E., BLĂNIȚĂ, D., GLADUN, S., OPALCO, I., USURELU, N. The dynamics of newborn screening for Phenylketonuria in Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 79. ISBN 978-9975-58304-6.
33. USURELU, N. Perspectivele Programului Național în Boli Rare în Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 80. ISBN 978-9975-58304-6.
34. USURELU, N. The perspectives of National Program on Rare Diseases in Republic of Moldova. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, p. 81. ISBN 978-9975-58304-6.

Acte de inovare:

1. BLANIȚĂ, D., BOICIUC Chiril, SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S., UȘURELU, N. "Algoritmul de diagnostic al copilului afectat multisistemic în vederea diagnosticării Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării" Înregistrat cu nr. 555 Data: 29 iulie 2024.
2. BLANIȚĂ, D., SECU, D., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S., UȘURELU, N. „Evaluarea criteriilor Nijmegen ca algoritm selectiv în vederea diagnosticării Maladiilor Mitocondriale” Înregistrat la nr. 563 Data: 23 August 2024
3. COLIBAN, I., SACARĂ, V. Metoda de diagnostic molecular genetic al atrofiei musculare spinale în baza tehnicii moleculare genetice de tip QPCR+HRM. Act nr. 562 din 07.03.2024.
4. SECU, D., DORIF, A., BLANIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S. Metodă molecular-genetică pentru depistarea mutației mitocondriale m.14484 T>GC din gena MT-ND6 prin tehnica qPCR- HRM. Act nr. 557 din 24.09.2024.
5. SECU, D., DORIF, A., BLANIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S. Metodă molecular-genetică pentru depistarea mutației mitocondriale m.3460 G>A din gena MT-ND1 prin tehnica qPCR- HRM. Act nr. 558 din 24.09.2024.
6. SECU, D., BLANIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S. Metodă molecular-genetică de secvențiere a genei *POLG* cu utilizarea secvențierii Sanger prin electroforeză capilară. Act nr. 560 din 24.09.2024.
7. SECU, D., BLANIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S. Metodă molecular-genetică de secvențiere a genei *DGUOK* cu utilizarea secvențierii Sanger prin electroforeză capilară. Act nr. 556 din 24.09.2024.
8. SECU, D., BLANIȚĂ, D., UȘURELU, N., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S. Metodă molecular-genetică de secvențiere a genomului mitocondrial cu utilizarea secvențierii Sanger prin electroforeză capilară. Act nr. 559 din 24.09.2024.

Acte de implementare:

1. BLĂNIȚĂ, D., BOICIUC, C., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S., UȘURELU, N.” Algoritmului de diagnostic al copilului afectat multisistemic în vederea diagnosticării dereglărilor congenitale ale glicozilării” din 29 iulie 2024.
2. BLĂNIȚĂ, D., SECU, D., SACARĂ, V., OPALCO, I., GLADUN, S., UȘURELU, N. ”Evaluarea criteriilor Nijmegen ca algoritm selectiv în vederea diagnosticării maladiilor mitocondriale” din 23 August 2024.
3. COLIBAN, I., DORIF, A., BOICIUC C., SECU, D., SACARA V.. ”Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru detectare polimorfismelor asociate cu susceptibilitatea la hipertensiune, în Republica Moldova”, în cadrul CSRGM, LGMU, din 02 Aprilie 2024.
4. DORIF, A., BOICIUC, C., COLIBAN, I., SECU, D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru detectare polimorfismelor legate cu sindromul cancerelor ereditare LI-Fraumeni în Republica Moldova” din 12 Decembrie 2024.
5. DORIF, A., BOICIUC, C., COLIBAN, I., EGOROV, V., SECU, D., SACARA, V. “Implementarea metodei de extragere ADN aprobate IVD în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.
6. DORIF, A., BOICIUC, C., COLIBAN, I., EGOROV, V., SECU, D., SACARA, V. “Implementarea metodei de extragere rapidă de ADN aprobate IVD în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.
7. DORIF, A., BOICIUC, C., COLIBAN, I., SECU, D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru detectare polimorfismelor a dereglărilor ereditare a metabolismului foliaților în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.
8. DORIF, A., BOICIUC, C., COLIBAN, I., SECU, D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru detectare polimorfismelor trombofiliilor ereditare în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.
9. DORIF, A., BOICIUC, C., COLIBAN, I., SECU, D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru detectare sexului fetal în Republica Moldova” din 2 Decembrie 2024.
10. SECU D., BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru testarea intoleranței la lactoză, în Republica Moldova” din 17 Iulie 2024.
11. SECU D., BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru testarea polimorfismelor în gena brca în Republica Moldova” din 15 August 2024.
12. SECU D., BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru testarea polimorfismelor asociate cu boala celiacă, în Republica Moldova” din 19 Iulie 2024.
13. BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SECU D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru diagnosticul molecular-genetic al fenilketonuriei în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.

14. BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SECU D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru diagnosticare molecular-genetică a mutațiilor rare din gena cfr la pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova” din 4 Iu 2024.
15. BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SECU D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru screening-ul molecular-genetic al fibrozei chistice în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.
16. BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SECU D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru diagnosticul molecular-genetic al hemocromatozei în Republica Moldova” din 9 Aprilie 2024.
17. BOICIUC, C., DORIF, A., COLIBAN, I., SECU D., SACARA, V. “Implementarea metodei QPCR aprobate IVD pentru screening-ul molecular-genetic al microdelețiilor AZF în Republica Moldova” din 26 Martie 2024.

Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premii, medalii, titluri, alte aprecieri). (Opțional)

1. **Medalie de argint** oferită pentru inovarea: Molecular genetic diagnostic method of spinal muscular atrophy based on QPCR+HRM molecular genetic technique. Grupul de autori: COLIBAN Iulia, SACARĂ Victoria, UȘURELU Natalia, OPALCO Igor, GLADUN Sergiu. *A 16-a ediție a Euroinvent: European Exhibition of Creativity and Innovation & International Conference on Innovative Research*. 6-8 Iunie 2024. Iași, România.
2. **Medalie de bronz:** Algoritmul de stabilire a diagnosticului de boala Wilson. Autori: Țurcan A., Cumpătă V., Tcaciuc E., Sacara V., *3rd edition of the International Exhibition of Innovation and Technology Transfer Excellent IDEA-2024*

Diplome

1. Diplomă pentru prezentarea lucrării: Cuantificarea genelor *SMN1* și *SMN2*: importanța în diagnosticul, clasificarea și tratamentul atrofiei musculare spinale (SMA). Grupul de autori: Coliban Iulia, Natalia Ușurelu, Svetlana Hadjiu, Ninel Revenco, Victoria Sacară. Conferința științifică anuală cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF “Nicolae Testemițanu”. 16-18 Octombrie 2024 Chișinău, R.Moldova.
2. Diplomă pentru prezentarea lucrării: Profilul genetic și biochimic al pacienților pediatrici cu suspecție clinică de boli mitocondriale. Grupul de autori: Doina Secu, Natalia Ușurelu, Daniela Blăniță, Victoria Sacară. Conferința științifică anuală cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF “Nicolae Testemițanu”. 16-18 Octombrie 2024 Chișinău, R.Moldova.
3. Diplomă pentru prezentarea lucrării: Cercetarea Tulburărilor Congenitale ale Glicozilării în Republica Moldova. Grupul de autori: Blăniță Daniela, Stamati Adela, Țurea Valentin, Nicolescu Alina, Ușurelu Natalia. Conferința științifică anuală cu genericul *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, USMF “Nicolae Testemițanu”. 16-18 Octombrie 2024 Chișinău, R.Moldova.

Componența echipei de cercetare

Codul subprogramului 140102

Echipa subprogramului pentru 2024							
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția	Norma de muncă	Data angajării	Data eliberării*
1.	Ușurelu Natalia	1973	D	Coordonator Subprogram	1.00	01.01.2024	
2.	Sacară Victoria	1967	DH	Cerc. St. principal	1.00	01.01.2024	
3.	Barbova Natalia	1963	D	Cerc. St. coord	1.00	01.01.2024	
4.	Egorov Vladimir	1971	D	Cerc. St. super	1.00	01.01.2024	
5.	Blăniță Daniela	1986	PhDSt	Cerc. St.	1.00	01.01.2024	
6.	Boiciuc Chiril	1990	PhDSt	Cerc. St.	1.00	01.01.2024	
7.	Coliban Iulia	1990	PhDSt	Cerc. St.	1.00	01.01.2024	
8.	Boiciuc Victoria	1990	PhDSt	Cerc. St.	1.00	01.01.2024	
9.	Secu Doina	1995	PhDSt	Cerc. St.	1.00	01.01.2024	
10.	Dorif Alexandr	1992	PhDSt	Cerc. St.	1.00	01.01.2024	
11.	Croitori Tamara	1986		Cerc. St. stag	0.25	01.01.2024	
12.	Ușurelu Dan-Cristian	1999		Cerc. St. stag	0.25	01.01.2024	31.08.2024
	Iordachi Felicia	2005	studenta	voluntar	voluntar		
	Scurtul Maria	1999	studenta	voluntar	voluntar		

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor - 83%