

## Rezumatul rezultatelor obținute

**Titlul și cifrul proiectului instituțional:** 15.817.04.42A *Identificarea și validarea Biomarkerilor Genetici și Epigenetici în bolile cronice Non-Transmisibile cu impact major asupra sănătății publice.*

**Directorul proiectului** Curocichin Ghenadie, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Denumirea organizației** Laboratorul Genetică, IP USMF Nicolae Testemițanu

**Direcția strategică** Sănătate și biomedicină

**Termenul de realizare** 2015-2018

**Scopul proiectului** constă în perfecționarea sistemelor de estimare a riscului cardiometabolic și sistemelor de prognozare a evoluției bolilor cronice netransmisibile prin utilizarea markerilor genetici și non-genetici.

### Obiectivele proiectului

1. Identificarea biomarkerilor non-genetici, genetici și epigenetici de risc și de pronostic în BCN indicate prin explorarea bazelor de date accesibile;
2. Studiarea în dinamică (în cadrul studiului de cohortă lansat în 2011) a markerilor moleculari ai riscului cardiometabolic în lotul de 3000 de tineri din RM;
3. Studiarea expresiei în dinamică a genelor factorilor de risc cardiometabolic în cohorta de tineri din studiul prospectiv de cohortă;
4. Formarea lotului de pacienți cu profiluri specifice ai factorilor de risc cardiometabolic (obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, hipertensiunea arterială) din populația RM;
5. Validarea biomarkerilor stabiliți în loturile indivizilor din studiul prospectiv de cohortă prin testarea lor în loturile de pacienți cu obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, hipertensiunea arterială;
6. Estimarea rolului biomarkerilor selectați/validați în predicția riscului și evoluției clinice a maladiilor de interes;
7. Elaborarea unui prototip de chip pentru testarea biomarkerilor asociați cu riscul/evoluția BCN și perfecționarea sistemului de estimare a riscului și prognozei în BCN în baza chip-ului, preconizat a fi adus la faza pre-marketing și patentat.

### Rezultate obținute

1. Au fost genotipați 440 de subiecți pe baza polimorfismelor genelor: GALNT2, CELSR2, LPL, LPC, CETP, APOB, ANGPTL3, LIPG, GCKR care contribuie la menținerea metabolismului lipidic.
2. Au fost testați 17 parametri biochimici: 8 parametri - prin metoda fotometrică (glucoza, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), apolipoproteina A, apolipoproteina B, proteina C reactivă (CRP), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele) și 9 parametri -

prin metoda imunoenzimatică (ELISA) (adiponectina, leptina, interleuchina 6 (IL 6), interleuchina 10 (IL 10), interleuchina 12 (IL 12), interleuchina 18 (IL 18), C-peptidul, insulina, feritina).

3. În cadrul cercetării realizate a fost demonstrată asocierea între locusul CELSR2\_rs629301 și parametrul LDLc, iar subiecții cu alela T în locusul respectiv au avut în medie valori LDLc cu 0,26 mmol/l mai mari decât acei cu varianta G.

4. Subiecții posesori ai alelei T au avut cu 0,06 mmol/l mai mică concentrația de trigliceride.

5. Din toți locii analizați în asociere cu parametrii lipidici în populația studiată s-a stabilit că locii APOB\_rs1042034, CETP\_rs3764261 și LPL\_rs12678919 denotă cea mai înaltă asociere cu nivelul trigliceridelor, deși nu ating pragul de semnificație scontat.

6. Portajul alelei APOB\_rs1042034\_T determină conținutul mai ridicat de trigliceride cu 0,05 mmol/l. Varianta alelică CETP\_A a fost asociată cu mărirea cantității de HDLc cu cca 0,1 mmol/l. Purtătorii variantei G în locusul LPL\_rs12678919 au avut valori mai mari cu 0,7 mmol/l de colesterol total și cu 0,7 mmol/l de LDLc.

7. Deși nu a fost confirmată asocierea dintre LIPG\_rs7241918 și nivelul HDLc, s-a determinat că portajul alelei T se asociază cu cantitatea mai mare în medie cu 0,05 mmol/l. Însă, analiza de asociere a portajului alelei G a demonstrat că subiecții respectivi au avut conținutul de HDLc cu 0,24 mmol/l mai mic.

8. Specificul dereglărilor cardiometabolice și manifestările clinice la pacienții obezi sunt condiționate de polimorfismele genetice, implicate în procesele reglatorii.

9. În cadrul cercetării a fost validată, într-o populație independentă, asocierea dintre polimorfismele genelor CETP (rs3764261), LPL (rs12678919) și concentrația serică de trigliceride; polimorfismele studiate ale genelor LIPG (rs7241918), CETP (rs3764261) și concentrația HDL-colesterol; dintre polimorfismul genei CELSR2 (rs629301) și concentrația LDL-colesterol; dintre varianta polimorfă a genei APOB (rs1042034) și concentrația serică de trigliceride. S-a identificat asocierea dintre polimorfismul genei LIPG (rs7241918) și indicele de aterogenitate a plasmei. Polimorfismul genei DOCK7 (rs2131925) nu a demonstrat asocieri semnificative cu parametrii antropometrici și biochimici studiați.

10. Analiza variantelor genetice polimorfe a demonstrat existența impactului asupra parametrilor antropometrici: polimorfismele genelor GALNT2 (rs4846914) și CELSR2 (rs629301) au fost semnificativ asociate cu indicele masei corporale, iar polimorfismul genei CETP (rs3764261) a demonstrat o asociere semnificativă cu raportul circumferința abdomenului/circumferința coapselor.

11. Rezultatele validării unor polimorfisme genetice la populația Republicii Moldova în asociere cu anumiți factori de risc cardiometabolic permite fundamentarea științifică și elaborarea conceptului unui „quick-chip”, care va accelera și va face mai precisă estimarea riscului și prognosticului evoluției BCN, contribuind astfel la dezvoltarea medicinei preventive stratificate și medicinei curative personalizate în Republică și în regiune.