

UNIVERSITATE DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023**

**Cifrul proiectului** 20.80009.8007.13

**Titlul proiectului:** *“Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspecție la imunodeficiențe primare”*

**Conducător de proiect:** dr. hab. șt. med., prof. univ. Andrieș Lucia

În conformitate cu obiectivul central al proiectului am urmat un scenariu de activități și investigații derulate pe parcursul a 4 ani de activitate investigativă. Pentru examenul clinic și paraclinic complex al pacienților cu suspiciunea unor deficiențe congenitale ale sistemului imunitar am apelat la metode moderne de investigații internaționale în testarea statusului imun și genetic al acestora, pentru care am adoptat criteriile și protocoalele dezvoltate de JMF (SUA). Au fost selectați complex și evaluați clinico-paraclinic 327 de pacienți, iar abordarea clinică a fost complectată cu metode avansate ca flowcitometria de flux pentru aprecierea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16/56<sup>+</sup> și CD19<sup>+</sup>, metoda imunoenzimatică pentru aprecierea concentrației serice a imunoglobulinelor claselor M,G,A și Ig E-totală. În anul 2022 proiectul a fost integrat în Programul Global de Secvențiere Genetică pentru IDP, astfel noua abordare a inclus și testări de ordin molecular-genetic, realizate în colaborare cu compania ”Invitae”(SUA) și compania ”Veritas”(Italia), cu suportul al JMF. În cadrul acestor servicii de elită au fost analizate mostrele a 31 pacienți cu diagnostic preliminar de IDP cu aprecierea a 575 de gene posibil implicate în geneza imunodeficienței primare. În paralel s-a insistat pe majorarea competențelor de domeniu atât a membrilor echipei de cercetare, cât și a medicilor de la IMSP de asistență medicală. În acest scop au fost reactualizate și completate cu noi compartimente Protocoalele Clinice Naționale ”Imunodeficiențele Primare PCN-336” și ”PCN standardizat pentru medicii de familie”, fiind trasate perspectivele screening-ului neonatal prin test-sistemul TREC/KREC, care fiind complectat cu testări molecular-genetice, ce se consideră la moment fiind un standard de aur pentru managementul diagnostic al IDP. În temeiul studiilor realizate au fost elaborate o serie de ediții metodice ”Biomarkerii de laborator ai imunodeficiențelor primare”, care prezintă în detaliu reperele de suport ale diagnosticului imunodeficiențelor primare cu punctarea tranșantă a markerilor biologici ai ID; Ghidul ”Sindromul timusului mărit – abordare clinică, diagnostică, corecție și management” a vizat instruirea medicilor IMSP cu referire la implicațiile organului central al sistemului imun în normă și patologie. O lucrare de referință se poate considera monografia “Erorile congenitale a sistemului imunitar: diagnosticul și tratamentul”, și culegerea “Imunodeficiențele primare în era screening-ului neonatal”, cu publicarea a 3 articole cu IF, a 2 în reviste naționale (B+), 51 în culegeri ale conferințelor științifice naționale cu participare internațională, 22 de teze în publicații din străinătate și 12 teze inserate în materialele conferințelor naționale. Bilanțul final al rezultatelor studiului științific realizat pe parcursul celor 4 ani s-a estimat prin organizarea Conferinței științifice naționale cu participare internațională și genericul ”Imunodeficiențele primare în era screening-ului neonatal”, eveniment care a însemnat nu doar audierea rapoartelor cu tangență la tematica forumului, ci și conturarea viziunii asupra problematicei IDP cu trasarea perspectivelor de abordare modernă a acestor maladii complexe, ce vor necesita efortul susținut al comunității medicale din RM.

STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
"NICOLAE TESTEMIȚANU" FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA

**Summary of the activity and results obtained in the project period 2020-2023**

**Project number** 20.80009.8007.13

*“Development of novel methods of early diagnosis of immunodeficiency diseases based on the clinical – immunological and molecular – genetic study of patients with suspected primary immunodeficiencies”*

In accordance with the central objective of the project, we followed a scenario of activities and investigations conducted over a span of 4 years of investigative work. For the clinical and paraclinical examination of patients suspected of congenital immune system deficiencies, we employed modern international methods to test their immune and genetic status, adopting criteria and protocols developed by JMF (USA). A comprehensive clinical and paraclinical evaluation was carried out on 327 patients, complemented by advanced techniques such as flow cytometry to assess CD3+, CD4+, CD8+, CD16/56+ and CD19+ lymphocyte populations and subpopulations, as well as an enzyme-linked immunosorbent assay to measure serum concentrations of immunoglobulins of classes M, G, A, and total immunoglobulin E. In 2022, the project was integrated into the Global Genetic Sequencing Program for PID, conducted by JMF. This new approach included molecular-genetic testing, conducted in collaboration with "Invitae" (USA) and "Veritas" (Italy), with support from JMF. Within these elite services, samples from 31 patients with a preliminary diagnosis of PID were analyzed, evaluating 575 potentially involved genes in the genesis of primary immunodeficiency. Concurrently, there was a focus on enhancing the domain competencies of both the research team members and the medical staff at the IMSP healthcare facility. For this purpose, the National Clinical Protocols "Primary Immunodeficiencies PCN-336" and "Standardized PCN for Family Physicians" were updated and expanded, outlining the prospects of neonatal screening using the TREC/KREC system, which, when supplemented with molecular-genetic testing, is currently considered a gold standard for PID diagnostic management. Based on the conducted studies, a series of methodological editions titled "Laboratory Biomarkers of Primary Immunodeficiencies" were developed, detailing the key diagnostic support markers of primary immunodeficiencies. The guide "Enlarged Thymus Syndrome – Clinical, Diagnostic, Correction, and Management Approach" aimed to train medical physicians regarding the implications of the central organ of the immune system in both normal and pathological conditions. A seminal work is the monograph "Congenital Errors of the Immune System: Diagnosis and Treatment," along with the collection "Primary Immunodeficiencies in the Era of Neonatal Screening," which includes the publication of 3 articles with impact factor (IF), 2 in national journals (B+), 51 in national scientific conference proceedings with international participation, 22 theses in foreign publications and 12 theses included in national conference materials. The final balance of the scientific study results over the 4-year period was outlined by organizing a national scientific conference with international participation under the theme "Primary Immunodeficiencies in the Era of Neonatal Screening." This event not only featured presentations relevant to the forum's theme but also shaped the perspective on PID issues, outlining modern approaches to these complex diseases, which will require sustained efforts from the medical community in the Republic of Moldova.

