

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

privind implementarea proiectului bilateral

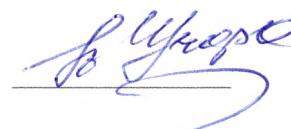
Proiectul **Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy**

Cifrul proiectului **21.80013.8007.2B**

Prioritatea strategică **Maladiile netransmisibile – monitorizare epidemiologică, prevenție,
diagnostic și tratament**

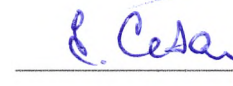
Conducătorul proiectului

GROPPA Stanislav



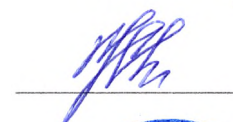
Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil



Președintele Consiliului Științific

CHIHAI Jana



Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul proiectului
2. Obiectivele proiectului
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor
5. Rezultatele obținute
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane
11. Recomandări, propuneri
12. Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate (Anexa 1)
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română și în limba engleză (Anexa 2)
14. Volumul total al finanțării proiectului (pe ani) (Anexa 3)
15. Componența echipei conform contractului de finanțare pe ani (Anexa 4)

1. Scopul proiectului conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Recrutarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, corelarea datelor clinice cu cele electrofiziologice și colectarea probelor de sânge. Identificarea variantelor genice și a nivelurilor de expresie a ARNm legate de farmacorezistență în epilepsie pentru optimizarea abordărilor personalizate de diagnostic și tratament.

2. Obiectivele (obligatoriu)

2021

1. Selecția pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și a pacienților cu epilepsie farmacoresponsivă.
2. Evaluarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și farmacoresponsivă prin modalități clinice, electrofiziologice și neuroimagistice.
3. Corelarea semiologiei clinice a pacienților cu modificările electrofiziologice.
4. Colectarea probelor de sânge pentru analize genetice.

2022

1. Caracterizarea profilului genetic al pacienților cu epilepsie farmacorezistentă prin utilizarea secvențierii întregului exom (SÎE).
2. Identificarea variantelor genice ca potențiali biomarkeri a farmacorezistenței în epilepsie.
3. Comparația nivelurilor de expresie ale ARNm ale genelor identificate ca fiind semnificative în urma SÎE.
4. Identificarea microARN ca potențiali biomarkeri ai farmacorezistenței în epilepsie.
5. Relația pattern-elor clinice și electrofiziologice cu variantele genetice.
6. Încorporarea biomarkerilor genetici în algoritmul de diagnosticare a epilepsiei farmacorezistente.
7. Personalizarea paradigmatelor de tratament în epilepsia farmacorezistentă bazată pe gene și microARN.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor proiectului (obligatoriu)

2021

1. Identificarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă din registrul național în cadrul Centrului Național de Epileptologie.
2. Identificarea pacienților cu epilepsie farmacoresponsivă din registrul național în cadrul Centrului Național de Epileptologie.
3. Elaborarea fișei sintetice de evaluare a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și farmacoresponsivă.
4. Examinarea pacienților prin electroencefalografie (EEG), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), consultații specializate la psiholog/psihiatru.
5. Analiza relației între tabloul clinic al pacienților cu descărcările electrofiziologice.
6. Colectarea probelor de sânge periferic și izolarea ADN și ARN.

2022

1. Identificarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă din registrul național în cadrul Centrului Național de Epileptologie.
2. Identificarea pacienților cu epilepsie farmacoresponsivă din registrul național în cadrul

Centrului Național de Epileptologie.

3. Elaborarea fișei sintetice de evaluare a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și farmacoresponsivă.
4. Examinarea pacienților prin electroencefalografie (EEG), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), consultații specializate la psiholog/psihiatru.
5. Analiza traseelor EEG ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și epilepsie farmacoresponsivă.
6. Analiza imaginilor prin imagistică prin IRM ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și epilepsie farmacoresponsivă.
7. Estimarea semiologiei clinice ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și epilepsie farmacoresponsivă.
8. Corelarea datelor clinice (semiologiei epileptice) cu cele electrofiziologice și neuroimagistice.
9. Colectarea probelor de sânge periferic și izolarea ADN și ARN.
10. Secvențierea întregului exom și analiza ARN (mARN, microARN).
11. Analiza bioinformatică a datelor obținute.
12. Relația fenotipurilor electro-clinice cu biomarkerii genetici.
13. Implementarea biomarkerilor genetici în mediu clinic.
14. Pregătirea și publicarea rezultatelor proiectului.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor proiectului (obligatoriu)

2021

1. Au fost identificați pacienți cu epilepsie farmacorezistentă și pacienți cu epilepsie farmacoresponsivă conform criteriilor prestabilite.
2. A fost elaborată fișa sintetică de evaluare a pacientului.
3. Toți pacienții incluși au fost investigați prin EEG și IRM cerebrală.
4. Au fost analizate traseele EEG, secvențele IRM și semiologia crizelor a fiecărui pacient.
5. Au fost identificate modelele între semiologia clinică și înregistrările EEG.

2022

1. Au fost identificați pacienți cu epilepsie farmacorezistentă și pacienți cu epilepsie farmacoresponsivă conform criteriilor prestabilite.
2. A fost elaborată fișa sintetică de evaluare a pacientului.
3. Toți pacienții incluși au fost investigați prin EEG și IRM cerebrală.
4. A fost apreciată semiologia clinică a crizelor epileptice conform standardelor ILAE.
5. Au fost analizate traseele EEG, secvențele IRM și semiologia crizelor ale fiecărui pacient.
6. Au fost identificate modificările epileptiforme și non-epileptiforme la EEG.
7. Au fost analizate imaginile IRM și leziunile epileptogene excluse (IRM non-lezionale).
8. Au fost identificate modelele corelative între semiologia clinică, modificările epileptiforme și neuroimagistice.
9. Au fost extrase ADN din sângele periferic al pacienților.
10. Au fost expediate probele în Centrul de Genomică GENKOK pentru secvențierea întregului exom și analiza ARN (mARN, microARN).
11. La moment se efectuează secvențierea întregului exom și analiza ARN (mARN, microARN)

de către partenerul din Turcia.

