



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

## REZUMATUL RAPORTULUI ȘTIINȚIFIC Proiectului bilateral pentru perioada 2020-2022

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

**Cifrul proiectului:** 21.80013.8007.2B

**Conducătorul proiectului:** Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
academician al AȘM.

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



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

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.),



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

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.