

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL
privind implementarea proiectului din cadrul Proiectului bilateral
Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy
Cifrul 21.80013.8007.2B

Prioritatea Strategică: **Maladiile netransmisibile – monitorizare epidemiologică, prevenție, diagnostic și tratament.**

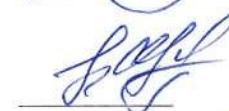
Conducătorul proiectului

GROPPA Stanislav



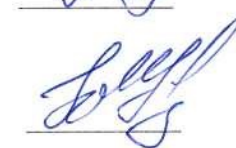
Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil



Președintele Consilului Științific

GROPPA Stanislav



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Recrutarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, corelarea datelor clinice cu cele electrofiziologice și colectarea probelor de sânge.

2. Obiectivele etapei anuale

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.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

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.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

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 patternurile între semiologia clinică și înregistrările EEG.

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

Proiectul a obținut avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF Nicolae Testemițanu (nr. 11 din 27.01.2021). În urma evaluării registrului național în cadrul Centrului Național de Epileptologie au fost identificați peste 150 pacienți cu epilepsie farmacorezistentă. 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 pacienții 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 a 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 a 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 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.

6. Diseminarea rezultatelor obținute **în proiect** în formă de publicații

Lista publicațiilor din anul 2021 în care se reflectă doar rezultatele obținute în proiect, perfectată conform cerințelor față de lista publicațiilor (a se vedea anexa)

Notă: Lista va include și brevetele de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții (conform Anexei 1A)

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

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 irrespectiv de cauză este empiric cu medicamente antiepileptice și nu ia în considerație profilul genetic individual a 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.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

1. Departamentul de Neurologie și Centrul Național de Epileptologie: dispune de cadre specializate în abordarea epilepsiei farmacorezistente: epileptologi, electrofiziologi, psihologi, psihiatri, neurochirurghi, EEG (video-EEG standard, monitorizare video-EEG, video-EEG cu deprivare de somn), neuroimagică (investigație de înaltă rezoluție 1.5 - 3T RMN cu protocol epilepsie), și dozarea în ser a medicamentelor antiepileptice.

2. Baza de date a pacienților: În cadrul Centrului Național de Epileptologie este localizată baza de date a pacienților care se află la evidență cu epilepsie farmacorezistentă.

3. Facilitățile de depozitare pentru bioprobe: Acest stoc include congeloare de 20C și -80C

4. Echipament pentru extragerea ADN/ARN: Agitator termostat digital (termobloc), Vortex, Centrifuga Eppendorf-5412, Spectrofotometru - NanoDrop 2000 C

5. Software statistic: Excel, SPSS and MATLAB packages.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului În cadrul acestui proiect

Universitatea de Stat de Medicină 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 data cuprinde toate datele principale a pacienților începând cu informația epidemiologică până la datele clinice și paraclinice.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

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 genomicii. 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. În baza expertizei solide a centrelor de parteneriat, acest proiect de colaborare internațională vine să construiască o punte de experiență reciprocă în domeniul epilepsiei farmacorezistente și să dezvolte un cadru științific care să conecteze datele genetice cu fenotipul clinic al pacienților. 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 diagnosticheze 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 esanțioanelor 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.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Dificultăți organizatorice:

- Realizarea scopului și obiectivelor proiectului a fost perturbată de către restricțiile impuse de către autorități în vigoare în lupta cu pandemia COVID-19.
- Diseminarea rezultatelor proiectului a fost afectată, cu dificultăți de participare la evenimente științifice și deplasări de cercetare.
- Întârziere în procurarea mijloacelor necesare pentru recoltarea și izolarea materialului genetic, prelucrarea preliminară și stocarea acestuia.

12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:

- Manifestări științifice internaționale (în străinătate)
 - 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, Chernivtsi, Ukraine (Eveniment online). Prezentare - oral.

- 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.
- 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.

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

- 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 genetică și epigenetică în epilepsie - aplicabilitatea practică și științifică. Prezentare-oral.
- GASNAȘ, D, asist. univ. În cadrul: ICGBRM 2021 - Al XI-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.
- 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.
- GASNAȘ, D., asist. univ.; CHELBAN, V., dr. șt. med.; GROPPA, S., dr. hab. șt. med. În cadrul: Congresul VII 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.
- GASNAȘ, D., asist. univ.; CHELBAN, V., dr. hab. șt. med.; GROPPA, S., dr. hab. șt. med. În cadrul: Conferința științifică anuală Cercetare în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță. 20-22, Octombrie. Înțelegerea caracteristicilor genetice ale familiilor multiplex cu epilepsie din Moldova folosind secvențierea întregului exom. E-poster.

