

REZUMATUL RAPORTULUI CU EVIDENȚIEREA REZULTATULUI, IMPACTULUI, IMPLEMENTĂRILOR, RECOMANDĂRILOR

Proiectul **18.80.07.16A/PS** ” *Crearea suportului decizional în rapoartele de secvențiere de următoarea genarție pentru variantele somatice a cancerului*”, conducător: acad. Duca Maria.

Programul de Stat Medicina de precizie în prevenirea, diagnosticul și tratamentul patologiilor pentru anii 2018-2019.

Direcția Strategică ”Sănătate și biomedicină” 80.07

Progresele majore din domeniul biologiei moleculare și geneticii au contribuit la dezvoltarea unor abordări cu totul noi în științele vieții, inclusiv în medicină. Descoperirea structurii dublu helix (Watson JD și colab. în 1953) a acidului dezoxiribonucleic (ADN), compusă din patru baze azotate de {A, T, C, G} a inaugurat era modernă a geneticii. Gena a devenit un segment de ADN care deține informația codificată pentru biosinteza unei proteine (mai exact, pentru așezarea secvențială specifică a aminoacizilor în proteină).

Aceste descoperiri au făcut că la ora actuală să fie dezvoltate o serie de metode care permit identificarea genelor de interes. Una dintre aceste tehnologii, cu impact major asupra cercetărilor biomedicale, este în prezent - secvențierea.

Deși prezintă numeroase dificultăți, analizele genomice au o valoare teoretică și practică deosebită. În planul cercetărilor fundamentale acestea permit studiul structurii genelor, stabilirea hărții complete a genomului, elucidarea mecanismelor de expresie genică și în special a modalităților de reglaj, cheia unor procese biologice fundamentale - diferențierea celulară, morfogeneza, senescența, funcția sistemului nervos sau a sistemului imun, etc.

În medicina practică, analiza genomică este folosită pentru studiul patologiei moleculare produsă de variantele ADN, indiferent dacă este vorba de o patologie ereditară (boli genetice) sau somatică (cancere), diagnosticul genotipic prenatal sau presimptomatic al unor boli.

Secvențierea este utilizată pentru determinarea compoziției ADN-ului în scopul determinării structurii genei, tipul de mutație, precum și a secvenței de aminoacizi pentru proteina codificată de gena respectivă în contextul analizei diversității, complexității, organizării și tratamentului bolilor. Stabilirea secvenței nucleotidice este utilă și pentru sinteza oligosondelor specifice pentru o alelă și a amorsoanelor folosite în PCR, ambele fiind larg utilizate în diagnosticul molecular.

Astfel, având ca punct de plecare secvența totală sau parțială a genomului unui organism, poate fi determinată secvența de aminoacizi, identificate elementele de secvență înalt conservate pe linie evolutivă, de asemenea formulate o serie de ipoteze privind funcțiile acestora. Această abordare, constituie punctul de plecare pentru o serie de cercetări ce au în vedere nu numai elucidarea unor probleme strict teoretice, dar și evidențierea unor enzime cu potențiale aplicații practice

Scopul acestui proiect a constat în inițierea unor **cercetări inovatoare atât pentru Republica Moldova cât și pentru domeniul medicinei**, în special – în diagnosticul prematur și eficientizarea tratamentului de cancer. Obiectivele proiectului au constat în implementarea unor tehnici noi de biologie moleculară în analiza genetică a cancerului și aplicarea algoritmilor de bioinformatică în analiza datelor obținute.

Pe parcursul a doi ani de realizare a proiectului s-au pus bazele aplicării unor cercetări sistemice care încep cu *Pacient și analiza cazurilor concrete - Validare clinică - Identificare de gene mutaționale - Identificare de cale metabolică afectată – recomandare de tratament personalizat* prin joncțiunea eforturilor materiale, competențelor și potențialului uman al specialiștilor din diverse domenii (*Centrul Genetică Funcțională - Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir”, Laboratorul Imunogenetic și*

Morfologia Tumorilor și Laboratorul Științific Mamologie - IMSP Institutul Oncologic, Centrul Sănătatea Reproducerii și Genetica Medicală - IMSP Institutul Mamei și Copilului). S-a instituit o colaborare multidisciplinară, care începe de la studii fundamentale (genetică, biologie moleculară, bioinformatică, etc) și finalizează cu aplicații practice (biologie medicală, medicină, strategii personalizate de tratament, etc).

S-a realizat secvențierea și analiza datelor la 32 pacienți cu cancer pulmonar și cancer de sân, fiind identificate o serie de mutații cunoscute în literatura de specialitate și mutații noi, care urmează a fi descrise.

S-a realizat analiza acestor mutații valorificând un sistem de algoritmi bioinformatici aplicați pentru asemenea studii (R, Cytoscape) și multiple baze de date (COSMIC, TCGA).

Cunoașterea tipului de mutație la pacienții respectivi și utilizarea sistemelor de analiză bioinformatică cu clasificarea ulterioară a acestora conform criteriilor aprobate la nivel internațional va permite sporirea efectelor de tratare a cancerului și utilizarea tratamentelor pentru un anumit tip de mutație și respectiv o cale de semnalizare specifică.

A fost elaborat un *Ghid metodic* care oferă studenților precum și tuturor cercetătorilor începători în domeniu, o descriere simplă și clară a tehnologiilor de secvențiere și a metodelor de analiză a datelor obținute. Lucrarea de față reflectă o revizuire tehnică a tipurilor de secvențiere, modalitatea de pregătire a probelor și analiza bioinformatică a secvențelor de acizi nucleici generate în cadrul NGS, precum și gama largă de aplicații pentru tehnologiile disponibile în prezent.