12. La moment se efectuează analiza bioinformatică a datelor obținute de către partenerul din Turcia.

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

În urma evaluării registrului național în cadrul Centrului Național de Epileptologie au fost identificați peste 150 pacienți cu epilepsie farmacorezistentă (EFR). În urma evaluării criteriilor de includere și excludere, 35 pacienți și rudele acestora au dat acordul pentru participare în acest proiect. În paralel, au fost identificați peste 300 pacienți cu epilepsie farmacoresponsivă, din care 25 pacienți și rudele acestora au prezentat acordul pentru a fi înrolați în studiu. Toți pacienți au fost selectați riguros în baza protocolului de cercetare elaborat în cadrul acestui proiect. Fiecare pacient din ambele loturi a fost consultat de medicul specialist epileptolog, colectate datele clinice și întocmite fișele individuale de evaluare ale pacientului. În paralel, fiecare pacient a fost consultat de către medicul psihiatru și psiholog. Fiecare pacient a fost supus înregistrării video-EEG și efectuării IRM cerebrale protocol Epilepsie. Fișa individuală elaborată pentru fiecare pacient cuprinde aspectele esențiale de evoluție ale epilepsiei și corespunde standardelor internaționale în realizarea studiilor clinico-genetice. Au fost incluși 20 (57%) femei și 15 (43%) bărbați cu vârsta medie de 41 ± 7 ani în grupul epilepsiei farmacorezistente. Frecvența medie a crizelor în această grupă a constituit 12 ± 5 crize/luna. În grupul epilepsiei farmacoresponsive au fost incluși 14 (56%) femei și 11 (44%) bărbați cu vârsta medie de 42 ± 6 ani. Din 35 pacienți incluși cu epilepsie farmacorezistentă, 30 (85%) pacienți erau cu epilepsie focală și 5 (15%) pacienți cu epilepsie generalizată. În grupul pacienților cu epilepsie focală, 15 (50%) pacienți au prezentat crize motorii, 7 (23%) pacienți crize discognitive, 6 (20%) pacienți crize senzitive și 2 (6%) pacienți crize autonome. La 28 (93%) de pacienți crizele focale au evoluat în crize tonico-clonice bilaterale. În grupul pacienților cu epilepsie generalizată, 3 (60%) pacienți au prezentat crize mioclonice, 1 pacient (20%) crize de tip absență și 1 pacient (20%) crize tonico-clonice. În înregistrările EEG, pacienții cu epilepsie focală au manifestat diferite tipuri de descărcări epileptiforme: spike-uri la 15 (42%) pacienți, spike-undă lentă la 10 (29%) pacienți și undă ascuțită-undă lentă la 10 (29%) pacienți. La pacienți cu epilepsie generalizată, video-EEG monitorizare a detectat descărcări epileptiforme generalizate de tip polispikes-unda lentă la 3 (60%) pacienți și spike-unda lentă la 2 (40%) pacienți. Toți 35 (100%) pacienți nu au prezentat modificări structurale la IRM cerebrală, deci prezentau epilepsie non-lezională. În grupul epilepsiei farmacorezistente 32 (91%) pacienți administrau două medicamente antiepileptice și 5 (9%) pacienți trei medicamente antiepileptice. Toți pacienți (100%) din grupul epilepsiei farmacoresponsive administrau doar un medicament antiepileptic. Următorul obiectiv a fost identificarea patternelor clinico-electrofiziologice. Astfel, toți pacienții cu epilepsie focală au manifestat descărcări focale. Toți 5 (100%) pacienți cu crize generalizate au manifestat descărcări primar generalizate și 3 (60%) pacienți au manifestat concomitent și descărcări focale.

Centrul de Genomică GENKOK s-a concentrat pe secvențierea întregului exom al pacienților, un proces ce implică analiza completă a regiunii codante a genomului, adică a părților de ADN care conțin informațiile necesare pentru sinteza proteinelor. Această metodă avansată permite identificarea mutațiilor și variantelor genetice care pot influența funcționarea normală a

organismului, fiind esențială pentru diagnosticarea afecțiunilor genetice. În paralel, GENKOK a realizat și o analiză detaliată a ARN-ului, incluzând ARN-ul mesager (mARN), care poartă informațiile genetice de la ADN către ribozomi pentru sinteza proteinelor, și microARN-urile (miARN), care sunt implicate în reglarea expresiei genelor la nivel post-transcripțional. Prin combinarea acestor abordări, centrul a adus o contribuție semnificativă în înțelegerea complexității genetice a pacienților, identificând nu doar mutațiile genetice, ci și modul în care acestea afectează procesul de transcriere și exprimare a genelor, având astfel un impact direct asupra diagnozei și tratamentului unor afecțiuni genetice. În acest context, pacienții au fost analizați atent pentru a identifica caracteristicile genetice și clinice relevante, iar datele obținute au permis realizarea unui profil genetic specific.

Prin utilizarea tehnologiei next-generation sequencing (NGS), au fost identificate mai multe mutații genetice asociate cu epilepsie și farmacorezistență. Printre cele mai relevante descoperiri, 5% dintre pacienți au prezentat mutații și duplicări ale exonilor 14-17 din gena DEPDC5, un important regulator al căii mTOR, esențială în reglarea excitabilității neuronale. Aceste mutații au fost corelate cu epilepsia focală nocturnă și cu farmacorezistența, explicând prin mecanisme de hiperexcitabilitate, comportamentele refractare la tratamentele standard. În plus, am detectat mutații patogene în SCN3A, o genă esențială pentru funcționarea canalelor de sodiu, la pacienți cu epilepsie rolandică atipică. Aceste variante au fost frecvent asociate cu rezistența la medicamentele standard, bazate pe inhibitori ai canalelor ionice.

