

## Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023

Medicina genomică și cercetarea metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice pentru generații sănătoase în Republica Moldova” (Acronim: SCREENGEN)

Cifrul proiectului 20.80009.8007.22

(Ro)

Maladiile ereditare afectează serios morbiditatea și mortalitatea infantilă, iar Moldova are nevoie de un sistem complex de diagnostic timpuriu, tratament specific, monitoring eficient și profilaxie a patologiilor ereditare, puse la punct prin programe de screening neonatal și selectiv însoțite de utilizarea metodelor înalt performante biochimice și molecular/cito-genetice, bazate pe principiul medicinei personalizate. Activitățile științifice pe parcursul anului 2023 în cadrul proiectului SCREENGEN au consolidat un fundament în realizarea obiectivelor propuse, utilizând medicina genomică și cercetarea metabolomică, care se conturează prin prisma definitivării Programului National pe Boli Rare elaborat. În anul de finalizare a proiectului au fost cristalizate bazele unui screening metabolic neonatal-pilot de identificare a Erorilor Înnăscute de Metabolism (EIM) prin testarea urinei nou-născuților în prima săptămână de viață prin metoda spectroscopiei RMN (metodă de *”next generation metabolic screening”*) organizat în Maternitatea IMSP IMC, care se folosește și în work-up-ul metabolic aplicat în calitate de screening selectiv al EIM de *”tip intoxicație”*. Au fost definitivare și validate: metoda molecular-genetică de identificare a deleției exonului 7 în gena *SMN1*, cauzatoare de Amiotrofie Spinală (SMA) pentru realizarea screening-ului neonatal la SMA; metoda de screening selectiv prin IEFT, ca *”standard de aur”* în diagnosticul Tulburărilor Congenitale ale Glicozilării (CDG). Ca urmare a implementării unei game largi de investigații molecular-genetice prin PCR, qPCR, PCR-RFLP, HRM, secvențiere Sanger, analiza fragmentelor genomice repetitive (CAG), analiza genomului mitocondrial acestea servesc drept bază în extinderea spectrului de diagnostice de precizie la nivel de ADN și oferă posibilitatea de prevenire a acestor boli genetice. Definitivarea și validarea metodelor de HPLC în determinarea aminoacizilor și derivaților lor atât din plasmă, cât și DBS, conduc la eficientizarea monitoring-ului și conduitei terapeutice a pacienților cu PKU, dar și la partajarea diferențiată a formelor clinice de PKU.

Monitoring-ul continuu al malformațiilor congenitale (MC) conform principiilor EUROCAT a stabilit prevalența malformațiilor congenitale în Moldova și a permis aprecierea insuficienței a acestuia. În vederea prevenirii MC în perioada prenatală s-a implementat metoda FISH de diagnostic prenatal capabilă să identifice abnormalitățile cromozomiale în 72 ore vs 21 zile. Monitorizarea continuă a unicului program de screening neonatal la nivel de țară în diagnosticul PKU, demonstrează că indicatorii acestuia se mențin constant la o rată de acoperire peste 95% în ultimii 10 ani, asigurând un sistem eficient de diagnostic. În cadrul proiectului SCREENGEN se realizează 6 teze de doctorat care vin să acopere direcții importante în asigurarea medicală a pacienților suspecți la boli rare. Rezultatele au fost publicate în reviste și prezentate la forumuri științifice valoroase, rezultatele diseminate în societate prin intermediul mass-media.

(En)

Hereditary diseases significantly impact infant morbidity and mortality. As such, Moldova requires a comprehensive system for early diagnosis, specific treatment, efficient monitoring, and prevention of hereditary pathologies. This should be achieved through neonatal and selective screening programs accompanied by the use of high-performance biochemical and molecular/cytogenetic methods, based on the principles of personalized medicine. Scientific activities during 2023 in the SCREENGEN project have solidified the foundation in achieving the proposed objectives, utilizing genomic medicine and metabolomic research, outlined by the finalization of the elaborated National Program on Rare Diseases. In the concluding year of the project, 2023, we finalized the pilot neonatal metabolic screening for identifying Inborn Errors of Metabolism (IEM) through testing the urine of newborns in the first week of life using Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy (*a "next-generation metabolic screening" method*). The screening was organized at the IMSP IMC Maternity. It is also employed in the metabolic work-up as a selective screening for *"intoxication-type"* IEM. The following objectives were accomplished and validated: the molecular-genetic method for identifying exon 7 deletions in the *SMN1* gene, responsible for Spinal Muscular Atrophy (SMA), used as neonatal screening for SMA; the selective screening method through IEF of Transferin, recognized as the *"gold standard"* of Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) diagnosis. As a result of implementing a wide range of molecular-genetic investigations using PCR, qPCR, PCR-RFLP, HRM, Sanger sequencing, analysis of repetitive genomic fragments (CAG), and mitochondrial genome analysis, the spectrum of precision diagnoses at the DNA level has been expanded, which provides the opportunity to prevent these genetic diseases. Finalization and validation of HPLC methods for determining amino acids and their derivatives in both plasma and DBS contribute to the efficiency of monitoring and therapeutic management of patients with PKU, as well as the differentiated sharing of PKU clinical forms. Continuous monitoring of congenital malformations (CM) according to EUROCAT principles has established the prevalence of congenital malformations in Moldova and allowed for an inadequate assessment of it. To prevent CM in the prenatal period, the FISH method for prenatal diagnosis has been implemented, capable of identifying chromosomal abnormalities in 72 hours compared to 21 days. Continuous monitoring of the country's sole neonatal screening program for PKU diagnosis demonstrates that its indicators have consistently remained above 95% coverage rate in the last 10 years, ensuring an efficient diagnostic system. Within the SCREENGEN project, six doctoral theses are being conducted, covering crucial directions in the medical care of patients suspected of rare diseases. The results have been published in journals and presented at valuable scientific forums, disseminating the findings to society through the media.

**Conducătorul de proiect** \_\_\_\_\_ **UȘURELU Natalia**

Data: 12.01.2024