➤ Manifestări științifice naționale

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

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

GASNAȘ, D. Diploma gradul I pentru raportul ”Clinical aspects of suspected genetic epilepsy in multiplex families from Republic of Moldova – preliminary results from the newly created National Epilepsy Registry”. În cadrul VIII International medical and pharmaceutical Congress of students and young scientists „BIMCO-2021”, Chernivtsi, Ukraine. 6-9 aprilie, 2021.

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

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
- Articole de popularizare a științei

15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului

16. Materializarea rezultatelor obținute **în proiect**

Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor
- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale

Groppa Stanislav. The Moldovan Medical Journal. Redactor

Groppa Stanislav. Moldovan Journal of Health Sciences. Redactor

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni neurologice cronice, care afectează aproximativ 1% din populație. 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 sintetică 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 markerilor genetici și epigenetici predictivi ai farmacorezistenței 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.

Epilepsy is one of the most prevalent chronic neurological disorders, affecting approximately 1% of the population. 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 detect patients prone to develop resistance to treatment.

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.

Identification of truly predictive genetic and epigenetic markers of drug resistance will serve for further advancement in the field of epilepsy genetics and possible application in clinical settings. Based on the obtained results from the studied patient cohorts we will attempt to modify their pharmacological or non-pharmacological treatment strategies. Early detection of patients at risk to develop drug resistance based on genetic markers will guide clinicians for personalized diagnostic and treatment decisions.

19. Recomandări, propuneri

- 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 include și evaluarea genetică.

- Evaluarea genetică 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: 08.11.2021

LS

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul de referință în cadrul proiectului bi/multilateral**

Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy

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

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. **Capitole 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)

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. 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. (in print)

2. 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 (in print)

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. (<http://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2021/09/Congres-Neuro-2021-Spaltul-11.pdf>)

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. 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. GASNAȘ D., CHELBAN V., GROPPA S. A. Înțelegerea 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/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumate_21_10.pdf)

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

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

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

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

Cifrul proiectului: 21.80013.8007.2B

Denumirea conturilor	Codul ECO	Buget aprobat	Modificare - +	Buget precizat 2021
Cheltuieli de personal	210000	319.9	0.0	319.9
Remunerarea muncii	211000	258.0	0.0	258.0
Remunerarea muncii temporare	211200	258.0		258.0
Contribuții și primele de asigurări obligatorii	212000	61.9	0.0	61.9
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	61.9		61.9
Deplasări de serviciu peste hotare	222720	75.0	-20.0	55.0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	5.1	20.0	25.1
TOTAL		400.0	0.0	400.0

Rector **CEBAN Emil** _____

Economist șef **LUPAȘCO Svetlana** _____

Conducătorul de proiect **GROPPA Stanislav** _____

Data: _____

L.Ș.

Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 21.80013.8007.2B

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	cerc. șt. principal		03.02.2021	
2.	Chiosa Vitalie	1973	cerc. știin. super		03.02.2021	
3.	Galea-Abdusa Daniela	1988	cerc. știin. super		03.02.2021	
4.	Arnaut Oleg	1980	cerc. știin. super		03.02.2021	03.05.2021
5.	Gasnaș Daniela	1991	cerc. știin.		03.02.2021	
6.	Ciolac Dumitru	1987	cerc. știin.		03.02.2021	
7.	Vataman Anatolie	1986	cerc. știin.		03.02.2021	
8.	Cucuseciuc Cristina	1994	cerc. știin. stagiar		03.02.2021	
9.	Balan Iulia	1995	cerc. știin. stagiar		03.02.2021	
10.	Gorincioi Nadejda	1974	cerc. știin. stagiar		03.02.2021	03.05.2021
11.	Aftene Daniela	1988	cerc. știin. stagiar		03.02.2021	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	64
--	----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	-	-
3.	-	-	-	-	-

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
---	--

Rector **CEBAN Emil** _____

Economist șef **LUPAȘCO Svetlana** _____

Conducătorul de proiect **GROPPA Stanislav** _____

Data: _____

L.Ș.