În cadrul studiului a fost evaluat un pacient diagnosticat cu epilepsie focală, iar după efectuarea investigațiilor genetice s-a identificat prezența unei mutații patogene în gena DEPDC5 (c.793_797del, p.(Glu265Metfs*9)), o variantă de tip frameshift cu efecte funcționale semnificative. Această variantă, identificată și notată în baza de date rs1601925213, a fost asociată cu manifestările clinice observate la pacient. S-a realizat o corelare detaliată fenotip- genotip, care a susținut implicarea directă a acestei mutații în fenotipul de epilepsie focală al probandului.

Analiza istoricului familial a relevat că bunica pacientului, pe linia paternă, prezintă de asemenea epilepsie focală, fără modificări structurale evidențiate prin investigații imagistice. În cadrul evaluării genetice extinse, s-a determinat că atât fratele, cât și tatăl pacientului sunt purtători ai aceleiași mutații DEPDC5, ceea ce subliniază o transmitere autosomal dominantă în familie. Astfel, au fost evaluați genetic cinci membri ai familiei, iar rezultatele pentru alți trei membri sunt în așteptare, incluzând analiza secvențierii Sanger realizată asupra probandului. Aceste investigații sunt esențiale pentru a clarifica tiparul de transmitere al mutației, pentru consilierea genetică a familiei și pentru a evalua riscurile pentru generațiile viitoare.

Pe lângă acestea, mutațiile în genele CACNA1I și CACNB4 au fost găsite la pacienți cu epilepsii generalizate, unde perturbațiile mecanismelor de neurotransmisie au contribuit la o eficiență scăzută a tratamentelor antiepileptice. De asemenea, modificările la nivelul receptorilor GABA-A (specific în genele GABRA1 și GABRA6) au fost legate de o reducere a controlului excitabilității neuronale și au fost asociate cu farmacorezistență severă; totuși, acești pacienți au prezentat și un răspuns favorabil la benzodiazepine. Un alt rezultat notabil a fost descoperirea primei asocieri între mutațiile genei GUF1, implicate în funcționarea mitocondrială, și farmacorezistența la medicația antiepileptică, sugerând o legătură între disfuncțiile mitocondriale și crizele epileptice severe.

Aceste mutații genetice au fost validate prin corelarea cu fenotipurile clinice ale pacienților și prin compararea rezultatelor cu bazele de date internaționale recunoscute, precum OMIM și Varsome. Astfel, am obținut o înțelegere detaliată a modului în care mutațiile genetice influențează manifestările clinice și farmacorezistența în epilepsie.

Un aspect esențial al studiului a fost corelarea datelor genetice cu fenotipurile clinice. De exemplu, pacienții cu mutații în DEPDC5 au prezentat crize focale refractare, iar analiza suplimentară a arătat că hiperactivarea căii mTOR poate explica lipsa răspunsului la tratamentele standard. Pacienții cu mutații SCN3A au fost diagnosticați cu encefalopatie epileptică din copilărie, fiind frecvent rezistenți la tratamentele pe bază de blocanți ai canalelor de sodiu. De asemenea, pacienții cu defecte în GABRA1 au avut crize severe asociate cu farmacorezistență, dar au răspuns favorabil la benzodiazepine.

Pe baza acestor rezultate, am subliniat importanța aplicării unui diagnostic genetic precis, care permite personalizarea tratamentului în funcție de mutațiile specifice ale fiecărui pacient. Astfel, am reușit să propunem direcții clare pentru medicina personalizată în tratamentul epilepsiei farmacorezistente. Identificarea mutațiilor genetice a îmbunătățit semnificativ diagnosticul precoce, iar stratificarea terapeutică bazată pe aceste mutații a permis adaptarea tratamentului pentru o eficiență mai mare. Profilul genetic al pacienților a contribuit, de asemenea, la predicția riscurilor și a evoluției bolii, oferind astfel o metodă mai precisă de a anticipa progresia epilepsiei.

Contribuțiile acestui proiect au adus o înțelegere mai aprofundată a mecanismelor genetice implicate în epilepsia farmacorezistentă și au deschis calea pentru studiile funcționale ulterioare ale mutațiilor identificate. Aceste studii vor evalua impactul acestora asupra proteinelor și vor contribui la dezvoltarea de modele preclinice pentru testarea de noi terapii. În plus, rezultatele obținute sprijină extinderea testării genetice în practica clinică, ceea ce ar putea permite diagnosticarea timpurie și tratamente personalizate pentru epilepsia farmacorezistentă. Identificarea timpurie a markerilor genetici va oferi clinicienilor un instrument valoros pentru a lua decizii mai bine fundamentate în gestionarea pacientului, îmbunătățind astfel calitatea vieții acestora.

Datele obținute demonstrează existența unor fenotipuri distincte clinico-electro-imagistice în rândul pacienților cu epilepsie farmacorezistentă. Identificarea markerilor genetici și epigenetici predictivi ai farmacorezistenței va servi pentru avansarea cunoștințelor în domeniul genetica epilepsiei și pentru o posibilă aplicare în mediul clinic. În baza rezultatelor obținute pe grupele de pacienți studiați, vor fi modificate strategiile de tratament farmacologic sau non-farmacologic. Detectarea precoce a pacienților cu risc de a dezvolta rezistență la medicamente în baza markerilor genetici îi va ghida pe clinicieni să ia decizii personalizate de diagnostic și tratament.

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice (obligatoriu)

2021

1. GASNAȘ, D., asist. univ. În cadrul Bukovinian International Medical Congress BIMCO-2021. [Clinical aspects of suspected genetic epilepsy in multiplex families from Republic of Moldova – preliminary results from the newly created National Epilepsy Registry](#), 6-9 aprilie, 2021, Chemivtsi, Ukraine (Eveniment online). Prezentare - oral.

2. GASNAȘ, D., asist. univ. În cadrul Congresului Internațional al Universității Apollonia "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXI-a. Universitatea Apollonia, Iași, România, 1-3 martie, 2021. [Utilitatea secvențierii întregului exom pentru diagnosticul genetic al sindromului epileptic familial](#). Prezentare - oral.
3. GASNAȘ, D., asist. univ., AFTENE, D., GASNAȘ, A. dr. șt. med., CIOLAC, D., dr. șt. med.; GROPPA, S, dr. hab. șt. med. În cadrul: Congresului Internațional al Universității Apollonia "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXI-a, Iași, România, 1-3 martie, 2021. [Leziunile talamice unilaterale – imitatori ai epilepsiilor generalizate genetice sau descoperiri accidentale?](#) (caz clinic). E-poster.
4. GASNAȘ, D, asis. univ. În cadrul: Conferinței Științifice cu participare internațională ONCOGENE „Teste de diagnostic utilizate în medicina personalizată. Aplicații clinice în diagnosticul molecular al bolilor genetice“, Chișinău, Republica Moldova (Eveniment online), 25 martie, 2021. [Testarea genetici și epigenetică în epilepsie - aplicabilitatea practică și științifică](#). Prezentare-oral.
5. GASNAȘ, D, asist. univ. În cadrul: ICGBRM 2021 - Al X-lea Congres Internațional al Geneticienilor și Amelioratorilor din Republica Moldova (11th International Congress of Geneticists and Breeders of the Republic of Moldova), Chișinău, R. Moldova, June 15-16, 2021. [The utility of whole exome sequencing for genetic diagnosis in familial epilepsy](#). Prezentare - oral.
6. GASNAȘ, D, asist. univ. În cadrul: Congresului național cu participare internațională al VII-lea al Neurologilor din Republica Moldova, Chișinău, R. Moldova, 16-18 septembrie, 2021. [Familial epilepsy — clinical-epidemiological characteristics and next-generation sequencing in the Republic of Moldova's population](#). Prezentare - oral.
7. GASNAȘ, D., asist. univ., CHELBAN, V., dr. șt. med., GROPPA, S., dr. hab. șt. med. În cadrul: Congresul al VII- lea al Neurologilor din Republica Moldova, eveniment în format hibrid, 17-18 Septembrie, 2021. [Familial epilepsy — clinical-epidemiological characteristics and next-generation sequencing in the Republic of Moldova's population](#). E-poster.

2022

1. AFTENE, D. Conferința Științifică anuală a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Organizatori – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie, 2022, Chișinău, Republica Moldova. [Metode de activare în electroencefalografie – între perspective și oportunități](#). Prezentare – e-Poster moderat.
2. AFTENE, D. The 8th Congress of the European Academy of Neurology. Organizatori – EAN, 25-28 iunie, 2022, Viena, Austria. [Electroencephalographic challenges in patients with epilepsy](#). Prezentare – e-Poster.
3. AFTENE, D. The 9th International Residential Course on Drug Resistant Epilepsies. Organizatori – International League against Epilepsy – ILAE Europe, EpiCARE, Lega Italiana Control”Epilessia, 4-10 septembrie, 2022, Tagliacozzo, Italia. The dysembryoplastic neuro-epithelial tumor (DNET) as a cause of pharmacoresistant epilepsy. Case presentation. Prezentare – oral.
4. CHIOSA, V. Congresului Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, Ediția XXXII-a. Organizatori – Universitatea Apollonia, 28 februarie - 2 martie, 2022, Iași, România. [Dextralitatea pacientului și epilepsia](#). Prezentare – oral.

5. CIOLAC, D. The 14th European Epilepsy Congress. Organizatori – ILAE, 9-13 iulie, 2022, Geneva, Elveția. [Increased vulnerability of brain networks in focal epilepsy is driven by local topology reorganization](#). Prezentare – e-Poster.
6. VATAMAN, A. Conferința Științifică anuală a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Organizatori – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie, 2022, Chișinău, Republica Moldova. [Alterările substanței cenușii ale creierului asociate cu crize mioclonice](#). Prezentare – e-Poster nemoderat.
7. VATAMAN, A. Congresului Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, Ediția XXXII-a. Organizatori – Universitatea Apollonia, 28 februarie - 2 martie, 2022, Iași, România. [EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice](#). Prezentare – oral.

2024

1. DRAGAN, D., CHELBAN, V., CHIOSA, V., VATAMAN, A., GROPPA, S. [O mutație nouă în gena YWHAG asociată cu o encefalopatie epileptică și de dezvoltare](#). Congresul Național de Neuroștiințe 2024 din Iași, Ediția a VI-a, 9-12 octombrie 2024, Iași, Romania. Organizatori – Spitalul Clinic de Urgență “Prof. Dr. Nicolae Oblu”, Societatea Română de Neurochirurgie, HB ACADEMY. Prezentare – oral.
2. TIMOFEI, V., CHIOSA, V. [Biomarkerii genetici și sindroamele epileptice](#). În cadrul a XXXII-a Conferința SRIE, sesiunea Epilepsy Genetics, 21-23 noiembrie 2024, București, România. Prezentare – oral.
7. **Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)**

Rezultatele obținute sub formă de markeri genetici și ARNm a epilepsiei farmacorezistente vor fi utilizate de comunitățile științifice și de către centrele de cercetare. Dacă vor fi relevante, noii markeri ar putea fi încorporați în paneele de screening a pacienților cu epilepsie pentru a detecta evoluția potențială a farmacorezistenței în stadiile incipiente. De asemenea, markerii pe bază de gene și ARNm vor servi ca parametri de ghidare pentru a modifica/adapta deciziile de tratament, fie farmacologice, fie non-farmacologice. În cele din urmă, rezultatele vor modifica actuala paradigmă științifică privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei farmacorezistente.

Studiile internaționale raportează că atât incidența cât și prevalența crizelor epileptice variază în dependență de țară și nu întotdeauna sunt direct sau invers proporționale cu nivelul economic sau de trai a țării respective. În cazul stabilirii unui diagnostic corect, 70% din pacienții cu epilepsie sunt responsivi la tratament, iar 30% din pacienți sunt farmacorezistenți. Epilepsia farmacorezistentă reprezintă una dintre principalele cauze de povară asupra bugetului de sănătate al unei țări. În general tratamentul epilepsiei farmacorezistente este empiric, cu medicamente antiepileptice și nu ia în considerație profilul genetic individual al pacientului. Respectiv elucidarea variațiilor genetice responsabile pentru farmacorezistență la fiecare pacient în parte posedă potențialul de a reduce costurile directe și indirecte ale epilepsiei prin personalizarea tratamentului bazat pe genotip și micșorarea impactului crizelor necontrolate. În comparație cu costurile datorate tratamentului farmacologic empiric nețintit îndelungat soldat cu consecințe care

variază de la morbiditate pe termen lung și mortalitate cauzate de crizele necontrolate asupra achitărilor pentru consultațiile medicale și de medicamentele potențial dăunătoare, descifrarea polimorfismului genetic oferă posibilitatea de a reduce costurile directe și indirecte prin adaptarea tratamentului farmacologic și non-farmacologic țintit.

Optimizarea diagnosticului și tratamentului prin integrarea rezultatelor obținute (imagistice, electrofiziologice, genetice, și psiho-comportamentale) au redus consecințele neurobiologice și sociale a epilepsiei farmacorezistente. Acest fapt va contribui la reducerea costurilor alocate pentru persoanele cu nevoi speciale ca rezultat a epilepsiei, și reprezintă punctul de pornire în evaluarea tratamentului individualizat și comprehensiv a pacientului cu epilepsie farmacorezistentă. Diagnosticul holistic și tratamentul multimodal va reduce ponderea epilepsiei farmacorezistente în țară și va diminua povara medico-socială în societate.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (opțional)

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu", la nivel național colaborează cu Centrul Național de Epileptologie - parte componentă a Institutului de Medicină Urgentă, care prestează servicii de asistență medicală specializată de rang terțiar de nivel republican în domeniul epilepsiei. Centrul Național de Epileptologie deține o infrastructură bine organizată, care cuprinde baza de date a pacienților, efectuarea investigațiilor prin EEG (toate modalitățile) și IRM cerebrală (protocol epilepsie), aprecierea concentrației de medicamente în serul sangvin, consultația medicilor psiholog și psihiatru. Colaborarea cu Centrul Național de Epileptologie ține de accesul și utilizarea bazei de date existente a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și a pacienților cu epilepsie farmacoresponsivă. Baza de date cuprinde toate datele principale a pacienților începând cu informația epidemiologică până la datele clinice și paraclinice.

9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (opțional)

Prezentul proiect dezvoltă și susține colaborarea între Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova și Centrul de Genomică și Celule stem (GENKOK), Kayseri, Turcia, pentru a facilita accesul la noi medii de cercetare, infrastructură, cunoștințe și expertiză în domeniul epilepsiei și genomicsii. Acest proiect comun de cercetare include schimbul de rezultate științifice, informații și documentații, care rezultă din cooperarea științifică și tehnologică bilaterală în domeniul epilepsiei farmacorezistente. Având în vedere expertiza unică a fiecărui partener, acest proiect cu colaborare internațională vine să construiască o punte de experiență reciprocă în cadrul unui domeniu de cercetare a epilepsiei farmacorezistente și să dezvolte un cadru științific care să conecteze datele genetice cu cele clinice și rezultatele investigațiilor. Prin această lucrare bilaterală strânsă vor beneficia atât partea turcă cât și cea moldovă în ceea ce privește cercetarea academică, experiența clinică, potențialul științific și noutatea datelor. Aceasta va constitui o infrastructură esențială și excepțională, care va asigura toate condițiile necesare pentru pregătirea viitoarelor proiecte, inițiativelor de colaborare națională și internațională, cu managementul modern al pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, atât în Moldova, cât și în Turcia. Proiectul oferă colegilor din centrele colaboratoare rezultate importante ale investigațiilor genetice. Acest lucru va ajuta

clinicienii să diagnostice și să trateze în mod personalizat pacienții, precum și să ofere consiliere pentru membrii familiei.

În acest proiect partea moldavă va contribui cu materie primă - elaborarea eșantioanelor de studio, acumularea datelor clinice și paraclinice a pacienților și prelevarea probelor biologice cât de la pacienți, atât și rudele acestora și extragerea mostrelor de AND și ARN. Partea turcă va fi implicată în secvențierea materialului genetic și cuantificarea ARNm.

10. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (opțional)

1. Întârziere în procurarea mijloacelor necesare pentru recoltarea și izolarea materialului genetic, prelucrarea preliminară și stocarea acestuia.
2. Dificultăți în expedierea probelor recoltate către partenerul din Turcia cu scopul analizei acestora.
3. Dificultăți de nivel organizatoric, legate de situația pandemică COVID-19, care la început de an 2022, a impus limite în recrutarea pacienților, evaluarea clinică și instrumentală, și ulterioarele vizite ale subiecților din studiu.
4. Diseminarea rezultatelor proiectului a fost afectată, cu dificultăți de participare la evenimente științifice și deplasări de cercetare.

11. Recomandări, propuneri (opțional).

Stabilirea epilepsiei farmacorezistente trebuie să fie bazată pe corelarea datelor clinice, electrofiziologice și imagistice.

Abordarea complexă diagnostică și terapeutică a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă trebuie să includă și evaluarea genetică.

Evaluarea geneticii oferă posibilitatea identificării markerilor predictivi ai rezistenței la tratament și în continuare avansării farmacogenomicii epilepsiei.

Depistarea precoce și tratamentul personalizat bazat pe profilul genetic a formelor farmacorezistente va reduce impactul negativ a epilepsiei asupra sistemului medical, social și economic.

Conducătorul de proiect _____  **GROPPA Stanislav**

Data: 09/12/2024



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în cadrul proiectului bilateral**

**Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy
21.80013.8007.2B**

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitle în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

1. CIOLAC, D., GONZALEZ-ESCAMILLA, G., WINTER, Y., MELZER, N., LUESSI, F., RADETZ, A., GROPPA, S.A., GROPPA, S. [Altered grey matter integrity and network vulnerability relate to epilepsy occurrence in patients with multiple sclerosis](#). European Journal of Neurology, 2022, 29(8), p. 2309-2320. (IF: 6,28). Doi: 10.1111/ene.15405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35582936/>

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4.4. în alte reviste naționale

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. CIOLAC, D., GROPPA, S. A., CHIOSA, V., WINTER, Y., VATAMAN, A., GONZALEZ-ESCAMILLA, G., MUTHURAMAN, M., GROPPA, S. [Increased vulnerability](#)

[of brain networks in focal epilepsy is driven by local topology reorganization](#). In: Abstracts of the 14th European Epilepsy Congress. *Epilepsia*. 9-13 iulie, 2022, 63(Suppl.2), p.208. ISSN 0013-9580. DOI:10.1111/epi.17388.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.17388>

2. GASNAȘ, D., GROPPA, S. A. The usefulness of sequencing the entire exome for the genetic diagnosis of familial epileptic syndrome. In: Collection of abstracts dedicated to the International Congress of Apollonia University "Preparing the future by promoting excellence", XXXI Edition, March 1-3, 2021, Iași, Romania.
3. GASNAȘ, D., AFTENE, D., GROPPA, S. A., CHELBAN, V. [Clinical aspects of suspected genetic epilepsy in multiplex families from Republic of Moldova — preliminary results from the newly created National Epilepsy Registry](#). In: Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress BIMCO-2021, 6-9 aprilie, 2021, Chernivtsi, Ukraine, p. 138. ISSN 2616-5392.
4. AFTENE, D., DRAGAN, D., CHIOSA, V., MUNTEANU, C., IUHTIMOVSCI, L., GROPPA, S. [Electroencephalographic challenges in patients with epilepsy](#). In Abstracts of the 8th Congress of the European Academy of Neurology. Viena, Austria, 25-29 iunie, 2022, 29 (supl. 1), June 2022, p 890. ISSN 1468-1331 (202206)29:6+1.
5. CHIOSA, V., GROPPA, S. [Dextralitatea pacientului si epilepsia](#). In Abstracts of Congresul Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, Ediția XXXII-a, 28 februarie-2 martie, 2022, Iași, Romania. https://www.univapollonia.ro/wp-content/uploads/2022/congres/brosura_congres_2022.pdf
6. RACILA, R., CIOLAC, D., CONDREA, A., GORINCIOI, N., MANEA, D., GROPPA, S. HP35: [Takotsubo cardiomyopathy complicated with non-convulsive status epilepticus](#). In: *Clinical Neurophysiology*, vol. 135, March 2022, page e9. ISSN 1388-2457.
7. VATAMAN, A., CIOLAC D., CHIOSA, V., GROPPA, S. [EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice](#). In: Abstracts of Congresului Internațional "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția XXXII-a, 28 februarie-2 martie, 2022, Iași, Romania. (în tipar) https://www.univapollonia.ro/wp-content/uploads/2022/congres/brosura_congres_2022.pdf
8. DRAGAN, D., CHELBAN, V., CHIOSA, V., VATAMAN, A., GROPPA, S. [O mutație nouă în gena YWHAG asociată cu o encefalopatie epileptică si de dezvoltare](#). In: Abstract Book al Congresului Național de Neuroștiințe 2024 din Iași, Ediția a VI-a, 9-12 octombrie 2024, Iași, Romania.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. GASNAȘ, D., CHELBAN, V., GROPPA, S. A. [Familial epilepsy – clinical-epidemiological characteristics and next-generation sequencing in the Republic of Moldova's population](#). In: 7th Congress of the Society of Neurologists of the Republic of Moldova. Vol.64, 16-18 septembrie 2021, Chișinău. Chișinău: Mold. Medical J., 2021, p. 26. ISSN: 1875-0666.
2. GASNAȘ, D., CHELBAN, V., GROPPA, S. A. [The utility of whole exome sequencing for](#)

genetic diagnosis in familial epilepsy. In: International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova. Ediția 11, 15-16 iunie 2021, Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Moldova, 2021, p. 52. ISBN 978-9975-933-56-8. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/p%2052.pdf

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. AFTENE, D., CHIOSA, V. Metode de activare în electroencefalografie – între perspective și oportunități. În: Moldovan Journal of Health Science, vol. 29(3), 2022. Culegere de rezumate al Conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova, p. 269. ISSN 2345-1467
https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf
2. GASNAȘ, D., CHELBAN, V., GROPPA, S. A. Întelegerea caracteristicilor genetice ale familiilor multiplex cu epilepsie din Moldova folosind secvențierea întregului exom. În: Abstract Book al Conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Chișinău, R. Moldova, 20-22 octombrie, 2021, p. 220. <https://conferinta.usmf.md/conferinta-2021/>
3. VATAMAN, A., CIOLAC, D., CHIOSA V. Alterările substanței cenușii ale creierului asociate cu crize mioclonice. In: Moldovan Journal of Health Science, vol. 29(3), 2022. Culegere de rezumate al Conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova, p. 281. ISSN 2345-1467
https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

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

1. GROPPA, S.A., CHIOSA, V., CIOLAC, D., AFTENE, D., GASNAȘ, D., VATAMAN, A., GORINCIOL, N. Implementarea fișei de evaluare a pacienților cu epilepsie supuși testării genetice. Certificat de inovator Nr. 5917 din 03 iunie 2022.

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni neurologice cronice, care afectează aproximativ 1% din populație și rămâne o provocare majoră în practica clinică. În ciuda disponibilității unui număr mare de medicamente antiepileptice, aproximativ o treime din pacienții cu epilepsie vor prezenta crize refractare la farmacoterapie (epilepsie farmacorezistentă). Epilepsia farmacorezistentă este asociată cu o morbiditate și mortalitate crescută, deficiențe psihosociale și cognitive și o calitate de viață redusă. Mecanismele care stau la baza farmacorezistenței sunt complexe și multifactoriale, implicând factori de mediu, genetici, precum și factori de boală și de medicamente. Este acceptat faptul că factorii genetici joacă un rol important în dezvoltarea și heterogenitatea rezistenței la medicamente în epilepsie. Utilizarea analizelor de înaltă performanță care investighează genele și produsele lor (ARNm) poate facilita în continuare la descifrarea profilului genetic complex al farmacorezistenței. Astfel, există o necesitate stringentă de a obține noi perspective asupra bazei genetice a intractabilității epilepsiei pentru a detecta pacienții predispuși să dezvolte farmacorezistență.

Conform criteriilor prestabilite au fost identificați peste 150 pacienți cu epilepsie farmacorezistentă, din care 35 pacienți și rudele acestora cu acord pentru participare. În paralel, au fost identificați peste 300 de pacienți cu epilepsie farmacoresponsivă, din care 25 pacienți și rudele acestora cu acord pentru participare. Fiecare pacient a fost consultat de medic specialist epileptolog, colectate datele clinice și analizate EEG și IRM. Fișa de evaluare elaborată pentru fiecare pacient cuprinde aspectele esențiale de evoluție a epilepsiei și corespunde standardelor internaționale în realizarea studiilor clinico-genetice. În rezultat, au fost incluși pacienți cu epilepsie focală și generalizată, cu semiologie variată a crizelor epileptice (motorii, senzitive, discognitive, autonome, etc.), cu forme IRM non-lezionale, cu diferite tipuri de descărcări epileptiforme (spike-uri, spike-undă lentă, etc.) depistate la EEG.

Identificarea bazelor molecular-genetice, markerilor genetici și epigenetici predictivi ai farmacorezistenței reprezintă pilonii în stabilirea temeinică a unei abordări terapeutice moderne și personalizate a epilepsiei farmacorezistente. Astfel, aceasta va servi pentru avansarea cunoștințelor în domeniul geneticii epilepsiei și pentru o posibilă aplicare în mediul clinic. În baza rezultatelor obținute pe grupele de pacienți studiați, vor fi modificate strategiile de tratament farmacologic sau non-farmacologic. Detectarea precoce a pacienților cu risc de a dezvolta rezistență la medicamente în baza markerilor genetici îi va ghida pe clinicieni să ia decizii personalizate de diagnostic și tratament.

Până în prezent, echipele de cercetători din cadrul proiectului au realizat progrese notabile în identificarea unor variante genetice asociate cu formele rezistente de epilepsie, folosind tehnici avansate de secvențiere genomică și analiza datelor biologice. Colaborarea bilaterală a permis împărtășirea expertizei și a resurselor, iar rezultatele preliminare susțin ipoteza că anumite mutații specifice pot fi factori cheie în rezistența la tratamentele existente. Aceste descoperiri deschid noi direcții de cercetare pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate, care să adreseze în mod specific mecanismele genetice ale epilepsiei rezistente. Proiectul continuă să fie un exemplu de succes al colaborării internaționale în domeniul științei medicale și genetice.

Epilepsy is one of the most prevalent chronic neurological disorders, affecting approximately 1%

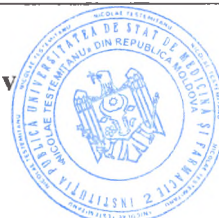
of the population, and remains a major challenge in clinical practice. Despite the availability of a large number of antiepileptic drugs, about one-third of patients with epilepsy will have seizures that are refractory to pharmacotherapy (i.e. drug-resistant epilepsy). Drug-resistant epilepsy is associated with increased morbidity and mortality, psychosocial and cognitive deficits, and reduced quality of life. The underlying mechanisms of drug resistance are complex and multifactorial, involving environmental, genetic, as well as disease and drug-related factors. It has been postulated that genetic factors play an important role in the development and heterogeneity of drug resistance in epilepsy. Employment of high-performance analyses investigating genes and their products (mRNA) can further assist in deciphering the intricate genetic landscape of drug resistance. Thus, there is a pressing need to gain new insights into the genetic basis of epilepsy intractability to identify patients predisposed to develop drug resistance. According to the pre-established criteria, more than 150 patients with drug-resistant epilepsy were identified, of which 35 patients and their relatives agreed to participate. In parallel, more than 300 patients with drug-responsive epilepsy were identified, of which 25 patients and their relatives agreed to participate. Each patient was consulted by an epileptologist, collected clinical data and analyzed EEG and MRI data. The summary sheet designed for each patient includes the essential aspects of the evolution of epilepsy and corresponds to international standards in conducting clinical and genetic studies. As a result were included patients with focal and generalized epilepsy, with varied semiology of epileptic seizures (motor, sensitive, discognitive, autonomic, etc.), with non-lesional MRI, and with different types of epileptiform discharges (spikes, slow-wave spike, etc.) detected at EEG.

The identification of the molecular-genetic bases, genetic and epigenetic predictive markers of drug resistance is the cornerstone in the solid stability of a modern and personalized therapeutic approach to drug-resistant epilepsy. Thus, it will serve to advance knowledge in the field of epilepsy genetics and for a possibility of application in the clinical environment. Based on the results obtained on the studied patient groups, pharmacological or non-pharmacological treatment strategies will be modified. Early detection of patients at risk of developing drug resistance based on genetic markers will guide clinicians to make personalized diagnostic and treatment decisions.

To date, the research teams involved in the project have made significant progress in identifying genetic variants associated with drug-resistant forms of epilepsy, using advanced genomic sequencing techniques and the analysis of biological data. The bilateral collaboration has facilitated the sharing of expertise and resources, and the preliminary results support the hypothesis that certain specific mutations may be key factors in resistance to existing treatments. These findings open new research directions for the development of personalized therapeutic strategies that specifically address the genetic mechanisms of drug-resistant epilepsy. The project continues to serve as a successful example of international collaboration in the fields of medical and genetic sciences.

Conducătorul de proiect _____ / GROPPA Stanislav

Data: 09.12.2024



LȘ

Volumul total al finanțării proiectului (pe ani)

Cifrul proiectului 21.80013.8007.2B

Anul	Finanțarea planificată (mii lei)	Finanțarea Executată (mii lei)	Cofinanțare (mii lei)
2021	480,0	479,8	80,0
2022	480,0	439,9	80,0
Total	960,0	919,7	160,0

Rector


CEBAN Emil

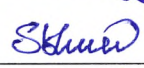
Economist șef


LUPAȘCO Svetlana

Conducătorul de proiect

Acad. GROPPA Stanislav







Data

12.2024



Componența echipei conform contractului de finanțare

Cifrul proiectului 21.80013.8007.2B

Anul 2021						
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.	Groppa Stanislav	1956	d.h.	0.5	04.01.2021	31.12.2021
2.	Chiosa Vitalie	1973	d.ș.	0.5	01.02.2021	31.12.2021
3.	Galea-Abdusa Daniela	1988	d.ș.	0.5	01.02.2021	31.05.2021
4.	Arnaut Oleg	1980	d.h.	0.5	01.02.2021	31.05.2021
5.	Gasnaș Daniela	1991		0.5	01.02.2021	31.12.2021
6.	Ciolac Dumitru	1987		0.5	01.02.2021	31.12.2021
7.	Vataman Anatolie	1986		0.5	01.02.2021	31.12.2021
8.	Cucusciuc Cristina	1994		0.25	01.03.2021	31.05.2021
9.	Balan Iulia	1995		0.25	01.03.2021	31.05.2021
10.	Gorincioi Nadejda	1974		0.25	01.03.2021	30.06.2021
11.	Aftene Daniela	1988		0.25	01.03.2021	31.05.2021
12.	Railean Ala	1969		0.25	04.01.2021	31.12.2021

Anul 2021					
Modificări în componența echipei pe parcursul proiectului					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	-	-

Anul 2022						
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.	Groppa Stanislav	1956	d.h.	0.5	03.01.2022	31.12.2022
2.	Chiosa Vitalie	1973	d.ș.	0.5	03.01.2022	31.12.2022
3.	Galea-Abdusa Daniela	1988	d.ș.	0.5	03.01.2022	30.09.2022
4.	Arnaut Oleg	1980	d.h.	0.5	03.01.2022	31.03.2022
5.	Ciolac Dumitru	1987		0.5	03.01.2022	31.12.2022
6.	Vataman Anatolie	1986		0.5	03.01.2022	31.12.2022
7.	Cucusciuc Cristina	1994		0.25	03.01.2022	31.07.2022
8.	Aftene Daniela	1988		0.25	03.01.2022	30.09.2022

Anul 2022					
Modificări în componența echipei pe parcursul proiectului					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	-	-

Rector

CEBAN Emil

E. Ceban

Economist șef

LUPAȘCO Svetlana

S. Lupasco

Conducătorul de proiect

GROPPA Stanislav

G. Groppa

[Signature]

Data: *09.12.2024*





EXTRAS DIN DECIZIE

09.12.2024

nr. 8/1g

Cu privire la aprobarea rapoartelor științifice anuale (etapa 2024) și finale (2021-2024) de implementare a proiectelor din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK)

În conformitate cu prevederile Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 *cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării*, a Contractului de finanțare a proiectelor din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK) (2021-2024), precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale și finale de implementare a proiectelor, Consiliul științific

A DECIS:

1. A lua act de informația prezentată.
2. A aviza pozitiv raportul științific anual (etapa 2024) și final (2021-2024) de implementare a proiectelor din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK) (2021-2024) „*Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy*”, cifrul 21.80013.8007.2B, conducător de proiect dl Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM.
3. A prezenta raportul științific anual (etapa 2024) și final (2021-2024) de implementare a proiectului din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK) (2021-2024) „*Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy*”, cifrul 21.80013.8007.2B, conducător de proiect dl Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș

