

DOSAR TEHNIC

OPIS DOCUMENTE

PROIECT ADER 10.1.2.

Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România

<i>Nr. crt.</i>	<i>Denumire document</i>	<i>Pagina</i>
1.	Raport științific și tehnic în extenso	1-42
2.	Anexa E - Plan de realizare al proiectului	43-47



INSTITUTUL DE DIAGNOSTIC ȘI
SĂNĂTATE ANIMALĂ

Nr. 9552/31.10.2023

Planul Sectorial pentru cercetare-dezvoltare din domeniul agricol și de dezvoltare rurală al Ministerului Agriculturii și Dezvoltării Rurale, pe anii 2023-2026, "Agricultură și Dezvoltare Rurală - ADER 2026", aprobat prin Ordinul nr. 146/2023

RAPORT DE CERCETARE

Proiect ADER 10.1.2.

Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România

Beneficiar: MINISTERUL AGRICULTURII ȘI DEZVOLTĂRII RURALE

Faza 1 / 2023

"Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare"

OCTOMBRIE, 2023

Director de proiect
Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU

1. Date generale

Proiectul **ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România** este implementat de un consorțiu format din 8 parteneri, institute naționale de referință cu responsabilități în domeniul sănătății și bunăstării animalelor și al siguranței alimentelor, autoritatea veterinară centrală a României cu rol în reglementare și elaborare a politicilor naționale în domeniu, instituții de învățământ superior din domeniul medical veterinar, astfel:

- Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală - coordonator al proiectului (CP)
- Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor - partener 1 (P1)
- Institutul de Igienă și Sănătate Publică Veterinară - partener 2 (P2)
- Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București - partener 3 (P3)
- Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca - partener 4 (P4)
- Universitatea pentru Științele Vieții "Ion Ionescu de la Brad" din Iași - partener 5 (P5)
- Universitatea de Științele Vieții "Regele Mihai I" din Timișoara - partener 6 (P6)
- Universitatea Transilvania din Brașov - partener 7 (P7)

CP - Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală

Echipa de cercetare

Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU, director de proiect

Dr. Doru HRISTESCU

Dr. Claudiu DIACONU

Dr. Iuliana ONIȚĂ

Dr. Adriana NEICUȚ

Dr. Graziela NEAGOIE

Dr. Bogdan MITROI

Dr. Lavinia PRICOP

Dr. Răzvan MOȚIU

Dr. Andrei POPOVICI

Dr. Vlad VUȚĂ

Dr. Marius GRIGORE

Dr. Cristina STOICA

Dr. Clara VASILESCU

Dr. Mihaela BĂRBUȘ

Dr. Gheorghe MARINESCU

Dr. Nicoleta FOLTOȘ

Bch. Gina DUNĂVĂȚU

Bg. Raluca BURLACU

Bg. Florin MĂNIȚĂ
Bg. Diana DUMITRESCU
Bg. Monica VANGHELE
Ec. Roxana GHEȚI
Ec. Alexandru VĂDINEANU
As.vet. Elena RĂDUCAN
As.vet. Georgeta DIACONU

**P1 - Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor
Echipa de cercetare**

Dr. Maricia CHIRIAC, responsabil proiect

**P2 - Institutul de Igienă și Sănătate Publică Veterinară
Echipa de cercetare**

Dr. Laurentiu Mihai CIUPESCU, responsabil proiect
Dr. Horia ALBU
Dr. Rodica TĂNĂSUICĂ
Dr. Alexandra MIREA
Dr. Rodica DUMITRACHE
Dr. Teodora CHESNOIU
Dr. Anca MORARU
Dr. Florin BĂNĂȚEANU
Dr. Cristian MORTASIVU
Ch. Dana Roberta ION
Ec. Daniela MANDRAGIU

**P3 - Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară București
Echipa de cercetare**

Șef lucrări dr. Maria Rodica GURĂU, responsabil proiect
Prof. univ. dr. Doina DANEȘ
Șef lucrări dr. Dragoș COBZARIU
Șef lucrări dr. Cristina FERNOAGĂ
Șef lucrări dr. Elvira GAGNIUC
Asist. univ. drd. Teodor Ștefan IONESCU
Doctorand Elena NEGRU

**P4 - Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca
Echipa de cercetare**

Prof. univ. dr. Nicodim FIȚ, responsabil proiect
Prof. univ. dr. Cornel CĂTOI
Conf. univ. dr. Adriana GYÖRKE
Conf. univ. dr. Sorin RĂPUNTEAN
Șef lucrări dr. Ioana BUZURA-MATEI

Șef lucrări dr. Cosmina BOUARI
CS III dr. Kalmár ZSUZSA
Șef lucrări dr. Mihaela NICULAE
Dr. Mircea COROIAN

P5 - Universitatea pentru Științele Vieții "Ion Ionescu de la Brad" din Iași

Echipa de cercetare

Prof. univ. dr. Mihai MAREȘ, responsabil proiect
Conf. univ. dr. Irina-Oana TĂNASE
Conf. univ. dr. Aniță DRAGOȘ
Asist. univ. dr. Andra BOSTĂNARU
Asist. univ. dr. Mihaela Anca DASCĂLU
Cercetător dr. Luciana CRIVEI
Doctorand Paul ȚUȚU
Ec. Liliana Bițic

P6 - Universitatea de Științele Vieții "Regele Mihai I" din Timișoara

Echipa de cercetare

Șef lucrări dr. Ionica IANCU, responsabil proiect
Prof. univ. dr. Viorel HERMAN
Prof. univ. dr. Emil TÎRZIU
Conf. univ. dr. Corina PASCU
Șef lucrări dr. Luminița COSTINAR
Șef lucrări dr. Janos DEGI
Asist. univ. dr. Anca HULEA
Asist. univ. Alexandru GLIGOR
Șef lucrări dr. Iulia BUCUR
Asist. univ. Sebastian POPA

P7 - Universitatea Transilvania din Brașov

Echipa de cercetare

Conf. univ. dr. ing. Mirabela Ioana Lupu, responsabil proiect
Conf. univ. dr. ing. Cristina Maria CANJA
Dr. Geronimo Răducu BRĂNESCU
Prof. univ. dr. ing. Vasile PĂDUREANU
Șef lucrări dr. ing. Alina MAIER
Conf. univ. dr. ing. Mihai DUGULEANĂ
Șef lucrări dr. Dorin Valter ENACHE
Ec. Florea Rodica

2. Activitate prioritară

Supravegherea epidemiologică a efectivelor de animale prin derularea și monitorizarea unor ample programe de prevenire și combatere a unor boli la animale

3. Obiectivul proiectului

Studierea particularităților genetice evolutive ale tulpinilor de virus gripal și producerea, a cel puțin un produs de tip imunoprofilactic utilizabil în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România

4. Rezultate preconizate pentru atingerea obiectivului

- raport privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale
- raport privind infectarea păsărilor cu tulpini de virus gripal prin consum de furaje contaminate
- raport privind evoluția genetică a tulpinilor circulante de virus gripal în România
- raport privind determinanții de patogenitate (precum proteinele interne PB1, PB2 și altele) pe tulpinile circulante de virus gripal
- raport de date privind analiza genetică a tulpinilor de virus gripal izolate în focarele de gripă aviară care au evoluat pe teritoriul României
- raport privind obținerea unui produs imunologic destinat controlului gripei aviare
- cel puțin un produs de tip imunoprofilactic (vaccin) pentru intervenția de urgență în gripa aviară
- raport privind remanența infecțioasă a virusurilor gripale în carcasele de păsări

5. Faza nr. 1 12.07.2023- 31.10.2023

"Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare"

5.1. Obiectivele fazei

Conform cu "Planului de realizare al proiectului" (Anexa E la Contractul de finanțare 10.1.2./12.07.2023), obiectivele sunt:

Obiectiv nr.1 "Documentarea științifică în scopul implementării proiectului"

Obiectiv nr. 2 "Achiziție de echipamente, consumabile și servicii"

Obiectiv nr. 3 "Pagina web dedicată proiectului"

Obiectiv nr. 4 "Baza date bibliografică on-line"

Obiectiv nr. 5 "Raport financiar"

5.2. Rezultate preconizate ale fazei

Conform cu "Planului de realizare al proiectului" (Anexa E la Contractul de finanțare 10.1.2./12.07.2023), rezultatele preconizate ale fazei nr. 1 "Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare" sunt:

Rezultat nr.1 - raport tehnic de fază privind documentarea științifică în scopul implementării proiectului

Rezultat nr.2 - raport de achiziție de echipamente, consumabile și servicii

Rezultat nr.3 - pagina web dedicată proiectului

Rezultat nr.4 - baza de date bibliografică on-line

Rezultat nr.5 - raport financiar

5.3. Activități desfășurate pentru atingerea obiectivelor fazei

Activitățile Obiectivului nr.1 "Documentarea științifică în scopul implementării proiectului"

Studierea literaturii de specialitate și documentarea în scopul implementării activităților ulterioare ale proiectului a avut drept scop documentarea privind:

- capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale
- produsele imunologice destinate controlului gripei aviare
- evoluția genetică a tulpinilor circulante de virus gripal
- posibilitatea de infectare a păsărilor cu tulpini de virus gripal prin consum de furaje contaminate experimental
- remanența infecțioasă a virusurilor gripale în carcasele de păsări
- determinanții de patogenitate
- genetica comparativă a tulpinilor de virus gripal

Activitate desfășurată de CP - Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, a avut în vedere evaluarea literaturii de specialitate, pentru stabilirea modalității de desfășurare a activităților prevăzute pentru implementarea fazelor ulterioare ale proiectului.

În cadrul activității de documentare, specialiștii CP au pus accent pe documentarea în vederea stabilirii modelelor experimentale pentru activitatea 1 aferentă fazei 2 "Studiu privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale" precum și a activității 1 din faza 3 "Studiu privind posibilitate de infectare a păsărilor cu tulpini de virus gripal prin consum de furaje contaminate experimental." Totodată s-a avut în vedere consultarea literaturii de specialitate, pentru a stabili elementele principale ale celorlalte activități ale proiectului.

Documentarea în vederea stabilirii modelelor experimentale pentru activitatea 1 aferentă fazei 2 "Studiu privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale" a luat în considerare articolul *Evaluation of*

Feedstuffs as a Potential Carrier of Avian Influenza Virus between Feed Mills and Poultry Farms, publicat de Azeem și col. în anul 2022 în revista *Pathogens* precum și referințele asociate acestuia. Studiul a fost propus în contextul în care în Statele Unite ale Americii a evoluat, în perioada 2014 - 2015, o gravă epidemie de gripă aviară HPAI H5N2, care s-a răspândit în 21 de state și a afectat aproximativ 50 milioane de păsări. Pierderile estimate au fost de 5 miliarde de dolari. Evaluările epidemiologice au sugerat că modalitatea clasică de infectare, în care rolul principal îl joacă păsările sălbatice, nu este singura explicație pentru extinderea bolii pe un areal atât de extins și mai ales în exploatații în care măsurile de biosecuritate făceau puțin probabilă pătrunderea păsărilor sălbatice. În acest context, s-a considerat că fomitele, mai concret furajele, pot juca un rol important în transmiterea virusului. Experimentele descrise în articol au avut mai multe obiective: determinarea gradului de infectare a furajelor provenite din ferme și combinate aflate în legătură cu focare de boală, evaluarea stabilității virusului gripei aviare la temperaturi prestabilite și verificarea viabilității virale. Pornind de la concluziile acestui articol, respectiv că viabilitatea virusului gripei aviare în furajele testate este relativ redusă iar riscul asociat, deși scăzut, trebuie gestionat prin măsuri de biosecuritate adecvate, vom implementa, în faza a 2-a a proiectului, un model experimental, având în vedere următoarele aspecte:

1. utilizarea a două tipuri de furaje: granulat și făinos;
2. utilizarea unei tulpini virale subtip H5 HPAI, provenită din colecția de tulpini virale din cadrul IDSA.
3. utilizarea a trei intervale de temperatură, pentru testare: -20°C, 22°C, 37°C; acestea simulează, în mod aproximativ, temperaturile aferente sezoanelor de iarnă, primăvară și vară;
4. furajele vor fi aliquotate în plăci Petri;
5. pentru fiecare interval de temperatură se vor utiliza 5 plăci Petri;
6. probele vor fi testate la intervalele temporale: 3 zile, 7 zile, 14 zile, 21 zile, 28 zile, 35 zile și 42 zile. Alegerea acestor intervale de timp oferă, cel puțin teoretic, suficient timp pentru evaluarea viabilității, având în vedere că virusul supraviețuiește mult timp în țesuturi, apă și fecale, comparativ cu suprafețele uscate (așternut, plastic etc).
7. pentru relevanță statistică, fiecare testare se va realiza în triplicat;
8. din fiecare placă se vor preleva cantități relevante de furaj, care vor fi prelucrate și testate prin tehnica PCR. Probele pozitive, la un anumit interval, vor fi inoculate pe ouă embrionate SPF și culturi celulare, în vederea izolării virale și se va efectua un experiment retrospectiv pe probe examinate zilnic, în intervalul anterior zilei în care a fost obținut rezultatul pozitiv.

Documentarea aferentă activității 1 din faza 3 "Studiu privind posibilitate de infectare a păsărilor cu tulpini de virus gripal prin consum de furaje contaminate experimental" precum și a activității 4 din faza 3 "Studiul determinantilor de patogenitate, pe tulpinile circulante de virus gripal pentru identificarea și

evaluarea posibilității de extensie a spectrului de gazde și patogenității tulpinilor virusului gripal”, s-a luat în considerare articolul *Virus Adaptation Following Experimental Infection of Chickens with a Domestic Duck Low Pathogenic Avian Influenza Isolate from the 2017 USA H7N9 Outbreak Identifies Polymorphic Mutations in Multiple Gene Segments*, publicat de Chrzastek și col. în publicația *Viruses* în anul 2021. Având ca punct de plecare evoluția subtipurii H7N9 în ferme și gospodării din câteva state din sud-estul Statelor Unite, s-a studiat patogenitatea și transmisibilitatea la găină, a unei tulpini virale izolată de la rață precum și caracterizarea genetică a virusului după inoculare, în vederea identificării eventualelor mutații de la nivelul determinantilor de patogenitate. Păsările utilizate în cadrul infecției experimentale au fost reprezentate de găini din varietatea White Leghorn, care au fost cazate într-un adăpost de nivel 2 înainte de inoculare. În prealabil, păsările au fost testate serologic, pentru a se stabili dacă animalele au fost negative. Pentru inoculare, păsările au fost transferate într-o facilitate cu nivel 3 de biosecuritate. Au fost utilizate 10 păsări în vârstă de trei săptămâni, împărțite în două loturi de câte 5 păsări, dintre care unul a fost considerat de control. Inocularea tulpinii virale s-a efectuat pe cale intranazală. La 24 ore post infecție, au fost introduse și 2 păsări de contact. Păsările au avut acces ad libitum la apă și hrană. Au fost examinat zilnic pentru semne clinice de boală. Tamponare orofaringiene și cloacale au fost prelevate zilnic, în intervalul 1 - 8 zile. Probe de ser au fost prelevate zilnic, până la 14 zile când păsările au fost eutanasiate. Tehnica NGS a fost implementată utilizând kitul Nextera XT DNA Sample preparation Kit și secvențierea s-a realizat pe un echipament MiSeq (de la Illumina). Ansamblarea de novo a genomului s-a efectuat utilizând MIRA assembler, iar calitatea secvențelor, trimmingul etc. au fost efectuate cu ajutorul programelor FastQC, Trim Galore, Quast, Scaffold_builder și BWA-MEM. Analiza single-nucleotide polymorphism (SNIP) s-a efectuat utilizând softul Geneious. În cadrul studiului a fost evaluat comparativ, polimorfismul segmentelor genetice ale genelor care produc proteinele PB2, PB1, PA, HA etc. Pentru fiecare genă s-au luat în considerare schimbările moleculare din anumite locații cum ar fi de exemplu:

- a) pentru gena PB1
 - poziția 678 - determinant al spectrului de gazdă; alături de alte locații determină o creștere marcantă a activității polimerazei și conferă virusului adaptare la mamifere;
 - poziția 695 - codifică situsul de legare al proteinei PB2;
- b) pentru gena PB2
 - poziția 702 - substituții în această poziție amplifică transmiterea virală la om.
- c) pentru gena PA
 - poziția 91 - substituții în această poziție variază activitatea polimerazei în celulele mamiferelor etc.

Plecând de la elementele prezentate în acest articol, precum și în alte surse bibliografice, vom lua în considerare următoarele aspecte, în legătură cu activitatea 1 aferentă fazei 3 a proiectului, astfel:

- se va desfășura în incinta cu nivel 3 de biosecuritate din cadrul Institutului de Diagnostic și Sănătate Animală;
- se vor utiliza 2 loturi de păsări, pentru furajul de tip făinos și furajul de tip granulos;
- numărul de păsări care va fi utilizat va fi stabilit respectându-se principiul obținerii rezultatelor așteptate cu un număr minim de exemplare;
- păsările din fiecare lot vor fi împărțite în două grupuri: grupul de control și grupul de studiu, care va fi hrănit cu furaje contaminate;
- păsările din ambele loturi vor fi păsări SPF certificate, fiind negative pentru anticorpi față de virusul gripei aviare;
- păsările din grupul de studiu vor primi furaje contaminate într-o singură repriză de hrănire, în ziua 0, care va marca debutul experimentului;
- experimentul se va desfășura pe o perioadă de maxim 14 zile, sau până la moartea ultimei păsări din grupul infectat;
- păsările vor fi monitorizate zilnic pentru prezența semnelor clinice;
- zilnic se vor preleva tamponare orofaringiene și cloacale care vor fi testate prin tehnica PCR;
- probele pozitive la tehnica PCR vor fi inoculate pe ouă embrionate în vederea izolării și caracterizării tulpinii virale respective; de asemenea se va încerca izolarea virusului gripei aviare pe liniile celulare VERO și MDCK;
- probele pozitive la izolarea virală vor fi supuse testului de confirmare a patogenității virale prin secvențiere.

Lista documentației studiate în sensul celor rezentare anterior:

1. Afgan și col, 2016. The Galaxy platform for accessible, reproducible and collaborative biomedical analyses: 2016 update
2. Beerens și col., 2020. Emergence and Selection of a Highly Pathogenic Avian Influenza H7N3 Virus
3. Borelli și col., 2020. Fecal Sample Collection Method for Wild Birds-Associated Microbiome Research: Perspectives for Wildlife Studies
4. Chen și col, 2019. Biosafety risk assessment for production of candidate vaccine viruses to protect humans from zoonotic highly pathogenic avian influenza viruses
5. Bussey și col., 2011. PA Residues in the 2009 H1N1 Pandemic Influenza Virus Enhance Avian Influenza Virus Polymerase Activity in Mammalian Cells
6. Chevreux și col., 2004. Using the miraEST Assembler for Reliable and Automated mRNA Transcript Assembly and SNP Detection in Sequenced ESTs.
7. Chrzastek și col., 2017. Use of Sequence-Independent, Single-Primer-Amplification (SISPA) for rapid detection, identification, and characterization of avian RNA viruses

8. Clavijo și col., 2002. Comparison of embryonated chicken eggs with MDCK cell culture for the isolation of swine influenza virus
9. Dadonaite și col., 2019. The structure of the influenza A virus genome.
10. Dee și col., 2022. Evaluating the effect of temperature on viral survival in plant-based feed during storage
11. Desmet și col., 2013. Identification of the N-Terminal Domain of the Influenza Virus PA Responsible for the Suppression of Host Protein Synthesis
12. Dimitrov și col., 2017. A robust and cost-effective approach to sequence and analyze complete genomes of small RNA viruses
13. Doyle și col., 2007. Destruction of H5N1 Avian Influenza Virus in Meat and Poultry Products. Food Research Institute
14. European Food and Safety Authority, 2017. Target list of wild bird species for passive surveillance of H5 HPAI viruses in the EU, based on passive surveillance data from 2005 to 2017
15. European Food Safety Authority (EFSA), Scientific report: Avian influenza overview December 2022 - March 2023. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7917> (accessed in October 2023)
16. Figueroa și col., 2020. Persistence of low and highly pathogenic avian influenza virus in reused poultry litter, effects of litter amendment use, and composting temperatures
17. Gabriel și col., 2005. The viral polymerase mediates adaptation of an avian influenza virus to a mammalian host
18. Gao și col., 2012. The Influenza A Virus PB2, PA, NP, and M Segments Play a Pivotal Role during Genome Packaging
19. Gu și col., 2017. The T160A hemagglutinin substitution affects not only receptor binding property but also transmissibility of H5N1 clade 2.3.4. avian influenza virus in guinea pigs
20. Gurevich și col., 2013. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. Bioinformatics
21. Hoeven și col., 2008. Human HA and polymerase subunit PB2 proteins confer transmission of an avian influenza virus through the air
22. Irwin și col., 2010. Using the Systematic Review Methodology To Evaluate Factors That Influence the Persistence of Influenza Virus in Environmental Matrices
23. Jackwood și col., 2017. The pathogenesis of H7N8 low and highly pathogenic avian influenza viruses from the United States 2016 outbreak in chickens, turkeys and mallards
24. Kearse și col., 2012. Geneious Basic: An integrated and extendable desktop software platform for the organization and analysis of sequence data
25. Le sage și col., 2020. Mapping of Influenza Virus RNA-RNA Interactions Reveals a Flexible Network
26. Lebarbenchon și col., 2010. Persistence of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses in Natural Ecosystems

27. Lee și col., 2017. Highly Pathogenic Avian Influenza A (H7N9) Virus, Tennessee, USA, March 2017
28. Li H., 2013 (preprint). Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM
29. Lombardo și col., 2012. Susceptibility of different cell lines to Avian and Swine Influenza viruses
30. Lopez-Valinas și col., 2023. Vaccination against swine influenza in pigs causes different drift evolutionary patterns upon swine influenza virus experimental infection and reduces the likelihood of genomic reassortments
31. Lu și col., 2003. Survival of avian influenza virus H7N2 in SPF chickens and their environments.
32. Mănz și col., 2016. Multiple Natural Substitutions in Avian Influenza A Virus PB2 Facilitate Efficient Replication in Human Cells
33. Martin și col., 2018. Environmental persistence of influenza H5N1 is driven by temperature and salinity: Insights from a Bayesian meta-analysis
34. Masuda și col., 1999. Substitution of amino acid residue in influenza A virus hemagglutinin affects recognition of sialyl-oligosaccharides containing N-glycolylneuraminic acid
35. Miotto și col., 2008. Identification of human-to-human transmissibility factors in PB2 proteins of influenza A by large-scale mutual information analysis
36. Mo și col., 2023. Prediction of highly pathogenic avian influenza vaccine efficacy in chickens by comparison of in vitro and in vivo data: a meta-analysis and systematic review
37. Monne și col., 2014. Emergence of a Highly Pathogenic Avian Influenza Virus from a Low-Pathogenic Progenitor
38. Munster și col., 2007. Spatial, Temporal, and Species Variation in Prevalence of Influenza A Viruses in Wild Migratory Birds
39. Nakajima și col., 2005. Accumulation of Amino Acid Substitutions Promotes Irreversible Structural Changes in the Hemagglutinin of Human Influenza AH3 Virus during Evolution
40. Nazir și col., 2011. Persistence of Avian Influenza Viruses in Lake Sediment, Duck Feces, and Duck Meat
41. Niederwerder și col., 2019. Infectious dose of African swine fever virus when consumed naturally in liquid or feed
42. Olsen și col., 2006. Global patterns of influenza virus in wild birds
43. Oprisan și col., 2008. Molecular analysis of the first avian influenza H5N1 isolates from fowl in Romania
44. Park și col., 2006. Engineered viral vaccine constructs with dual specificity: Avian influenza and Newcastle disease
45. Poole și col., 2007. Evidence that the C-terminal PB2-binding region of the influenza A virus PB1 protein is a discrete α -helical domain
46. Ramirez și col., 2014. Experimental Infections of Wild Birds with West Nile Virus

47. Scherer și col., 1995. Phosphorus Loading of an Urban Lake by Bird Droppings
48. Schneider și col., 2001. Genetic Diversity in RNA Virus Quasispecies Is Controlled by Host-Virus Interactions
49. Shahan și col., 2022. Evaluation of Feedstuffs as a Potential Carrier of Avian Influenza Virus between Feed Mills and Poultry Farms
50. Shahid și col., 2009. Avian influenza virus (H5N1); effects of physico-chemical factors on its survival
51. Shepard și col., 2014. LABEL: Fast and Accurate Lineage Assignment with Assessment of H5N1 and H9N
52. Shinya și col., 2004. PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice
53. Silva și col., 2013. Combining de novo and reference-guided assembly with scaffold_builder
54. Stallknecht și col., 2009. Tenacity of avian influenza viruses
55. Stephenson și col., 2004. Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic
56. Suderman și col., 2021. Comparative Susceptibility of Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) Derived Cell Lines for Isolation of Swine Origin Influenza A Viruses from Different Clinical Specimens
57. Sugiyama și col., 2009. Structural insight into the essential PB1-PB2 subunit contact of the influenza virus RNA polymerase
58. Sun și col., 2021. Development of an Inactivated H7N9 Subtype Avian Influenza Serological DIVA Vaccine Using the Chimeric HA Epitope Approach
59. Suttie și col., 2018. Detection of Low Pathogenicity Influenza A (H7N3) Virus during Duck Mortality Event, Cambodia, 2017
60. Swayne și col., 2000. Highly pathogenic avian influenza
61. Tada și col., 2011. NP Body Domain and PB2 Contribute to Increased Virulence of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses in Chickens
62. Tong și col., 2012. A distinct lineage of influenza A virus from bats
63. Toro și col., 2016. Inactivation of Avian Influenza Virus in Nonpelleted Chicken Feed
64. Trudeau și col., 2017. Survival of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) in thermally treated feed ingredients and on surfaces
65. United States Department of Agriculture, 2016. 2016 HPAI Preparedness and Defense Plan
66. Verhagen și col., 2021. Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild-Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance
67. Wallensten și col., 2007. Surveillance of Influenza A Virus in Migratory Waterfowl in Northern Europe
68. World Organisation for Animal Health (WOAH), Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, twelfth edition 2023 - Chapter 3.3.4. Avian influenza (including infection with high pathogenicity avian influenza viruses) (version adopted in May 2021). Available at: <https://www.woah.org/en/what-we->

do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/ (accessed in October 2023)

69. Xue și Bloom, 2020. Linking influenza virus evolution within and between human hosts

70. Yamamoto și col., 2017. Survival of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus in Tissues Derived from Experimentally Infected Chickens

71. Youk și col., 2019. Rapid evolution of Mexican H7N3 highly pathogenic avian influenza viruses in poultry

72. Youk și col., 2021. Mutations in PB1, NP, HA, and NA Contribute to Increased Virus Fitness of H5N2 Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Clade 2.3.4.4. in Chickens

73. Zhu și col., 2023. A structural understanding of influenza virus genome replication

Activitate desfășurată de P1 - Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, desfășurată de specialiștii P1, a avut în vedere evaluarea literaturii de specialitate, pentru:

- perioada de remanență a virusului gripei aviare în carcase

Virusul gripei aviare, în special biotipurile înalt patogene care pot provoca infecții sistemice la păsări, pot fi prezente și în produsele provenite de la păsările infectate. Titrurile de infectivitate virală de la aceste produse au demonstrat că pot fi suficiente pentru a induce o infecție la carnivore după ingerarea de carne crudă și carcase. Procesele standardizate de pasteurizare, la fel ca și procesele individuale, inclusiv gătitul de carne de pui și produse din ouă au ca efect inactivarea completă a infectivității virale. Prin urmare, consumul de carne de pui adecvat procesată și gătită este sigur pentru sănătatea umană. Până la această dată nu există nici o legătură între infecțiile la om și consumul de carne de pui. În schimb, riscurile pentru o infecție umană apare ca urmare a contactului cu păsări infectate, vii sau moarte (de ex. prin sacrificare, deplumare, tranșare carne crudă, îndepărtare sau curățare organe). Asemenea riscuri apar în societățile care preferă să consume produse din carne crudă de pui, care de obicei sunt asociate cu consumul familial sau în târgurile de păsări din țările în care IA este endemică. Reducând aceste contacte, de ex. prin închiderea piețelor de păsări vii ajută la minimalizarea riscului de transmitere a virusului IA la oameni. Deși principalul mod de transmitere a IA zoonotică în regiunile infectate endemic este prin transportul păsărilor infectate și produselor acestora, modul specific de transmitere la om este încă slab definit. Instrumentele managementului OneHealth cum ar fi analiza de risc a punctelor critice de control ar trebui să identifice punctele cheie de contact pasăre - om. În cazul producției de carne de pasăre din diverse studii, au fost prezentați algoritmi detaliați de analiză a fluxului de producție al cărnii de pasăre și au fost identificate două puncte critice de control, în plus față de contactul direct cu păsări infectate: sacrificarea și pregătirea carcaselor/cărnii provenite de la păsări infectate.

Lista documentației studiate:

1.T. KUIKEN, R. FOUCHIER, G. RIMMELZWAAN, J. VAN DEN BRAND, D. VAN RIEL, A. OSTERHAUS.

Pigs, poultry, and pandemic influenza: how zoonotic pathogens threaten human health.

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-0204-6_6?utm_source=getftr&utm_medium=getftr&utm_campaign=getftr_pilot

2.M.S. FRANÇA, J.D. BROWN. *Influenza pathobiology and pathogenesis in avian species*

https://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2014_385

3.G.S. FREIDL, A. MEIJER, E. DE BRUIN, M. DE NARDI, O. MUNOZ, I.CAPUA, ET AL. *Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1).*

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.18.20793?crawler=true>

4.B.J. COWLING, L. JIN, E.H. LAU, Q. LIAO, P. WU, H. JIANG, ET AL.

Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361361171X>

5.M.S. BEATO, I. CAPUA. *Transboundary spread of highly pathogenic avian influenza through poultry commodities and wild birds: a review.*

<https://doc.woah.org/dyn/portal/index.xhtml?page=alo&alold=31208>

- rolul furajelor în transmiterea virusului gripei aviare

Deși sursele primare de gripa aviară sunt păsările de apă și păsările migratoare, nu se știe exact cum trece virusul de la păsările sălbatice la păsările comerciale. În diverse studii de cercetare s-au colectat mostre de la fermele în care a fost diagnosticată boala și s-au verificat, de asemenea, containerele de furaje pentru contaminare. S-a descoperit că virusul gripei aviare nu este foarte stabil în furaj și nu persistă bine, deși umiditatea îi poate crește stabilitatea. Tratamentele termice sau cu formaldehida pot inactiva probabil virusul gripei aviare.

Cercetările indică faptul că transmiterea de la pasăre la pasăre și traficul uman încă par să fie principalele modalități prin care virusul gripei aviare se răspândește.

Aceste rezultate indică faptul că biosecuritatea rămâne cea mai bună apărare împotriva gripei aviare. Producătorii mențin o biosecuritate puternică, dar vigilența trebuie să fie în continuare o prioritate.

Lista documentației studiate:

1.AZEEM S, GAUGER P, SATO Y, BAOQING G, WOLC A, CARLSON J, HARMON K, ZHANG J, HOANG H, YUAN J, BHANDARI M, KIM H, GIBSON K, MATIAS-FERREYRA F, YOON KJ.

Environmental Sampling for Avian Influenza Virus Detection in Commercial Layer Facilities

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34427413/>

2. KIRSTY R. SHORT^{AB}, MATHILDE RICHARD^A, JOSANNE H. VERHAGEN^A, DEBBY VAN RIEL^A, EEFJE J.A. SCHRAUWEN^A, JUDITH M.A. VAN DEN BRAND^A, BENJAMIN MÄNZ^A, ROGIER BODEWES^A, SANDER HERFST

One health, multiple challenges: the inter-species transmission of influenza A virus

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771415000026>

3. LIU T 1, ZHU GH 1, ZHANG B 1, SONG T 2, KANG M 2, LU J 1, ZHAO YQ 1, HUANG Z 1, HUANG YL 1, WANG XJ 1, YANG XY 1, MA WJ 1

The effects of closure to live poultry markets on Avian influenza A (H7N9) epidemics in China.

<https://europepmc.org/article/med/29294594>

4. Shahan Azeem 1,2, Yuko Sato 3, Baoqing Guo 3, Anna Wolc 4,5, Hanjun Kim 3, Hai Hoang 1, Mahesh Bhandari 1, Kathleen Mayo 1, Jian Yuan 3, Jihun Yoon 6, Phillip C. Gauger 3 and Kyoung-Jin Yoon Kyoung-Jin Yoon 1,

Evaluation of Feedstuffs as a Potential Carrier of Avian Influenza Virus between Feed Mills and Poultry Farms

<https://www.mdpi.com/2076-0817/11/7/755>

5. DAE-SUNG YOO, BYUNG CHUL CHUN, YOUNJUNG KIM, KWANG-NYEONG LEE & OUN-KYOUNG MOON.

Dynamics of inter-farm transmission of highly pathogenic avian influenza H5N6 integrating vehicle movements and phylogenetic information

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-03284-x>

- **determinanții de patogenitate cu rol în extensia spectrului de gazdă și patogenității tulpinilor virusului gripal**

În afară de replicare, se cunosc puține despre determinanții patogenității virusului gripal. Cu toate acestea, această revizuire a identificat domenii importante, altele decât replicarea, care pot fi susținute de o investigație mai profundă, făcând comparații între tulpinile virulente și atenuate. Trebuie să cunoaștem mecanismele responsabile pentru următoarele:

- (i) atacul inițial asupra suprafețelor mucoase;
- (ii) stimularea mai scăzută a răspunsului inflamator de către unele tulpini;
- (iii) inhibarea funcției fagocitelor;
- (iv) replicarea tulpinilor virulente în tractul respirator;
- (v) răspândirea virusului din tractul respirator la unele animale, în cazuri rare;
- (vi)) susceptibilitatea mai mare a tractului respirator mediu și inferior al nou-născuților;
- (vii) eliberarea pirogenului endogen din fagocite; (ix) leziuni celulare care pot fi legate de literele iii și viii;
- (vii) suprainfecție bacteriană.

Virusurile gripale continuă să fie o amenințare majoră pentru sănătatea globală. Severitatea și rezultatul clinic al bolii gripale sunt determinate atât de factori

virali, cât și de factorii gazdă. Factorii virali au fost de multă vreme obiectul unor cercetări intense și au fost identificați mulți determinanți moleculari. Cu toate acestea, cercetările asupra factorilor gazdă care protejează sau predispun la infecții severe și fatale cu virusul gripal A sunt în urmă.

Lista documentației studiate:

1 D.J. ALEXANDER, W.H. ALLAN, D.G. PARSONS, G. PARSONS

The pathogenicity of four avian influenza viruses for fowls, turkeys and ducks

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528818330807>

2. AHMED ALI ^{A B}, MAHMOUD IBRAHIM ^{A C}, ABDEL FATTAH H. ELADL ^{A D}, YEHIA M. SAIF ^{A B}, CHANG-WON LEE

Enhanced replication of swine influenza viruses in dexamethasone-treated juvenile and layer turkeys

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113512005469>

3. S. LUDWIG, A. HAUSTEIN, E.F. KALETA, C. SCHOLTISSEK

Recent Influenza A (H1N1) Infections of Pigs and Turkeys in Northern Europe

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0042682284713444>

4. QINFANG LIU ^{A 1}, JINGJIAO MA ^{A 1}, ZHENG KOU ^{B 1}, JUAN PU ^A, FUMIN LEI ^C, TIANXI AN LI ^B, [JINHUA LIU](#)

Characterization of a highly pathogenic avian influenza H5N1 clade 2.3.4 virus isolated from a tree sparrow

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170209003487>

5. JUNG-HOON KWON, YUN KYUNG NOH, DONG-HUN LEE ¹, SEONG-SU YUK, TSEREN-OCHIR ERDENE-OCHIR, JIN-YONG NOH, WOO-TACK HONG, JEI-HYUN JEONG, SOL JEONG, GYEONG-BIN GWON, CHANG-SEON SONG, SANG-SOEP NAHM

*Experimental infection with highly pathogenic H5N8 avian influenza viruses in the Mandarin duck (*Aix galericulata*) and domestic pigeon (*Columba livia domestica*)*

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113517302778>

- tehnicile de izolare, cultivare și caracterizare genetică a virusurilor gripale

Virusii gripei A (VAI) provoacă epidemii și pandemii care au ca rezultat o povară financiară considerabilă și pierderi de vieți omenești. Pentru a gestiona epidemiile anuale de VAI și a se pregăti pentru viitoarele pandemii, este nevoie urgentă de o înțelegere îmbunătățită a modului în care VAI-urile apar, transmit, provoacă boli și dobândesc potențialul pandemic. Tehnicile fundamentale esențiale pentru obținerea unor astfel de cunoștințe sunt izolarea VAI și cultura din probe experimentale și de supraveghere. Tehnicile moleculare pentru detectarea virusurilor gripale au devenit o componentă integrală a programelor de supraveghere a oamenilor și animalelor în ultimele două decenii. Evoluția în trecut recent a virusului gripal A de origine porcină (H1N1) și circulația continuă a virusului gripal aviar înalt patogen A (H5N1) subliniază și mai mult necesitatea identificării și subtipizării rapide și precise a virusurilor gripale pentru supraveghere, gestionarea focarelor, diagnosticare și tratament. S-au înregistrat progrese remarcabile în detectarea și caracterizarea moleculară a infecțiilor cu

virusul gripal în probe clinice, de la mamifere, de la păsări domestice și de la păsări sălbatice în ultimii ani. Aplicarea acestor tehnici, inclusiv testul revers transcriptază-PCR, PCR în timp real, micromatrici și alte amplificări bazate pe secvențierea acidului nucleic, au îmbunătățit considerabil capacitatea de supraveghere și caracterizare a virusurilor gripale.

Lista documentației studiate:

1. MONIQUE S FRANÇA 1, JUSTIN D BROWN

Influenza pathobiology and pathogenesis in avian species

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25015786/>

2. DAVID E SWAYNE

Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17494560/>

3. CHANG-WON LEE 1, DAVID L SUAREZ, TERRENCE M TUMPEY, HAAN-WOO SUNG, YONG-KUK KWON, YOUN-JEONG LEE, JUN-GU CHOI, SEONG-JOON JOH, MIN-CHUL KIM, EUN-KYOUNG LEE, JONG-MYUNG PARK, XIUHUA LU, JACQUELINE M KATZ, ERICA SPACKMAN, DAVID E SWAYNE, JAE-HONG KIM

Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15731263/>

4. TERRENCE M TUMPEY 1, DAVID L SUAREZ, LAURA E L PERKINS, DENNIS A SENNE, JAE-GIL LEE, YOUN-JEONG LEE, IN-PIL MO, HAAN-WOO SUNG, DAVID E SWAYNE

Characterization of a highly pathogenic H5N1 avian influenza A virus isolated from duck meat

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021367/>

5. HERBERT BUDKA, SAVA BUNCIC, PIERRE COLIN, JOHN D COLLINS, CHRISTIAN DUCROT, JAMES HOPE, MAC JOHNSTON, GÜNTER KLEIN, HILDE KRUSE, ERNST LÜCKER, SIMONE MAGNINO, RIITTA LIISA MAIJALA, ANTONIO MARTÍNEZ LÓPEZ, CHRISTOPHE NGUYEN-THE, BIRGIT NOERRUNG, SERVÉ NOTERMANS, GEORGE-JOHN E NYCHAS, MAURICE PENZAERT, TERENCE ROBERTS, IVAR VÅGSHOLM, EMMANUEL VANOPDENBOSCH

Scientific Report of the Scientific Panel on Biological Hazards on "Food as a possible source of infection with highly pathogenic avian influenza viruses for humans and other mammals"

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2006.74r>

Activitate desfășurată de P2 - Institutul de Igienă și Sănătate Publică Veterinară

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, desfășurată de specialiștii P2, a avut în vedere evaluarea a cca 158 lucrări științifice din domeniul gripei aviare, pentru:

- perioada de remanență a virusului gripei aviare în carcase

Păsările acvatice sălbatice din genurile Anseriformes și Charadriiformes sunt rezervoare primare ale virusurilor gripei aviare (AIV) și joacă un rol important în

epidemiologia acestui virus (Stallknecht, D. E. și Brown, J. D., 2009. Tenacitatea virusurilor gripei aviare. Pr. Sci. Technol. 28:59-67). AIV se replică în principal în tractul respirator și gastrointestinal al păsărilor și este excretat prin gură, conjunctivă și cloaca păsărilor infectate (Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. 2005. Baza de date privind evoluția gripei aviare și a virusului gripei aviare A (H5N1). http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/pdf/avian_facts.pdf., Swayne, D. E. și Halvorson, D. A., 2003. Gripa, p. 135-179. În Saif Y. M., Barnes H. J., Glisson J. R., Fadly A. M., McDougald L. R. și Swayne D. E. (ed.), Boli ale păsărilor de curte, ediția a 11-a Iowa State University Press, Ames, IA.) Carcasele de la păsările sălbatice care au murit din cauza infecției cu AIV prezintă un pericol de transmitere a virusului la păsările sensibile și la alte animale prin prădarea sau canibalizarea carcaselor infectate (Swayne D. E. 2008. Epidemiologia gripei aviare în sistemele agricole și alte sisteme create de om, p. 59-85. În Swayne D. E. (ed.), Gripa aviară. Blackwell, Ames, IA). Retenția prelungită de AIV infecțios în carnea contaminată la temperaturi scăzute a fost confirmată de detectarea H5N1 în carcasele de rață congelate din Germania (Harder T. C. și colab., 2009. Virusul gripei aviare înalt patogene (H5N1) în carcasele de rață congelate, Germania, 2007. Emerg. Infecta. Dis. 15:272-279) și de izolarea AIV din carnea de rață congelată care a fost importată din China în Coreea și Japonia (Mase M. și colab., 2005. Izolarea unui virus gripal H5N1 genotipic unic din carnea de rață importată în Japonia din China. Virusologie 339:101-109.; Tumpey, T. M. și colab., 2002. Caracterizarea unui virus înalt patogen H5N1 al gripei aviare A izolat din carne de rață. J. Virol. 76:6344-6355.).

Virusul AIV existent în secrețiile respiratorii sau fecale poate fi o sursă de contaminare a suprafeței carcasei în timpul procesului de sacrificare (Thomas C., King D. J. și Swayne D. E. 2008. Inactivarea termică a virusurilor gripei aviare și a bolii Newcastle în carnea de pui. J. Produse alimentare 71:1214-1222).

În alte studii virusul a fost detectat în pieptul de pui sau copane, provenite de la păsări infectate, dar consumul acestor părți anatomice de către alte păsări nu a produs infectarea păsărilor, deci prin consum virusul nu s-a transmis.

Este important să fie cunoscută patogenitatea virusului, prin analize de laborator, apoi utilizarea tulpinii izolate în contaminări artificiale ale carcaselor de păsări, respectiv diferite părți anatomice și de observat remanența virusului.

- rolul furajelor în transmiterea virusului gripei aviare

Rolul potențial vectorial al furajelor pentru răspândirea virusului gripei aviare (AIV) în zonele de evoluție a virusului este esențial pentru cunoșterea modalității de transmitere virală. Într-un studiu efectuat pe probele de furaj care au fost colectate din unitățile comerciale de păsări unde evolua virusul gripei aviare înalt patogenă (H5N2), s-a constatat că furajele par să prezinte un risc scăzut de răspândire a AIV, așa cum au sugerat unii autori (Toro H., van Santen V.L., Breedlove C. Inactivarea virusului gripei aviare în furajele de pui nepelietizate. Aviar Dis. 2016; 60:846-849. doi: 10.1637/11465-070616-ResNote; https://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_dis_spec/poultry/downloads/

hpai_contaminated_feed.pdf). Cu toate acestea, ar trebui instituite măsuri adecvate de biosecuritate pentru depistarea furajelor dintr-o sursă externă și pentru gestionarea siguranței furajelor în exploatație, pentru a reduce la minimum riscul introducerii AIV prin furaje (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9321594/>).

- determinanții de patogenitate cu rol în extensia spectrului de gazdă și patogenității tulpinilor virusului gripal

ARN-polimeraza dependentă de ARN viral, împreună cu nucleoproteina, mediază transcripția și replicarea genomului ARN viral în nucleul celulei infectate; polimeraza virală are rol în reglarea răspunsurilor celulare la infecția virală, iar izoformele *importin-a* au rol în adaptarea și patogenizarea la nivelul gazdei (Gabriel, G., Fodor, E. (2014). *Molecular Determinants of Pathogenicity in the Polymerase Complex*. In: Compans, R., Oldstone, M. (eds) *Influenza Pathogenesis and Control - Volume I. Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol 385. Springer, Cham). Subunitatea PB2 a proteinei ANP32 a gazdei cooptatoare de ARN polimerază a virusului gripal pentru a facilita transcripția și replicarea genomul viral, modelează evoluția IAV-urilor de la specificitatea gazdei la infecția între specii (Zhang M, Liu M, Bai S, Zhao C, Li Z, Xu J and Zhang X, 2021, *Influenza A Virus-Host Specificity: An Ongoing Cross-Talk Between Viral and Host Factors*. *Front. Microbiol.* 12:777885. doi: 10.3389/fmicb.2021.777885).

Introducerea unui segment de genomaviar 8 la mamifere este un eveniment relativ rar, iar dogma alelei B ca fiind deosebit de restrânsă la nivel de specie este înșelătoare, cu implicații în evaluarea potențialului pandemic al virusurilor gripei aviare. (TURNBULL, M. L., WISE, H. M., NICOL, M. Q., SMITH, N., DUNFEE, R. L., BEARD, P. M., ... & DIGARD, P. , 2016. *Role of the B allele of influenza A virus segment 8 in setting mammalian host range and pathogenicity*. *Journal of Virology*, 90(20), 9263-9284). Ambele glicoproteine virale, HA și neuraminidaza, au prezentat variații remarcabile în mobilitatea lor electroforetică chiar și printre virusurile strâns înrudite serologic, iar în virusurile gripei aviare care apar în mod natural, susceptibilitatea hemaglutininei la scindarea proteolitică într-un spectru larg de celule gazdă, este factorul determinant pentru patogenitate. (Bosch, F. X., Orlich, M., Klenk, H. D., & Rott, R. (1979). *The structure of the hemagglutinin, a determinant for the pathogenicity of influenza viruses*. *Virology*, 95(1), 197-207). Gama gazdă a unui virus gripal A este determinat de interacțiunile specifice speciei dintre virus și factorii celulei gazdă. Acestea includ capacitatea de a lega și de a intra în celule, de a replica genomul ARN viral în nucleul celulei gazdă, de a evita factorii de restricție a gazdei și răspunsurile imune înnăscute și de a transmite între indivizi. (Long, J.S., Mistry, B., Haslam, S.M. et al., 2019, *Host and viral determinants of influenza A virus species specificity*. *Nat Rev Microbiol* 17, 67-81. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0115-z>). Condițiile pentru replicarea virală sunt probabil diferite între taxonii gazdă, generând potențial specificitatea de gazdă a ratei de mutație virală și, posibil, între virusurile cu patogenie înaltă și scăzută (HP și LP). S-a investigat dacă ratele de mutație pe an în virusurile gripei

aviare A depind de taxonii gazdă și de patogenitate. S-au dedus ratele de mutație din ratele de substituții sinonime, care se presupune că sunt neutre și, prin urmare, egale cu ratele de mutație, la patru segmente care codifică proteinele virale interne (PB2, PB1, PA, NP). (Gwanghun Kim, Hyun Mu Shin, Hang-Rae Kim, Yuseob Kim, 2022, *Effects of host and pathogenicity on mutation rates in avian influenza A viruses*, *Virus Evolution*, Volume 8, Issue 1, 2022, veac013, <https://doi.org/10.1093/ve/veac013>). S-a constatat o nouă perspectivă asupra mecanismelor care transmit diferența observată în cinetica virală și macrofage între infecțiile HP și LP și stabilește un cadru îmbunătățit de adaptare a modelului pentru a îmbunătăți analiza noilor date privind patogenitatea virală (Li K, McCaw JM, Cao P.. 2023. *Enhanced viral infectivity and reduced interferon production are associated with high pathogenicity for influenza viruses*. *PLoS Comput Biol* 19(2): e1010886). Virusul gripal A are un rezervor vast și variază antigenic. La păsările acvatice sălbatice, infecția este de obicei asimptomatică. Virusul gripei aviare (AIV) poate trece în specii noi și, ocazional, poate dobândi capacitatea de a se transmite de la om la om. (AbuBakar, Umarqayum, Lina Amrani, Farah Ayuni Kamarulzaman, Saiful Anuar Karsani, Pouya Hassandarvish, and Jasmine Elanie Khairat. 2023. *Avian Influenza Virus Tropism in Humans* *Viruses* 15, no. 4: 833).

- tehnicile de izolare, cultivare și caracterizare genetică a virusurilor gripale

Izolarea, cultivarea și caracterizarea tulpinilor vaccinale sunt etape foarte importante în obținerea unor vaccinuri cu valoare imunologică mare. De asemenea, înțelegerea mecanismelor moleculare ale factorilor de virulență virală și a interacțiunilor virus-gazdă este esențială pentru dezvoltarea măsurilor preventive și terapeutice împotriva bolilor gripale. Reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă cantitativă (RT-qPCR) este utilizată frecvent pentru a detecta virusurile gripale A, urmată de izolarea folosind celule MDCK sau ovocultura.

Unii autori din lucrările consultate au sugerat că AIV-urile H9N2 care circulă în păsările de curte au dobândit recent o capacitate îmbunătățită de a se transmite de la păsări la mamifere, inclusiv la oameni (SUN, H., LIN, J., LIU, Z., YU, Y., WU, M., LI, S., ... & LIAO, M., 2019. *Genetic, molecular, and pathogenic characterization of the H9N2 avian influenza viruses currently circulating in South China*. *Viruses*, 11(11), 1040). Virusul gripei aviare (LPAI) cu patogenitate scăzută H9N2 a devenit endemic la păsările de curte la nivel global. În mai multe țări asiatice, vaccinarea împotriva virusului gripei aviare (AIV) H9N2 a fost aprobată pentru a reduce pierderile economice în industria păsărilor de curte. În regiunea asiatică Korea - China - Japonia mai multe lucrări descriu infecții cu H9N2, ceea ce denotă versatilitatea acestei tulpini. (Kye, S.J., Park, M.J., Kim, N.Y., Lee, Y.N., Heo, G.B., Baek, Y.K., Shin, J.I., Lee, M.H. and Lee, Y.J., 2021. *Pathogenicity of H9N2 low pathogenic avian influenza viruses of different lineages isolated from live bird markets tested in three animal models: SPF chickens, Korean native chickens, and ducks*. *Poultry Science*, 100(9), p.101318.) (Yan, W., Cui, H., Engelsma, M., Beerens, N., van Oers, M.M., de Jong, M.C., Li, X., Liu, Q., Yang, J., Teng, Q. and Li, Z., 2022. *Molecular and antigenic characterization of avian*

H9N2 viruses in Southern China. *Microbiology Spectrum*, 10(1), pp. e00822-21.) (Nugroho, C.M.H., Silaen, O.S.M., Kurnia, R.S., Soejoedono, R.D., Poetri, O.N. and Soebandrio, A., 2021. Isolation and molecular characterization of the hemagglutinin gene of H9N2 avian influenza viruses from poultry in Java, Indonesia. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 8(3), p.423)

Celulele MDCK sunt utilizate în mod obișnuit în laboratoare pentru producerea virusului gripal A. În acest studiu, am validat utilizarea vasului de cultură celulară Corning HYPERFlask pentru producerea pe scară largă a virusului gripal A. HYPERFlask vasul este un balon de cultură celulară multistrat cu aproximativ de 10 ori suprafața de creștere celulară a unui balon T-175 standard. Deși concentrația sau titrul viral a fost echivalent atât în vasul HYPERFlask, cât și un balon standard T-175, the HYPERFlask permite o eficiență sporită în extinderea prin utilizarea unui singur vas comparativ cu mai multe baloane. Producția de virusul gripal A în vasul HYPERFlask a permis de asemenea un protocol de pas fără adsorbție. Împreună, aceste rezultate indică faptul că vasul HYPERFlask oferă considerabile beneficii pentru producerea pe scară largă a virusului gripal A. (HIDEO GOTO, *Simplified Large Scale Production of Influenza A Virus Using the Corning® HYPERFlask® Cell Culture Vessel. Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science University of Tokyo, Japan*)

Un virus bi-himeric a demonstrat că produce cantități mult mai mari de HA în ouă; un asemenea tip de virus optimizat care utilizează glicoproteine himerice ar putea fi utilizat ca tulpină de lucru pentru vaccinuri (MEDINA, J., BOUKHEBZA, H., DE SAINT JEAN, A., SODOYER, R., LEGASTELOIS, I., & MOSTE, C., 2015. Optimization of influenza A vaccine virus by reverse genetic using chimeric HA and NA genes with an extended PR8 backbone. *Vaccine*, 33(35), 4221-4227).

Virusurile HPAI Clade 2.3.4.4b H5N1 au provocat 47 de focare în fermele de păsări și au fost, de asemenea, detectate la mai multe păsări sălbatice. Analiza filogenetică a genelor HA și NA a indicat că izolatele coreene H5N1 HPAI au fost strâns legate de virusurile eurasiatice izolate în 2021-2022. Patru genotipuri distincte de virusuri H5N1 HPAI au fost identificate la păsările de curte, iar majoritatea au fost găsite și la păsările sălbatice. (Cha, R.M., Lee, Y.N., Park, M.J., Baek, Y.G., Shin, J.I., Jung, C.H., Sagong, M., Heo, G.B., Kang, Y.M., Lee, K.N. and Lee, Y.J., 2023. Genetic Characterization and Pathogenesis of H5N1 High Pathogenicity Avian Influenza Virus Isolated in South Korea during 2021-2022. *Viruses*, 15(6), p.1403).

Activitate desfășurată de P3 - Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară București

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, desfășurată de specialiștii P3 și având în vedere obiectivul fazei de documentare științifică cu privire la activitățile propuse în proiect s-au studiat surse bibliografie relevante, în care sunt prezentate cunoștințele acumulate în ultimele două decenii în privința circulației tulpinilor de gripa aviară și evoluției lor genetice, cunoscută fiind capacitatea particulară a acestor virusuri de a acumula mutații.

Gripa aviară este o boală virală extrem de contagioasă care afectează mai multe specii de păsări domestice, crescute pentru obținerea de produse destinate consumului uman (găini, curcani, prepelițe, fazani etc.), păsări de agrement și păsări sălbatice. Ocazional, în circumstanțe bine definite, mamiferele, inclusiv oamenii, pot contacta virusul gripal de la păsări.

Există numeroase tulpini de virus gripal aviar, care sunt de obicei clasificate în două grupe în funcție de gravitatea bolii pe care o determină la păsările domestice: tulpini cu patogenitate scăzută (LPAI), care de obicei provoacă manifestări clinice discrete la păsările domestice sau deloc, și tulpini înalt patogene (HPAI), care pot cauza semne clinice severe și o rată a mortalității crescută la păsările domestice.

Virusurile gripale A sunt membri ai familiei Orthomyxoviridae și conțin genom ARN care codifică 10 proteine de bază. Virusurile gripale A sunt caracterizate de obicei prin proteine de suprafață, hemaglutinina (HA) și neuraminidaza (NA), dând naștere la o multitudine de subtipuri diferite desemnate, de exemplu, ca H1N1, H5N6 sau H9N2. Gazda naturală a virusurilor gripale sunt păsările sălbatice de apă dulce și marine, care conțin aproape fiecare subtip cunoscut de virus gripal (cu excepția H17N10 și H18N11 care au fost găsite doar la lilieci).

Deși majoritatea tulpinilor virusului gripei aviare nu infectează oamenii, unele, cum ar fi tulpinile H5N1 și H7N9, au determinat la subiecți umani infecții grave, uneori fatale.

Din 1997, comunitatea internațională a asistat la apariția și răspândirea unei tulpini de virus gripal aviar H5N1 înalt patogen, cu o rată de răspândire fără precedent. A avut consecințe devastatoare pentru păsările domestice, specii de păsări sălbatice și oameni de pe 3 continente. Au fost declarate 240 de cazuri umane cu 141 de decese. Din 1999 până în 2003, măsurile de control al focarelor de gripă aviară doar în Uniunea Europeană au dus la depopularea a 50 de milioane de păsări cu un cost substanțial pentru economia globală. Datorită infecțiilor în curs de desfășurare a oamenilor și animalelor, comunitățile de sănătate publică și veterinarie au recunoscut necesitatea urgentă a unei abordări colaborative și participative continue pentru prevenirea și controlul gripei aviare înalt patogene.

Emergența tulpinilor HPAI, precum H5N1, un virus AI extrem de patogen, a fost semnalată inițial la om în Hong Kong în 1997. Virusul a reapărut apoi în 2003 și 2004 și s-a răspândit din Asia în Europa și Africa provocând câteva sute de cazuri umane și decese, precum și distrugerea a sute de milioane de păsări domestice.

Această formă asiatică de H5N1 a declanșat îngrijorarea oamenilor de știință și a autorităților și a generat lansarea unor programe de supraveghere din cauza potențialului pandemic al unui astfel de virus, în cazul în care apariția unei mutații i-ar conferi proprietatea de transmitere interumană.

Programele de supraveghere a circulației virusurilor AI în populațiile de păsări sălbatice cunoscute ca gazde ale acestor virusuri au evidențiat prezenta/circulația continuă a diferitelor tulpini de virus AI, inclusiv a celor din grupul H5Nx. De la detecția tulpinii HPAI H5N1 Guangdong, China, (clade 2.3.4) în 1996, virusul s-a

răspândit în peste 80 de țări, mai ales pe rutele păsărilor migratoare și ulterior a evoluat, generând sub-clada 2.3.4.4, care include subtipurile H5N2, H5N5 și H5N8, toate izolate de la păsări domestice în China . După 2010, tulpinile aparținând acestei clade 2.3.4.4, au diseminat în Coreea de Sud în 2014 provocând un focar în sever. OMS, la această dată apreciază ca minim riscul îmbolnăvirilor umane cu tulpini aparținând cladei 2.3.4.4

Până în prezent, izolate ale AI H5N8 au fost identificate în America de Nord, Africa, Europa și Rusia și continuă să provoace focare aviare.

În 2014 și 2015, Statele Unite au cunoscut un focar fără precedent cauzat de o tulpină de virus gripal aviar (HPAI) extrem de patogen, H5, al cladei eurasiatice 2.3.4.4. Cazurile inițiale au afectat în principal păsările sălbatice și diferite specii de păsări de curte din sistemul free-range, în timp ce focarele ulterioare au afectat găini și curcani din ferme comerciale. În perioada octombrie 2020 - aprilie 2023 în Europa au fost identificate 6 subtipuri virale AI, care reunesc 73 de genotipuri: această realitate evidențiază accelerarea ratei mutațiilor, ceea ce sugerează creșterea vitezei de achiziție a receptorilor pentru alte specii, inclusiv omul.

Datele epidemiologice actuale confirmă că, în epidemiologia gripei aviare, omul a jucat în egală măsură rolul de gazdă și sursă pentru păsări și suine și pe cel de sursă pentru câine, pisică și mustelide (nurcă). Alte specii mamifere care au suferit infecției cu virusuri ale gripei aviare - lilioci, mamifere marine, ratite - s-au infectat din surse aviare de regulă sălbatice.

În 2016 - 2017 și România a declarat focare de AI cu tulpina H5N8 la păsări sălbatice și la păsări domestice crescute în exploatații gospodărești.

În România, conform procedurilor internaționale, diagnosticul HPAI constă în identificarea tipului hemaglutininei (Hx) și al neuraminidazei (Nx).

Față de rezultatele studiilor anterior menționate, proiectul vine în întâmpinarea acestei nevoi de cunoaștere care să aibă drept scop următoarele :

- monitorizarea evoluției genetice a tulpinilor circulante/izolate la noi în țară, prin investigarea în focare a tuturor speciilor aviare susceptibile, nu numai a celei afectate;
- studierea celorlalți determinanți de patogenitate, precum proteinele interne PB1, PB2 - în mod particular implicate în virulența și capacitate replicativă la mamifere și altele, care au fost deja identificate ca asociate riscului de extensie al spectrului de gazde și patogenității tulpinilor HPAI;
- investigarea speciilor de animale din sau în contact cu focarul.

În prezent, în România, nici o structură publică nu investighează aceste aspecte, riscând să ne confruntăm cu un fenomen epidemiologic pentru care ne lipsesc investigațiile predictive și preventive.

În aceasta faza 1 a Proiectului ADER 10.1.2. - "Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România" s-a dorit studierea literaturii de specialitate disponibile

În baze de date internaționale, în vederea realizării studiului bibliografic privind evoluția genetică a tulpinilor circulante de virus gripal în România, privind determinanții de patogenitate (precum proteinele interne PB1, PB2 și altele) pe tulpinile circulante de virus gripal, privind analiza genetică a tulpinilor de virus gripal izolate în focarele de gripă aviară care au evoluat pe teritoriul României.

În acest sens s-au studiat un număr de 60 lucrări științifice care au avut ca subiect "Gripa aviară H5N8 înalt patogenă", "Strategii de control și combatere pentru apariția tulpinilor înalt patogene de gripă aviară", "PB1, PB2 și rolul lor în patogenitatea tulpinilor de gripă aviară", "infecția oamenilor din și în focar de gripă aviară".

Lucrările studiate s-au încadrat în următoarele categorii Web of Science: agricultură și știința animalelor, științe veterinare, biotehnologii și microbiologie aplicată, microbiologie, virusologie, biochimie și biologie moleculară, ereditate genetică, științe multidisciplinare, metode de cercetare biochimică, biologie, biologie celulară, ecologie, biologie evoluționistă și tehnologia științei alimentelor. Toate articolele studiate au avut ca scop elaborarea unei baze de date cu lucrări științifice relevante pentru tema proiectului, baza de date ce se regăsește pe site-ul web destinat proiectului în cauza.

Bazat pe articolele științifice studiate putem concluziona că, izolatele HPAI A (H5N8) recent apărute arată o tendință evolutivă spre achiziția mai multor determinanți asociați susceptibilității pentru om și, împreună cu aceasta, a potențialului transmisibilității interumane. Se apreciază că este urgentă monitorizarea tulpinilor HPAI A (H5Nx), caracterizarea proteinelor altele decât hemaglutinina și neuraminidaza care fac ținta diagnosticului curent și adaptarea strategiilor de control în concordanță cu evoluția acestora.

De asemenea s-a constatat ca flexibilitate genomică după un singur pasaj indică faptul că tulpinile virusului gripei aviare pot continua să evolueze prin circulație între diferitele specii de galiforme, crescând oportunitatea lor de a se adapta altor specii. (J Virol. 2017 Oct 13;91(21).

Patogenia, transmiterea și dinamica evolutivă intra-gazda a H5N8 eurasiatică inițială și tulpini reasortante ale acesteia au fost supuse unor detaliate investigații asupra particularităților patobiologice dezvoltate în cursul replicării pe diferite gazde, în cursul aceluiași eveniment: secvențierea tulpinilor izolate de la speciile de galiforme studiate a evidențiat numeroase polimorfisme cu frecvență scăzută și 20 de substituții la nivel de consens, la toate speciile de păsări și genele virusului, dar mai frecvent la prepelițele și prepelițele japoneze și la determinanții genetici ai proteinelor interne PB1 și PB2.

Activitate desfășurată de P4 - Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, desfășurată de specialiștii P4, a avut în vedere evaluarea literaturii de specialitate, pentru:

- **perioada de remanență a virusului gripei aviare în carcase**

cuvinte cheie: „avian influenza”, „H1N1”, „HPAI”, „LPAI”, „persistence”, „meat”

În urma verificării conținutului articolelor identificate, au rezultat 6 articole în extenso publicate pe tema perioadei de remanență a virusului gripei aviare în carcase. În plus au fost adăugate în baza de date bibliografică un număr de 21 de articole originale și 2 tip review referitoare la detectarea ARN-ului viral (RT-PCR) și/sau izolarea (oua embrionate, model animal) a virusurilor viabile (HPAI sau LPAI) în diferite țesuturi și organe, carne destinată consumului sau a preparatelor din carne.

Cele mai relevante informații sunt sumarizate în continuare.

Virusul gripei aviare tulpinile înalt patogene (HPAI) sunt mai frecvent implicate în infecțiile sistemice fiind mai frecvent detectate și în musculatura scheletală, dar și tulpinile slab patogene (LPAI) au fost detectate ocazional în carne. De asemenea încărcătura virală este mai mare în cazul HPAI și diferă în funcție de specie fiind mai mare la găina, curcan, prepeliță și mai mică la rață. Perioada de remanență a virusului viabil (infectios) este influențată de mai mulți factori cum ar fi: temperatura (temperatura de refrigerare +4°C a rezultat în cea mai mare perioadă de remanență, dar rezistă de la 30°C până la -20°C perioade variabile de timp), pH (7 > 5), tipul musculaturii (pulpele comparativ cu pieptul), specia (găina, mai puțin la curcan și la rață). Virus viabil a fost detectat și în produse cum ar fi cârnați, deși perioada de remanență pare să fie influențată de salinitate și de alți factori.

- rolul furajelor în transmiterea virusului gripei aviare

cuvinte cheie: "avian influenza virus", „virus survival”, „feed”, „feed ingredients”

În urma verificării conținutului articolelor identificate, au rezultat 14 articole în extenso și 3 linkuri publicate pe tema privind rolul furajelor în transmiterea virusului gripei aviare.

Articolele studiate au investigat furajele contaminate ca potențial purtător al virusului gripei aviare. Unele furaje colectate de la unitățile comerciale pozitive pentru HPAI au fost testate pozitiv pentru virusul gripei aviare. Chiar și în furajele în care virusul LPAI a fost adăugat experimental, a fost observată o descompunere semnificativă a ARN-ului viral în timp (evaluata prin PCR), atunci când furajele au fost menținute la 37°C. Izolarea pe furaje PCR pozitive nu a produs nici un virus viabil. Aceste observații sugerează că stabilitatea virusului gripei aviare în furaje nu este optimă, fie din cauza prezenței substanțelor inhibitoare, fie din cauza conținutului scăzut de umiditate al furajului peletat.

- determinanții de patogenitate cu rol în extensia spectrului de gazdă și patogenității tulpinilor virusului gripal

cuvinte cheie: "avian influenza virus", „determinants”, „factors”, „pathogenicity”, „host range extension”

În urma verificării conținutului articolelor analizate, au rezultate 10 articole de cercetare pe tema determinanți de mediu și demografic, respectiv factori genetici, biologici și climatici a virusul gripei aviare (AIV). De asemenea, s-au identificat 7 articole tip review, 2 rapoarte EFSA și 3 rezumate de teze de doctorat referitor la determinanți ai patogenității a diferitelor tulpini ale AIV.

Cele mai relevante informații se referă la determinanți moleculari ai patogenității AIV, cum ar fi: hemaglutinina (HA), Neuraminidaza (NA), Proteina nestructurală 1 (NS1). Apariția tulpinilor de AIV cu patogenitate ridicată din tulpinile de AIV cu patogenitate scăzută, se datorează introducerii aminoacizilor la locul de clivaj a HA, care are loc probabil prin recombinare, inserție sau mutații, în funcție de tulpina AIV. Impactul HACS (situs de clivaj HA polibazic) asupra virulenței virusurilor H5 și H7 diferă între speciile și rasele de păsări. De exemplu, inserarea unui HACS polibazic într-o tulpina AIV (H7N7) cu patogenitate scăzută crește virulența la pui și într-o măsură mai mică la curcani, în timp ce la rațe virusul a rămas avirulent.

NS1 afectează mai mult răspunsurile imune inițiale ale gazdei și joacă un rol important în inhibarea răspunsului antiviral mediat de IFN de tip I și este implicat în evaziunea sistemului imunitar înăscut. S-a descris faptul că mutațiile din diferite regiuni ale NS1 joacă un rol important în patogenitatea virusului la păsări. De asemenea, mutațiile din segmentele polimerazei joacă un rol major în adaptarea AIV la gazdele mamifere. Dintre determinanți genetici s-au studiat genele stimulate de interferon (ISG) și receptorii de tip RIG-I. Proteinele codificate de gene din familia BTLN, proteine implicate în apoptoză au fost, de asemenea, asociate cu diferențe în răspunsul la gripa aviară foarte patogenă. De asemenea, au fost studiați și alți factori potențiali, cum ar fi: factorii climatici (temperatura, umiditatea relativă și viteza vântului), fitnessul biologic in vitro și patogenitatea la unele specii de rațe domestice. Studiile de laborator indică temperatura apei ca un factor determinant al persistenței virale din mediu.

- tehnicile de obtinere a unor produse de tip imunoprofilactic (vaccinuri) utilizabile în controlul gripei aviare

cuvinte cheie: "avian influenza virus", „vaccination”

A fost cercetată baza de date PubMed pentru perioada 2018-2023. Au fost identificate 215 titluri bibliografice. La ora actuală vaccinurile comerciale sau experimentale pentru gripă aviară sunt vaccinuri inactivate care conțin virusul inactivat sau virionul divizat, vaccinuri subunitare, vaccinuri vii atenuate, vaccinuri recombinante cu vectori virali care exprimă proteinele HA sau NA (fowlpox, the herpesvirus of turkeys (HVT), Newcastle disease virus, alphavirus (particule ARN) și vaccinuri experimentale ARN mesager. În ultimii ani de zile sau realizat cercetări pentru dezvoltarea unor vaccinuri care să acționeze la nivelul mucoaselor, care să mimeze infecția naturală și să stimuleze răspunsul imun celular.

- tehnicile de izolare, cultivare și caracterizare genetică a virusurilor gripale

cuvinte cheie: „avian influenza virus”, „isolation”, „genetic characterization”. A fost utilizată baza de date PubMed pentru perioada 2021-2023.

Au fost identificate 150 titluri bibliografice. Cele mai recente referințe bibliografice descriu utilizarea de protocoale de izolare și caracterizare a tulpinilor virale responsabile de focare de boală la diferite specii de pasări domestice și sălbatice, precum și de la mamifere și om. Date fiind relațiile epidemiologice

complexe, precum și diversitatea tulpinilor virale (recunoscute pentru rata mare de mutații și reasortare genetică frecventă), toate protocoale de izolare și caracterizare sunt standardizate și includ mai multe tehnici de biologie moleculară care vizează - detecția genomului viral (RT-rtPCR reverse transcription real time PCR), a determinantilor genetici pentru factori de patogenitate (HA, NA, NS1), mecanismul de generare și dinamica mutațiilor și a recombinărilor pentru tulpinile HP și LP (creșterea patogenității tulpinilor LP și infectivitatea către mamifere domestice și sălbatice). Marea majoritate a studiilor prezintă rezultate obținute prin tehnici de secvențiere și analiză filogenetică. Aceste metode asigură nu doar caracterizarea genetică avansată, ci și monitorizarea/supravegherea tulpinilor virale din punct de vedere geografic, temporal și al potențialului patogenic la specii de păsări, mamifere și om.

Ca și observație, în baza etiologiei virale, pentru diagnosticarea infecției cu virusul AI se descriu și tehnicile convenționale care includ: HA + IHA, izolarea virusului pe ouă embrionate, caracterizarea serologică a izolatelor virale (pentru stabilirea tipului H și N) și teste in vivo pentru determinarea patogenității. Dezavantajul unor astfel de protocoale se referă nu doar la calitatea rezultatelor, dar și la perioada de timp necesară pentru obținerea lor. Dacă inițial au fost dezvoltate teste de detectare rapidă a antigenului bazate pe imunocromatografie cu flux lateral (Rapid antigen detection assays based on lateral flow immunochromatography), în prezent protocoalele standardizate se bazează pe tehnici de RT-qPCR care se aplică pentru detectarea generică AIV, subtiparea și patotiparea în cazul în care acestea din urmă vizează site-ul de clivaj HA. De asemenea, laboratoarele de referință au dezvoltat și upgradat metoda Riems Influenza A Typing Array (RITA) care permite asamblarea mai multor RT-qPCR specifice subtipului într-o matrice PCR de joasă densitate și detectarea ARN-ului virusului AI la nivel de subtip în probele clinice, oferind un RT-qPCR duplex specific genei M generic, controlat intern și alte 31 de RT-qPCR monoplex bazate pe TaqMan® pentru a diferenția 14 subtipuri HA și 9 NA. Probele sunt în general reprezentate de cadavre de păsări, tampoane cu secreții traheale, fecale, probe prelevate din mediu (apă).

În relație cu caracterul oficial al IA la nivel EU și mondial, protocoale de lucru sunt standardizate atât pentru metodele convenționale, precum și pentru cele avansate, iar manualul WOAHP descrie punctual tehnicile de identificare și caracterizare ale tulpinilor virale ([https://www.woah.org/fileadmin/ Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/2.03.04_AI.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/2.03.04_AI.pdf)).

Activitate desfășurată de P5 - Universitatea pentru Științele Vieții "Ion Ionescu de la Brad" din Iași

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, desfășurată de specialiștii P5, a avut în vedere evaluarea literaturii de specialitate în contextul în care de la începutul anului 2023 numărul cazurilor de gripă aviară a înregistrat o creștere explozivă, boala răspândindu-se în tot mai multe colțuri ale globului. Până în prezent, a fost afectată o varietate însemnată de păsări sălbatice, care au

transmis virusul mai departe la cele domestice și chiar la unele specii de mamifere.

În ultimii doi ani, virusul gripei aviare a determinat mai multe focare de boală în mai multe țări europene, atât în rândul păsărilor domestice, cât și a celor sălbatice, reprezentate de: Polonia - 32, Franța - 27, Cehia - 11, Germania - 7 (domestice), iar cazuri la păsările sălbatice: Germania - 40, Austria - 33, Belgia - 20. Acest lucru a dus la o intensificare a supravegherii și monitorizării păsărilor domestice și a celor sălbatice care reprezintă, conform studiilor de specialitate, sursa naturală a virusului gripal aviar.

În România, toate păsările sunt supuse unui program național anual de supraveghere pentru gripa aviară, pentru a asigura introducerea pe piață doar a produselor și subproduselor obținute de la păsările sănătoase.

În octombrie 2005, virusul H5N1 a ajuns și în România, fiind identificat la păsări din localitatea Ceamurlia de Jos, județul Tulcea. România este prima țară europeană unde prezența acestui virus a fost confirmată în mod oficial. Ultima raportare de gripă aviară în România a avut loc pe 17 ianuarie, la o fermă de curcani, cu un efectiv de 65.626 de capete, din localitatea Codlea, județul Brașov.

Prima raportare de gripă aviară la om a fost înregistrată în anul 1997 în Hong Kong, când tulpina de tip H5N1 a cauzat boli respiratorii acute la 18 persoane, dintre care 6 au decedat.

Această infecție la oameni a coincis cu epidemia de gripă aviară, cauzată de aceeași tulpină, la păsările domestice din Hong Kong. Cercetările ulterioare au stabilit faptul că, sursa infectării oamenilor a fost contactul direct cu păsările bolnave. Ulterior, studiile moleculare întreprinse au demonstrat faptul că, virusul a trecut direct de la păsări la oameni.

Cea mai nouă tulpină - subtipul H5N1 2.3.4.4b - a apărut în 2020 și s-a răspândit în multe părți din Africa, Asia și Europa, precum și în America de Nord și de Sud, provocând un număr fără precedent de decese în rândul păsărilor sălbatice și domestice.

Întrucât virusurile gripale suferă schimbări genetice frecvente, este necesară o monitorizare permanentă a situației gripei la nivel global și ajustări continue privind tulpinile vaccinale.

Gripa aviară este o boală infecto-contagioasă, produsă de un virus din familia *Orthomyxoviridae*, genul *Alphainfluenzavirus* (virusul gripal A) (Comitetul Internațional pentru Taxonomia Virusurilor - ICTV, 2023). Virusurile gripale A sunt singurele ortomixovirusuri despre care se știe că afectează în mod natural păsările (Swayne & Sims, 2020). Doar aplicarea vaccinării în efectivele de păsări nu este suficientă și nu reprezintă o soluție unică pentru controlul gripei aviare, dacă eradicarea este rezultatul dorit. Fără aplicarea unor sisteme de monitorizare, biosecuritate strictă și depopulare totală în cazul confirmării infecției, această patologie va deveni endemică în rândul populațiilor de păsări vaccinate. Circulația pe termen lung a virusului într-o populație vaccinată poate avea ca rezultat

modificări atât antigenice, cât și genetice, așa cum s-a întâmplat cu virusurile gripale H5Nx (Gs/GD), H7N3, H7N9 și H9N2 în Mexic și în diferite țări din Orientul Mijlociu și Asia (Swayne & Sims, 2020).

În raportul de față a fost realizat un studiu privind vaccinurile utilizate în prezent, respectiv eficiența utilizării vaccinării în rândul populațiilor de păsări (FAO, 2016; Swayne & Sims, 2020). Hemaglutinina este proteina virală primară a virusului gripal A care declanșează un răspuns imun protector, fiind utilizată în vaccinurile aprobate oficial pentru păsări, iar această imunitate este specifică subtipului hemaglutininei.

Până în prezent, majoritatea vaccinurilor antigripale A dezvoltate, utilizate la păsări au fost inactivate, preparate din lichidul alantoidian infecțios al ouălor embrionate de pui, inactivate cu beta-propiolactonă sau formol și emulsionate cu adjuvanți de ulei mineral. Din cauza potențialului de reasortare care duce la creșterea virulenței, nu sunt recomandate vaccinurile gripale convenționale vii împotriva oricărui subtip.

Cu toate acestea, biotehnologia deține un potențial mare de a genera vaccinuri vii cu virusul gripal aviar cu segmente genetice modificate care reduc riscul de reasortare, limitează replicarea și elimină aspectele negative ale vaccinurilor vii cu virus gripal A (Song și colab., 2007).

Existența unui număr mare de subtipuri de hemaglutinină (H1-16), împreună cu variația cunoscută a diferitelor tulpini într-un subtip, ridică probleme serioase la selectarea tulpinilor pentru a produce vaccinuri inactivate antigripale A. În plus, unele izolate nu cresc la un titru suficient de mare pentru a produce vaccinuri suficient de puternice fără o pre-concentrare costisitoare.

În timp ce unele strategii de vaccinare folosesc vaccinuri autogene cum ar fi vaccinuri preparate din izolate implicate în mod specific într-o epizootie, altele se bazează pe vaccinuri preparate din virusuri din tulpini de semințe cu caracter biologic, complet aprobate, care posedă același subtip de hemaglutinină ca virusul de câmp și capabile să producă concentrații mari de antigen.

Din punct de vedere istoric, vaccinurile inactivate pentru controlul LPAI și HPAI au folosit virusuri LPAI cu un subtip de hemaglutinină din focare ca și tulpină de bază, dar odată cu dezvoltarea rezistenței în teren asociată cu utilizarea prelungită a vaccinului, majoritatea tulpinilor de bază din vaccinurile inactivate sunt acum virusuri derivate genetic, cu hemaglutinină uneori neuraminidaza asemănătoare din punct de vedere antigenic cu virusurile de câmp circulante. Utilizarea virusurilor HPAI ca și tulpini de bază pentru vaccinurile inactivate este puternic descurajată din cauza problemelor de biosecuritate.

Începând cu anii 1970 în SUA, vaccinurile antigripale A inactivate au fost utilizate în principal la curcani împotriva virusurilor LPAI în cadrul programelor de vaccinare de urgență, dar începând cu anii 2000, majoritatea vaccinurilor au fost împotriva virusurilor gripale A H1 și H3 utilizate în cadrul unui program de vaccinare preventivă de rutină în SUA la curcanii reproducători (Swayne et al., 2020).

De la începutul anilor 1990, vaccinarea împotriva virusului H9N2 LPAI a fost utilizată pe scară largă în Asia și Orientul Mijlociu folosind miliarde de doze de vaccin inactivat (Swayne & Sims, 2020). Vaccinarea împotriva HPAI a fost utilizată pentru prima dată în Mexic în timpul focarelor de H5N2 din 1994-1995 (Villarreal, 2007) și în Pakistan (Naeem, 1998) în timpul focarele de H7N3 din 1995.

Începând cu focarele HPAI din linia H5N1 găscă/Guangdong (Gs/GD) în Hong Kong în 2002 (Sims, 2003), a fost adoptată o politică de vaccinare folosind tulpini de bază de vaccin H5N2 LPAI și înlocuit ulterior cu tulpini de bează de vaccin genetic invers H5Nx, pe măsură ce virusul de câmp s-a răspândit și în afara Chinei. Între anii 2002 și 2010, 113 miliarde de doze de vaccin au fost folosite pentru a controla HPAI, 95% fiind vaccinuri inactivate și 5% recombinante, aceleași procente continuând și în prezent (Swayne et al., 2011; Swayne & Sims, 2020).

Pe măsură ce HPAI din linia H5Nx Gs/GD s-a răspândit la nivel global, alte țări au implementat programe de vaccinare de urgență și/sau preventivă pentru controlul HPAI. În mod similar, vaccinarea preventivă împotriva H5N1 HPAI a fost permisă pentru păsările de curte și gospodării și păsările din grădina zoologică în mai multe țări ale Uniunii Europene în anii 2000.

Vaccinuri vii recombinante cu vector de virus cu inserții de genă a hemaglutininei virusului gripal A H5 au fost aprobate și utilizate în câteva țări din 1997, mai ales la găini, și include virusul variolei aviare recombinat (rFPV), virusul recombinant al bolii de Newcastle (rNDV) și vaccinurile recombinante de curcan cu herpesvirus (rHVT). Din anul 2015, vaccinurile cu particule de ARN H5 pe bază de hemaglutinină, baculovirus exprimat H5 și ADN H5, nereplicabile, au fost aprobate pentru păsări de curte, dar au avut o utilizare limitată (Swayne & Sims, 2020).

Cercetările au arătat faptul că, pentru HPAI și LPAI, vaccinurile puternice și administrate corect cresc rezistența la infecții sau le previn, protejează împotriva semnelor clinice și a mortalității, previn scăderea producției de ouă, reduc eliminarea virusului din tractul respirator și intestinal, protejează de diferite virusuri de câmp din același subtip de hemaglutinină, reduce excreția și astfel previne transmiterea prin contact a virusului (Capua și colab., 2004; Swayne & Sims, 2020).

Deși, în studiile experimentale de vaccinare, virusul este încă capabil să infecteze și să se reproducă la păsările SPF vaccinate clinic sănătoase atunci când sunt expuse la doze mari, cantitățile eliminate pot să fie insuficiente pentru transmiterea ulterioară a virusului (Van der Goot și colab., 2005). Întrucât majoritatea studiilor de evaluare a vaccinurilor au fost efectuate la găini și curcani, o atenție deosebită trebuie acordată în extrapolarea rezultatelor obținute la alte specii de păsări. Majoritatea reglementărilor naționale de control HPAI și LPAI își rezervă dreptul de a utiliza vaccinuri în situații de urgență.

Vaccinurile vii recombinante pentru virusurile gripale A au fost produse prin inserarea genei care codifică hemaglutinina virusului gripal A într-un vector de virus viu non-gripal pentru a imuniza păsările de curte împotriva gripei A (Swayne & Sims, 2020). Vaccinurile vii recombinante au mai multe avantaje față de cele

inactivate: 1) induc imunitatea la nivelul mucoasei, umorală și celulară; 2) pot fi administrate în masă *in ovo* sau la păsările de 1 zi în incubatorul biosecurizat pentru a induce o protecție timpurie; și 3) permit diferențierea serologică ușoară a păsărilor vaccinate infectate de cele neinfectate deoarece nu induc producerea de anticorpi împotriva nucleoproteinei sau antigenelor matriceale care sunt comune tuturor virusurilor gripale A (adică diferențierea animalelor infectate de cele vaccinate).

Cu toate acestea, vaccinurile vii recombinante au limitări prin faptul că, pot avea replicarea redusă și, prin urmare, nu induc imunitate protectoare sau doar parțială la păsările care au fost expuse în teren (Bertran și colab., 2018; Swayne & Sims, 2020).

Datorită inducerii unei imunități mai vaste la nivelul mucoaselor, umoral și celular, vaccinurile vii recombinante cu vectori au avut o durată de utilizare mai lungă în teren înainte de apariția virusurilor de câmp care sunt rezistente la tulpinile de vaccin, în comparație cu vaccinurile inactivate care produc în principal o imunitate umorală puternică.

Activitate desfășurată de P6 - Universitatea de Științele Vieții "Regele Mihai I" din Timișoara

Activitatea de documentare aferentă fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2, desfășurată de specialiștii P6, s-a soldat cu următoarele rezultate:

În ultimii ani au fost detectate peste 2500 de tulpini de virus înalt patogene (HPAI) în țările Uniunii Europene și în Marea Britanie, la păsări domestice, dar și la păsări sălbatice sau păsări în captivitate. Cele mai multe focare au fost declarate în Franța unde au fost identificate două cluster spatio-temporale până în luna octombrie 2021, urmată de Italia, Ungaria și Polonia. Pierderile înregistrate în aceste țări au fost imense, mai mult de 17,5 milioane de păsări fiind sacrificate, iar cadavrele lor distruse.

Majoritatea tulpinilor virale detectate la păsări sălbatice au fost izolate în vestul și câteva țări din nordul Europei. Apartenența acestor tulpini la tipul A de virus gripal aviar și subtipul H5 indică un risc crescut de transmitere la păsările domestice din exploatații comerciale. Persistența și continua circulație a tulpinilor virale înalt patogene la păsările sălbatice migratoare este o continuă situație de risc pentru exploatațiile comerciale în viitor.

Epidemiile care au evoluat până în prezent la noi în țară (2005, 2016-2017, 2021 și 2022) au afectat exploatații comerciale din toată țara, producând pierderi considerabile. La fel ca și în alte țări, și în România, nerespectarea măsurilor de biosecuritate în ferme, comerțul cu păsări provenite din zonele în care evolua gripa aviară, au fost principalele cauze și surse de infecție.

Acest lucru necesită rapiditate în implementarea unor strategii adecvate și durabile de atenuare a HPAI, cum ar fi biosecuritatea adecvată, elaborarea de măsuri, planuri de supraveghere și măsuri de depistare timpurie în diferitele sisteme de producție a păsărilor.

Virusurile influența A au nucleoproteine înrudite antigenic și proteine matriceale înrudite antigenic, dar sunt clasificate în subtipurii în funcție de caracterele antigenice ale glicoproteinelor de suprafață, hemaglutinină (HA) și neuraminidază (NA). Până în prezent au fost identificate șaisprezece subtipurii de HA (H1H16) și nouă subtipurii de NA (N1-N9). Fiecare virus influența A conține un antigen HA și un antigen NA, aparent combinate în toate modurile posibile.

Virusurile gripei aviare A se împart în două grupe, în funcție de capacitatea lor de a provoca boala la păsările de curte sensibile: 5(a) virusurile gripei aviare înalt patogene (HPAI), care provoacă o boală extrem de gravă caracterizată printr-o infecție generalizată a păsărilor de curte contaminate și o mortalitate foarte ridicată (putând merge până la 100%) în cadrul efectivului; (b) virusurile gripei aviare slab patogene (LPAI), care provoacă la păsările de curte o afecțiune benignă, în principal respiratorie, exceptând cazurile în care este exacerbată de alte infecții intercurente sau de alți factori.

Păsările sălbatice, în special păsările de apă migratoare, joacă un rol foarte important în calitate de rezervor de virus a gripal aviar tip A. Introducerea inițială a virusului I.A. în exploatațiile avicole rezultă cel mai probabil dintr-un contact direct sau indirect cu păsări sălbatice.

E posibil ca virusurile LPAI introduse de un rezervor sălbatic să poată circula la păsările domestice fără să fie detectate, dat fiind faptul că semnele clinice sunt adesea discrete, chiar absente.

Odată introduse la păsările de curte, tulpinile de virus LPAI aparținând subtipurilor H5 și H7 pot suferi mutații transformându-se în tulpini HPAI. Până în prezent s-a stabilit că doar virusurile din subtipurile H5 și H7 provoacă HPAI. Deși se pare că la transformarea virusului LPAI în virus HPAI intervin mai multe mecanisme, factorii care stau la originea acestui mecanism sunt necunoscuți. În anumite cazuri, mutația poate să se realizeze rapid, la situsul inițial, după transmiterea prin păsări sălbatice, în timp ce în alte cazuri virusul LPAI a circulat la păsările de curte timp de câteva luni înainte de a suferi mutații.

Prin urmare, este imposibil să se prevadă dacă și când va surveni o astfel de mutație. Cu toate acestea, se poate presupune că riscul de mutație la virusul HPAI este cu atât mai mare cu cât circulația virusului HPAI la păsările de curte este mai mare.

Perioada de incubație variază în funcție de tulpina virală și de gazdă. În general, se citează o perioadă de incubatie de cinci - șase zile; cu toate acestea, limita pentru păsări variază de la câteva ore până la aproximativ șapte zile.

Lista speciilor de păsări domestice și sălbatice de la care au fost izolate diverse VGA este foarte lungă. De asemenea este lungă și lista mutantelor sau subtipurilor de VGA care au fost izolate de la diverse specii de păsări. Virusuri gripale aviare pot fi izolate din focare active de gripă aviară, de mai mare sau mai mică gravitate, dar și de la păsări cu forme discrete de boală sau chiar aparent sănătoase clinic. În primul caz vorbim de epidemii și de focare de gripă aviară (GA), în al doilea caz vorbim doar de infecții cu virusuri gripale (IVG).

Dintre păsările domestice, GA a fost semnalată cel mai frecvent la curcă, rață, găscă, potârniche, fazani, găină și diverse psitacide. Între numeroasele specii de păsări sălbatice de la care au fost izolate VGA, trebuie menționate în primul rând păsările acvatice, păsările care populează țărmurile (pescăruși, rândunele de mare) păsările migratoare, în special palmipele.

Unele animale marine, ca foca, morsa, balena și delfinul pot face boala clinic cu virusuri aviare.

Transmiterea cu ușurință a gripei ca și a infecțiilor gripale asimptomatice, se face de regulă în cadrul aceleiași specii. Cu alte cuvinte, atunci când este vorba de o epidemie activă de gripă, sursa de infecție pentru păsări o reprezintă tot păsările, iar sursa de infecție pentru om o reprezintă tot omul.

Chiar și în cadrul păsărilor, gripa bobocilor de rață se transmite cu prioritate tot la rațe iar virusul din focarele de gripă de la curci difuzează cu mai mare ușurință tot la curci.

Sursele de infecție primare sunt reprezentate de păsările bolnave, de cele trecute prin boală ca și de cele cu infecții asimptomatice, care rămân purtătoare și eliminatoare de virus prin secrețiile oculo-nazale și prin fecale, timp de până la 30 zile. Ouăle se pot contamina în oviduct sau în cloacă.

Cu cât contactul dintre păsările eliminatoare și cele receptive este mai strâns, cu atât mai ușor se poate transmite infecția direct, pe cale respiratorie sau digestivă. Transmiterea indirectă, prin intermediul mediului contaminat de păsările eliminatoare (aerul, apa, furajele etc.) este mai puțin eficientă decât transmiterea directă.

Porțile obișnuite de pătrundere a virusului în organism sunt reprezentate de mucoasele respiratorie, conjunctivală și mai puțin de mucoasa digestivă.

Dinamica epidemică a GA variază foarte mult în funcție de caracteristicile tulpinii infectante și de receptivitatea speciilor infectate.

În decursul timpului au fost descrise epidemii foarte grave, cu morbiditate și mortalitate de peste 75%, epidemii cu morbiditate și mortalitate moderate, ca și focare endemice, cu morbiditate scăzută și cu mortalitate foarte scăzută, aproape nulă, ultimele având o importanță mare din punct de vedere al sănătății publice, având în vedere riscul de transformare genică în tulpini patogene pentru om, pe care îl incumbă.

Pentru marea pandemie umană din 1957-1958, cât și pentru cea din 1968, analiza genetică retrospectivă a virusurilor a sugerat ca sursă probabilă a genelor H, N și PB1 tulpini parentale aviare, în timp ce originea pandemiei din 1977 a rămas necunoscută. Odată ce virusul patogen pentru om a fost constituit printr-unul din mecanismele genetice menționate, difuzarea bolii se face intraspecific, om-om. Epidemiile umane cu VG de tip A apărute prin antigenic drift revin la intervale de 1-3 ani, pe câtă vreme pandemiile sunt imprevizibile, apar ca urmare a infecției cu un nou subtip, constituit prin „antigenic shift” și se succed la intervale de 10-40 ani.

În cazul păsărilor s-a dovedit că tulpinile virusului gripei aviare se pot menține multă vreme într-o populație de păsări sălbatice, în special a celor migratoare sau acvatice, de la care pot trece, din când în când, dar nu frecvent, la animalele domestice.

De asemenea, a fost dovedită circulația virusurilor gripale, în ambele sensuri, între păsările sălbatice (în special palmipedele) sau domestice (în special curcile și fazanii) pe de o parte și diverse specii de mamifere, cum este porcul, nurca, foca, delfinul, omul și probabil și alte specii, pe de altă parte, dar transmiterea VGA de la mamifere la păsări a fost mult mai rar raportată decât transmiterea de la păsări la mamifere.

Transmiterea orizontală a infecției, prin contact direct sau prin intermediul mediilor contaminate se pare că sunt singurele posibile. Transmiterea verticală în condiții naturale nu a putut fi confirmată deși VGA a putut fi izolat de pe coaja ouălor (nu și din vitelus sau albuș), ca agent de contaminare survenită ulterior, în timpul păstrării ouălor într-un mediu contaminat.

Primele focare de gripă aviară produse de tulpini înalt patogene au fost declarate în Europa în a doua jumătate a anului 2016. Subtipul H5N8 aparținând tulpinilor înalt patogene a fost pentru prima dată detectat în 27 oct 2016 la o pasăre sălbatică (Lebăda mută) găsită moartă pe lacul Fehér-Csongrád, Ungaria.

Ulterior a fost identificat în mai mult de 22 state europene: Germania, Croatia, Austria, Danemarca, Olanda, Suedia, Finlanda, România, Franța, Bulgaria, Grecia, Marea Britanie, Cehia, Slovacia, Slovenia, Italia, Irlanda, Spania, Portugalia, Polonia, Belgia și Lituania. Virusul a fost izolat de la lebede, specii diferite de rațe sălbatice și păsări de pradă.

În 17 state membre ale UE (Ungaria, Germania, Croatia, Austria, Danemarca, Olanda, Suedia, Finlanda, România, Franța, Bulgaria, Grecia, Marea Britanie, Cehia, Slovacia, Italia, Irlanda, Spania și Polonia) virusul a fost detectat în ferme de păsări.

Pe lângă subtipul H5N8 au mai fost detectate două subtipuri, H5N5 și H5N6. Toate cele trei subtipuri sunt specifice păsărilor și nu au nici o afinitate pentru oameni. Conform datelor furnizate de Laboratorul de referință pentru gripa aviară a UE (EURL) tulpinile aparținând subtipului H5N6 au fost diferite de tulpinile izolate în Asia de Est asociate cu cazuri de gripă umană și aviară.

În 2017 au fost înregistrate 43 de focare, dar numărul de păsări afectate a fost relativ mic, 1725 de păsări afectate, atât păsări domestice cât și sălbatice. În 2020 (41.725 cazuri) și 2021 (179.636 cazuri), cele mai multe focare fiind declarate în exploatații comerciale.

În 2018 și 2019 nu au mai fost declarate focare noi de gripă aviară produse de tulpini înalt patogene.

În schimb, în 14 ianuarie 2020 a fost declarat un focar primar de gripă aviară înalt patogenă la o fermă de găini ouătoare (41461 păsări) din localitatea Seini, jud. Maramureș produs de subtipul H5N8. În 17 ianuarie 2020 a fost confirmat un focar secundar de gripă aviară la o altă fermă de găini ouătoare, aflată în vecinătatea

fermei în care s-a diagnosticat inițial gripa aviară în 14 ianuarie. Ancheta epidemiologică efectuată a condus la concluzia că principala sursă de infecție a fost reprezentată de mijloacele de transport al dejecțiilor care erau folosite în amândouă fermele. Din cele 41461 de păsări, 30051 au fost ucise, iar 11410 au murit.

În data de 5 martie 2020 focarele au fost declarate închise. Un focar de gripă aviară, produs de subtipul H5N5, a fost declarat într-o gospodărie din localitatea Folea, comuna Voiteg, jud. Timiș în luna februarie 2021.

În luna mai 2021 au fost declarate alte două focare de gripă aviară într-o exploatație comercială cu 180000 capete în localitatea Ungheni, jud. Mureș, precum și în gospodării ale populației din Cristuru Secuiesc, jud. Harghita. Tot în aceeași perioadă au mai fost declarate focare și în alte localități din județul Mureș - Grebenișu de Câmpie, Sântana de Mureș, Ungheni și Cozma. Toate aceste focare au fost produse de subtipul H5N8. Sursa principală de infecție a fost reprezentată de păsările bolnave vândute de intermediari și prin magazine din Ungheni către zonele care au devenit focare.

În toamna anului 2021 a început un sezon epidemic nou al virusului gripei aviare înalt patogen, episod produs de păsările sălbatice migratoare. În localitatea Postăvari, pe raza fondului cinegetic Frumușani a fost găsit un cadavru de lebădă de la care a fost izolat virusul gripei aviare subtipul H5N1, fiind astfel confirmat focarul. Nu au mai fost depistate alte focare.

În luna ianuarie 2022, Ungaria a anunțat apariția unui focar primar de gripă aviară, subtipul H5N1 într-o fermă comercială de rațe cu un efectiv de 37462 de păsări, fermă aflată foarte aproape de granița de vest a României.

În februarie 2022 a fost confirmat un focar de gripă aviară înalt patogenă produsă de subtipul H5N1 la o exploatație nonprofesională cu 65 de păsări în localitatea Țândărei, jud. Ialomița.

Tot în același județ și perioadă, a mai fost declarat un caz de gripă aviară înalt patogenă, același subtip, la o lebădă de iarnă găsită moartă pe marginea lacului Amara.

În 19 martie 2022, a fost declarat un nou focar de gripă aviară produs de subtipul H5N1 la o exploatație comercială cu 33000 găini ouătoare din localitatea Braniștea, comuna Oinacu, jud. Giurgiu.

Obiectiv nr. 2 "Achiziție de echipamente, consumabile și servicii"

Activitate desfășurată de CP - Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală

În scopul pregătirii logistice a implementării fazei a 2- a proiectului "Cercetări privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale, cercetări preliminare privind obținere unui produs imunologic destinat controlului gripei aviare și monitorizarea preliminară a evoluției genetice a tulpinilor circulante de virus gripal în România, prin investigarea în focare a tuturor speciilor de animale susceptibile" din bugetul alocat coordonatorului de

proiect -Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală, în faza 1 de implementare a achiziționat următoarele echipamente:

- 2 bucăți lampa miraj ouă embrionate
- 1 bucată termostat
- 2 bucăți pipetor automat
- 1 bucată aparat purificare
- 7 bucăți laptop

De asemenea, au fost efectuate demersurile pentru achiziția de consumabile necesare inițierii cercetărilor aferente fazei a 2-a "Studiu privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale" activității 1 din faza a 3-a "Studiu privind posibilitate de infectare a păsărilor cu tulpini de virus gripal prin consum de furaje contaminate experimental." **Activitate desfășurată de P3 - Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară București**

În cadrul primei faze a implementării proiectului, obiectivul privind achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare, s-a realizat prin achiziția de materiale de laborator, kituri și consumabile. Kiturile de Real Time PCR achiziționate au fost: Avian influenza type A virus subtype H5 MONODOSE dtec-RT-qPCR M24 pentru detecția tulpinii H5, Avian influenza type A virus subtype H7 MONODOSE dtec-RT-qPCR M24, pentru detecția tulpinii H7, și Avian influenza type A virus subtypes H and N MONODOSE dtec-RT-qPCR-Panel-4, pentru realizarea unui panel de detecție a tulpinilor H și N în același timp. De asemenea s-a achiziționat și kit pentru extracția acizilor nucleici din probele biologice ce urmează a fi recoltate: RNeasy Mini Kit cât și tuburile și vârfurile necesare realizării tehnicii PCR. Materialele de laborator achiziționate se regasesc în factura AVI nr. 202939/06/10/2023. Alte achiziții realizate au fost achiziții de papetarie, conform facturii MC53897/2023-09-28, papetarie necesară realizării managementului proiectului. Tot pentru realizarea managementului proiectului s-au achiziționat tonere de imprimantă conform facturii 53894/28.09.2023.

În ceea ce privește achiziția obiectelor de inventar conform facturii 249106079602/25.09.20235, s-a recurs la achiziționarea unei combine frigorifice necesare depozitării și stocării probelor biologice, dar și a reactivilor utilizați.

Activitate desfășurată de P5 - Universitatea pentru Științele Vieții "Ion Ionescu de la Brad" din Iași

Pentru îndeplinirea activităților prevăzute în prima faza a proiectului s-au făcut demersurile necesare pentru achiziția echipamentelor și consumabilelor necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare.

Activitate desfășurată de P6 - Universitatea de Științele Vieții "Regele Mihai I" din Timișoara

În cadrul primei faze a implementării proiectului, obiectivul privind achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile

virusului gripei aviare, s-a realizat prin achiziția de obiecte de inventar, materiale consumabile și servicii.

Activitate desfășurată de P7 - Universitatea Transilvania din Brașov

Pentru crearea și dezvoltarea paginii web a proiectului a fost achiziționat de către partenerul 7 - Universitatea Transilvania Brașov un laptop și licență Office și Adobe, precum și înregistrarea domeniului web.ro - abonament pentru 1 an

Obiectiv nr. 3 "Pagina web dedicată proiectului"

Activitatea propusă de construirea unei pagini web dedicată proiectului s-a realizat în principal prin activitatea tehnică a P7 și cu colaborarea celorlalți parteneri ai acordului de colaborare în ceea ce privește furnizarea de informații, documente și materiale ce sunt urcate pe site sau urmează a fi urcate.

În scopul creării și dezvoltării paginii web a proiectului au fost efectuate activități specializate pentru stabilirea domeniului, arhitecturii și a principalelor caracteristici ale site-ului dedicat proiectului. Gestiunea acestei activități a fost asigurată de către P7, însă toți partenerii au contribuit cu idei și materiale în scopul atingerii acestui obiectiv

Scopul paginii web a proiectului este acela de a asigura transparența și vizibilitatea proiectului, motiv pentru care sunt urcate și urmează a fi urcate pe site, documente și informații privind scopul și obiectivele proiectului, activitățile proiectului, date de identificare ale partenerilor consorțiului care implementează proiectul, rezultatele obținute prin implementarea activităților proiectului, articole științifice și baza de date bibliografică ce constituie sursa de informare pentru specialiștii domeniului gripei aviare, studiile realizate în cadrul proiectului, rapoartele tehnice și financiare ale proiectului.

Realizarea acestui obiectiv s-a efectuat prin planificare, documentare, formularea de propuneri privind arhitectura și conținutul site-ului, propuneri privind modul de prezentare a bazei de date bibliografice, stabilirea elementelor de identitate vizuală, realizarea machetelor de prezentare a proiectului și partenerilor din proiect, achiziția de echipamente tehnice și softuri necesare.

Pe pagina web dedicată proiectului, <http://ader-gripaaviara.ro>, au fost integrate funcționalități esențiale legate de cercetările privind evoluția tulpinii de virus gripal și produsele imunoprofilactice. Au fost incluse secțiuni pentru publicarea rezultatelor cercetărilor, informații despre echipa de cercetare, materiale descărcabile și secțiuni de știri și evenimente relevante, toate acestea fiind în permanență actualizate dependent de stadiul de implementare a proiectului.

Activitatea desfășurată de P7 - Universitatea Transilvania din Brașov a constat în:

- realizarea unei planificări a Etapei I pentru partenerul IA-7;
- planificarea și derularea unei ședințe operative nr. 1 (IA-7 - SO nr.1/15.10.2023) întâlnire desfășurată cu membrii echipei de proiect și au fost stabilite următoarele:
 - o prezentarea proiectului, obiectivelor, rezultatelor pentru Faza 1;

- prezentarea planificării acțiunilor pentru Faza 1 cu scopul obținerii rezultatelor preconizate;
- fixarea de termene și responsabili pentru:
 - documentare științifică în scopul implementării proiectului;
 - demararea site-ului/stabilirea domeniului;
 - realizarea unor propuneri pentru arhitectura site-ului;
 - realizarea unor propuneri pentru conținuturile site-ului;
 - realizarea de propuneri pentru baza de date;
 - realizarea minutei SO-1-IA7/15.10.2023.
- realizarea achiziției de echipamente IT, conform listei de echipamente și bugetului alocat (realizare solicitare-cerere achiziție. Comandă. Recepție. Punere în funcțiune);
- planificarea și derularea unei ședințe operative nr. 2 (IA-7-SO-nr. 2/30.10.2023), întâlnire din care au rezultat următoarele:
 - centralizarea materialelor privind documentarea științifică în scopul implementării proiectului
 - colectarea propunerilor privind stabilirea unui acronim pentru proiect;
 - stabilirea domeniului <http://ader-gripaaviara.ro>;
 - stabilirea arhitecturii site-ului;
 - stabilirea elementelor de identitate vizuală ce vor fi utilizate prin intermediul site-ului;
 - realizarea unei machete pentru prezentarea membrilor parteneriatului- parte a unei secțiuni din arhitectura site-lui;
 - repartizare sarcini pentru realizarea de conținuturi;
 - realizarea minutei SO-2.IA-7/30.10.2023.
- transmiterea unui pachet de informații către membrii consorțiului, pentru validarea ideilor selectate, pachet ce a conținut:
 - propunerea de domeniu, structura - arhitectura site-ului;
 - macheta pentru prezentarea partenerilor, solicitările pentru conținuturile tematice (gripa aviară).
- stabilirea specificațiilor tehnice necesare achiziției site-ului de proiect. Au fost stabilite următoarele:
 - Front-End: Pentru dezvoltarea front-end-ului paginii web, am utilizat o abordare bazată pe tehnologii web moderne. Am creat o interfață atractivă și ușor de utilizat, folosind HTML, CSS și JavaScript. Am adaptat designul pentru a fi responsiv, asigurându-ne că pagina poate fi accesată ușor de pe diverse dispozitive.
 - Back-End: Pentru partea de back-end, am ales să folosim un mediu de dezvoltare bazat pe limbajul de programare PHP. Am dezvoltat serverele web utilizând framework-ul Wordpress, care ne-a permis să gestionăm eficient diferite module cu diferite funcționalități, să interacționăm cu baza de date și să furnizăm conținut dinamic către utilizatori.
 - Conținut și Funcționalități Specifice Proiectului: Pe pagina web dedicată proiectului, am integrat funcționalități esențiale legate de cercetările

privind evoluția tulpinii de virus gripal și produsele imunoprofilactice. Am inclus secțiuni pentru publicarea rezultatelor cercetărilor, informații despre echipa de cercetare, materiale descărcabile și secțiuni de știri și evenimente relevante.

- o realizarea achiziției site-lui de proiect (realizare cerere, urmărire execuție recepție, punere în funcțiune, asistențe completări/remedieri);

- o stabilirea structurii, colectarea de documente și finalizarea unei baze de date necesare cercetărilor de proiect. Baza de date necesară cercetărilor de proiect a fost structurată pe: cărți, articole, date statistice, legislație.

Design al Bazei de Date a constat în următoarele activități:

- s-a conceput și creat o structură solidă pentru baza de date bibliografice utilizând tehnologii de gestionare a bazelor de date;
- s-au definit tabele pentru documente, autori, termeni cheie și alte informații relevante;
- s-a asigurat o interfață prietenoasă pentru încărcarea și gestionarea conținutului;
- încărcarea și administrarea conținutului;
- s-a folosit un sistem de administrare a conținutului ("Content Management System" - CMS) de tip wordpress, care permite utilizatorilor, pe baza unor parole, să încarce și să actualizeze în mod individual bibliografia cercetărilor;

- s-a inclus un mecanism de verificare pentru a menține calitatea conținutului. Pagina web dedicată proiectului a fost dezvoltată în stadiul incipient și este funcțională. Echipa de cercetare poate publica informații legate de proiect prin intermediul platformei de CMS, iar utilizatorii pot accesa ușor conținutul disponibil.

Baza de date bibliografică este operațională. Aceasta a fost populată cu o parte din informațiile disponibile până în prezent, și este pregătită pentru adăugarea ulterioară a noilor cercetări.

S-a reușit îndeplinirea obiectivelor stabilite pentru această etapă cu succes. Pagina web dedicată proiectului oferă în acest stadiu o platformă accesibilă pentru partajarea rezultatelor cercetărilor legate de gripa aviară. Baza de date bibliografică oferă o sursă esențială de referințe pentru părțile interesate.

Colaborarea strânsă între echipa de dezvoltare web și echipa de cercetare a fost crucială pentru atingerea acestor obiective. Folosind o abordare integrată am reușit să oferim o soluție completă care să susțină cu succes faza de început a proiectului ADER 10.1.2.

Obiectiv nr. 4 "Baza date bibliografică on-line"

Studierea literaturii de specialitate, română și străină, consultarea platformelor internaționale care publică lucrări științifice, selectarea lucrărilor științifice cu relevanță pentru activitățile proiectului este o activitate complexă având în vedere amplitudinea și volumul informațiilor științifice disponibile în piață.

Această activitate a fost necesară pentru a identifica, evalua și defini, cât mai exact, stadiul actual al informațiilor științifice cu privire la diferite aspecte și manifestări ale tulpinilor virusului gripal, a modului de manifestare și combatere a infecțiilor cu aceste virusuri.

Crearea acestei baze de date prin reunirea într-un singur loc a peste 650 lucrări științifice și 5 link-uri către platforme ce conțin lucrări științifice, se justifică prin volumul mare de informații existente în piață, dificultățile accesului la aceste informații, în primul rând de natură financiară, cele mai multe dintre lucrările științifice fiind urcate în platforme a căror accesare este condiționată financiar și, frecvent, din cauza necunoașterii efective a și locului unde aceste lucrări științifice pot fi accesate ori a calității informațiilor conținute.

Rezultatul documentării științifice realizată de către toți partenerii proiectului, identificarea și studierea lucrărilor științifice cu relevanță în domeniul gripei aviare, axat pe activitățile ulterioare ale proiectului a condus la selectarea unui număr reprezentativ de lucrări științifice, constituindu-se o bază de date bibliografice ce poate fi consultată on-line pe pagina web a proiectului la <http://ader-gripaaviara.ro>.

Desigur că această bază de date constă în reunirea titlurilor lucrărilor științifice consultate de către echipa de specialiști care contribuie la implementarea proiectului, postarea lucrărilor în extenso neputându-se realiza fără acordul autorilor acestor lucrări, acorduri care, de cele mai multe ori sunt contracost, scopul proiectului pentru acest obiectiv nefiind acela de a plăti drepturi pentru postarea unor lucrări științifice, ci de a le reuni într-o bază de date la îndemâna specialiștilor din domeniul gripei aviare.

Obiectiv nr. 5 "Raport financiar"

Implementarea activităților proiectului se realizează în limita și constrângerea financiară a bugetului alocat fiecărei faze și fiecărui partener al consorțiului, pentru gestiunea eficientă și transparentă a bugetului proiectului, fiecare partener a întocmit un raport financiar propriu, în baza căruia a fost redactat raportul financiar al proiectului care este înaintat autorității financiare pentru justificarea sumelor de bani cheltuite, în această primă fază a proiectului.

6. Rezultate, stadiul realizării obiectivului, concluzii și propuneri pentru continuarea proiectului:

6.1. Rezultate (conform Planului de realizare al proiectului):

Rezultatele tehnice ale implementării fazei 1 a proiectului "Cercetări privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale, cercetări preliminare privind obținere unui produs imunologic destinat controlului gripei aviare și monitorizarea preliminară a evoluției genetice a tulpinilor circulante de virus gripal în România, prin investigarea în focare a tuturor speciilor de animale susceptibile" se concretizează în:

a) realizarea baze de date on-line, sursă de informații pentru documentare activităților ulterioare ale proiectului, conținând peste 650 lucrări științifice și 5 link-uri, pentru:

- studierea capacității infecțioase a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale;
- studierea posibilității de infectare a păsărilor cu tulpini de virus gripal prin consum de furaje contaminate experimental;
- studii preliminare pentru obținere unui produs imunologic destinat controlului gripei aviare;
- monitorizarea evoluției genetice a tulpinilor circulante de virus gripal în România, prin investigarea în focare a tuturor speciilor de animale susceptibile;
- studierea remanenței infecțioase a virusurilor gripale în carcasele de păsări;
- studierea determinantilor de patogenitate (precum proteinele interne PB1, PB2 și altele) pe tulpinile circulante de virus gripal pentru identificarea și evaluarea posibilității de extensie a spectrului de gazde și patogenității tulpinilor virusului gripal;
- studiul genetic comparativ privind tulpinile de virus gripal izolate în focarele de gripă aviară care au evoluat pe teritoriul României;
- încercări pentru prepararea a cel puțin un produs de tip imunoprofilactic (vaccin) pentru intervenția de urgență în gripa aviară.

b) achiziția produselor necesare implementării fazei a 2-a a proiectului "Cercetări privind capacitatea infecțioasă a furajelor contaminate experimental cu virusuri gripale, cercetări preliminare privind obținere unui produs imunologic destinat controlului gripei aviare și monitorizarea preliminară a evoluției genetice a tulpinilor circulante de virus gripal în România, prin investigarea în focare a tuturor speciilor de animale susceptibile"

c) crearea paginii web a proiectului <http://ader-gripaaviara.ro>, în care au fost încărcate materiale generale cu privire la proiect, partenerii consorțiului ce implementează proiectul, baza de date on-line, urmând a fi încărcate și alte documente, ce pot fi furnizate către publicul larg doar dacă nu prezintă restricții de confidențialitate.

6.2. Stadiul realizării proiectului:

Proiectul ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România, aflat în anul 1 de implementare, are prevăzut pentru anul de cercetare 2023, care se finalizează la 31.10.2023 termen limită pentru depunerea raportului de fază, o fază unică de implementare și raportare, și anume: ***Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare.*** Obiectivele fazei 1 au fost realizate în totalitate, iar activitățile fazei asumate prin prezentul proiect au fost


efectuate de către toți cei 8 parteneri ai acordului de colaborare, prin intermediul echipelor de cercetare, conform planului de activitate prevăzut în contractul de finanțare.

6.3. Concluzii

- S-a realizat strategia și planul de lucru pentru implementarea fazei 1 a proiectului ADER 10.1.2.;
- S-au achiziționat echipamentele, consumabilele și serviciile necesare implementării fazei 1 și demarării implementării fazei a 2-a a proiectului;
- S-a creat și a devenit funcțională pagina web dedicată proiectului <http://ader-gripaaviara.ro>;
- S-a creat baza de date bibliografică on-line cu peste 650 lucrări științifice și 5 link-uri
- S-au derulat întâlniri on-line ale celor 8 parteneri ai consorțiului în scopul clarificării acțiunilor și responsabilităților în cadrul proiectului, pe faze și ani de execuție pentru atingerea obiectivelor propuse în cadrul proiectului;

6.4. Propuneri pentru continuarea proiectului

Proiectul ADER 10.1.2. se poate implementa cu succes în condițiile în care se alocă în întregime suma aprobată prin contractul de finanțare.


Director proiect,
Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU

Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale	
Codul ADER și denumirea proiectului:	ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România
Conducător de proiect	Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală (IDSA) Tel. 0374.322.000, e-mail office@idah.ro, Str. Dr. Staicovici, nr. 63, cod poștal 050557, sector 5, București CUI 4316171, RO90TREZ70520G332000XXXX, Trezoreria Sector 5, București
	Contact
	Director Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU, tel. 0744.342.113/0374.322.000, e-mail florica.barbuceanu@idah.ro ,
	Șef serviciul Economico-Administrativ Ec. Aura SIMESCU, telefon 0748.204.882/0374.322.000 e-mail: aura.simescu@idah.ro
	Director de proiect Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU, Tel. 0744.342.113/0374.322.000 e-mail florica.barbuceanu@idah.ro
Partener 1	Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și Pentru Siguranța Alimentelor Tel. 0372.184.977, e-mail: presedinte@ansvsa.ro Piața Presei Libere nr. 1, Corp D1, cod poștal 013701, sector 1, București CUI 16277408 RO13TREZ7005005XXX000221, Trezoreria Municipiului Bucuresti
	Contact
	Președinte - Secretar de Stat Dr. Alexandru Nicolae BOCIU tel. 0372.184.997 e-mail presedinte@ansvsa.ro
	Director economic Ec. Elena IONESCU, tel. 0720.888.070/0372184977 e-mail ionescu.elena@ansvsa.ro
	Responsabil de proiect Dr. Maricica CHIRIAC tel. 0756.378.458/0372.184.997 chiriac.maricica@ansvsa.ro
Partener 2	Institutul de Igienă și Sănătate Publică Veterinară Tel. 0212.524.651, e-mail iispv@iispv.ro Strada Câmpul Moșilor, nr. 5, cod poștal 021201, sector 2, București CUI 4203644 RO24TREZ70220G332000XXXX Trezoreria Sector 2, București
	Contact
	Director Dr. Rodica Niculina TANASUICĂ tel. 0212.524.651 e-mail: rodica.tanasuica@iispv.ro

	Şef serviciul Economico-Administrativ	Ec. Daniela MANDRAGIU tel. 0722.608.798/0212.524.651 e-mail mandragiu.daniela@iispv.ro
	Responsabil de proiect	Dr. Laurentiu Mihai CIUPESCU tel. 0770.547.274 e-mail laurentiu.ciupescu@iispv.ro
Partener 3	Universitatea de Ştiinţe Agronomice şi Medicină Veterinară Bucureşti	
	Contact	Tel. 0213.182.564, e-mail rectorat@usam.ro , Bd. Mărăşti nr. 59, cod poştal 011464, sector 1, Bucureşti CUI: 4602041, RO75TREZ70120F332000XXXX, Trezoreria Sector 1, Bucureşti
	Rector	Prof. univ. dr. Sorin-Mihai CIMPEANU tel. 0753.173.688/ 0213.182.564 e-mail rectorat@usamv.ro
	Director economic	Ec. Laura Mihaela IOSUB tel. 0745.100.942/ 0213.182.564 e-mail rectorat@usam.ro
	Responsabil de proiect	Prof. Şef. lucr.dr. Maria Rodica GURĂU tel. 0755.067.666 e-mail otelea_maria@yahoo.com
Partener 4	Universitatea de Ştiinţe Agricole si Medicină Veterinara Cluj-Napoca	
	Contact	Tel. 0264.596.384, e-mail rector@usamvcluj.ro /contact@usamvcluj.ro, Calea Mănăştur 3-5, cod poştal 400372, Cluj-Napoca, judeţ Cluj CUI 4288381 RO063TREZ21650461X007223 Trezoreria Municipiului Cluj Napoca
	Rector	Prof. dr. Cornel CĂTOI tel. 0745.842.788/0264.596.384 e-mail cornel.catoi@usamvcluj.ro
	Director economic	Ec. Aurelia MARIAN tel. 0751.163.975/0374.492.010, int 238 e-mail financiar@usamvcluj.ro
	Responsabil de proiect	Prof. dr. Nicodim FIŢ tel. 0740.643.307/0264.596.384 e-mail nfit@usamvcluj.ro
Partener 5	Universitatea pentru Ştiinţele Vieţii "Ion Ionescu de la Brad" din Iaşi	
	Contact	Tel. 0232.407.407, e-mail rectorat@uaiasi.ro Aleea Mihail Sadoveanu nr. 3, cod poştal , 700490, Iaşi, judeţ Iaşi CUI 4541840 RO84TREZ40620F332000XXXX, Trezorerie operativa Municipiului Iaşi
	Rector	Prof. univ. dr. Gerard JIŢĂREANU tel. 0232.407.401 e-mail rectorat@uaiasi.ro
	Contabil şef	Ec. Gabriela RADU tel. 0232.407.409

64

		e-mail radusabriela@uaiasi.ro Prof. dr. Mihai MAREȘ tel. 0232.407.319 e-mail mmares@uaiasi.ro
Partener 6	Responsabil de proiect	
	Universitatea de Științele Vieții "Regele Mihai I" din Timișoara	
	Contact	Tel. 0256.277.009/0256.277.122 e-mail rectorat@usab-tm.ro /rectorat.usamvbt@gmail.com, Calea Aradului 119, cod postal 300645, Timișoara, județ Timiș CUI 3487181 RO61TREZ62120F332000XXXX, Trezorerie operativa Municipiul Timișoara
	Rector	Prof. univ. dr. ing. Cosmin Alin POPESCU tel. 0256.277.009/0256.277.122 e-mail rectorat@usab-tm.ro /rectorat.usamvbt@gmail.com
	Director economic	Ec. Elena MARTON tel. 0720.847.642/0256.277.122 e-mail ileana_marton@yahoo.com
	Responsabil de proiect	Șef lucr. dr. Ionica IANCU tel. 0722.476.777/0256.277.118 e-mail ioncavet@gmail.com
Partener 7	Universitatea Transilvania din Brașov	
	Contact	Tel. 0268.413.000, e-mail rectorat@unitbv.ro B-dul Eroilor nr. 29, Cod postal 500036, Brașov, județ Brașov CUI 4317754 RO48TREZ13120F332000XXXX, Trezoreria operativa Municipiul Brașov
	Rector	Prof. univ. dr. ing. Ioan Vasile ABRUDAN tel. 0268.413.000 e-mail rectorat@unitbv.ro
	Director economic	Ec. Iulia Elena BANCIU tel. 0742003403 e-mail contabilitate@unitbv.ro /rector@unitbv.ro
	Responsabil de proiect	Conf. dr. ing. Mirabela Ioana LUPU tel. 0766.670.809 e-mail lupu.mirabela@unitbv.ro
	Anul începerii proiectului: 2023	Anul finalizării proiectului: 2026
		Durata (nr. luni): 42

2023	Faze/ Activități/ Conducători de proiect și Parteneri ¹⁾	Termene	Rezultate/ Documente de prezentare a rezultatelor	Necesar resurse financiare*) (Valoare - lei)			Categorii de cheituieli conform Hotărârii Guvernului <u>134/2011</u> ***)		
				Total	Din care		Din bugetul programului	Din alte surse (cofinanțare)	Din alte surse (cofinanțare)
					Finanțare din buget program	Finanțare din alte surse (cofinanțare) în bani			
	Faza 1	31.10.2023	1. Raport tehnic de faza privind documentarea stiintifica in scopul implementarii proiectului					0	
	Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente si consumabile necesare initierii cercetarilor privind tulpinile virusului gripei aviare		2. Raport de achizitie de echipamente , consumabile si servicii	529 696.75	0	0	1a = 304 368.00 1b = 167 432.35 1c = 3 426.00 1d = 54 470.40		
	CP		3. Pagina web dedicata proiectului	252 593.83	0	0	1a = 130 552.00 1b = 92 041.83 1c = 0.00 1d = 30 000.00	0	
	P1		4. Baza date bibliografica on- line	0	0	0	1a = 0 1b = 0 1c = 0 1d = 0	0	
	P2		5. Raport financiar	90 000	0	0	1a = 86 575.00 1b = 0 1c = 0 1d = 3 425.00	0	
	P3			77 645.00	0	0	1a = 20 154.00 1b = 51 445.60 1c = 0 1d = 6 045.40	0	
	P4			29 628.43	29 628.43	0	1a = 25 545.00	0	

4/6

EVALUAREA CONFORMITĂȚII DOCUMENTELOR DE RECEPȚIE A FAZEI
(Se anexează la documentele de predare ale fazei; se completează de către contractor)

Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale			
Contractor: Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală (IDSA)			
Codul fiscal al Contractorului: 4316171			
Contract: (număr/an)	10.1.2 /12.07.2023	Act Adițional:	1/05.10.2023
Faza de execuție			
Termenul de predare al fazei	31.10.2023	Perioada de execuție:	De la 12.07.2023 Până la 31.10.2023
Persoana de contact (Directorul de proiect): Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU		Date contact (Tel/Fax, e-mail): telefon fix 0374.322.000, telefon mobil 0744.342.113, email: florica.barbuceanu@idah.ro	
Codul și denumirea proiectului	ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România		
Denumirea fazei	Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare		
Anul începerii	2023	Anul finalizării	2026

A. EVALUAREA CONFORMITĂȚII DOCUMENTELOR
(se completează de către Compartimentul cercetare-inovare la recepția fazei)

Documente prezentate de contractor pentru decontarea fazei	Existență		Conformitate cu machetele 1-6 din O.M. nr. 4729/2004 și anexele contractului de finanțare		Observații	Semnătură contractor
	DA	NU	DA	NU		
Depunerea fazei în termen (Se verifică nr. și data de înregistrare de la Registratura MADR în raport cu termenele asumate prin contract și/sau act adițional)						
Cererea de plată (Macheta 1 din O.M. nr. 4729/2004)						

Procesul verbal de avizare internă de fază, la proiectul de cercetare dezvoltare (Macheta 2 din O.M. nr. 4729/2004)						
Raportul de activitate al fazei însoțit de raportul în extenso (Macheta 3 din O.M. nr. 4729/2004)						
Raportul privind cofinanțarea fazei (dacă este cazul) (Macheta 4 din O.M. nr. 4729/2004)						
Raportul anual de activitate privind desfășurarea proiectului (dacă este cazul) (Macheta 5 din O.M. nr. 4729/2004)						
Raportul de activitate final (dacă este cazul) (Macheta 6 din O.M. nr. 4729/2004)						
Convenția de avans (dacă este cazul) (Macheta 7, din O.M. nr. 4729/2004)						
Devizul cadru (Anexa C la contractul de finanțare încheiat cu contractorul)						
Anexa la deviz - Notă de fundamentare a manoperei (Anexa la <i>Anexa C la contractul de finanțare încheiat cu contractorul - Deviz cadru</i>)						
Categoriile de cheltuieli prevăzute pentru execu-tarea proiectului (Anexa D la contractul de finanțare încheiat cu contractorul)						

Alte documente justificative						
Documentația tehnică, financiară și principalele rezultate ale fazei în format Power Point și pe suport electronic						

Compartimentul cercetare și inovare

Nume și prenume, dată, semnătură

B. CIRCUITUL DOCUMENTELOR DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE TEHNICO-ȘTIINȚIFICĂ ȘI ECONOMICO-FINANCIARĂ

Monitor tehnic		Monitor economic		Președinte comisie monitorizare	
Mihai NEAGU		Gica GRIGORE		Dumitru MILITARU	
Primit (de la structura de cercetare - inovare)	Predat	Primit	Predat	Primit	Predat
Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
Semnătura:	Semnătura:	Semnătura:	Semnătura:	Semnătura:	Semnătura:

FIȘĂ PREDARE - PRIMIRE DOCUMENTE

STRUCTURA DE CERCETARE-INOVARE	MONITOR TEHNIC Mihai NEAGU	MONITOR ECONOMIC Gica GRIGORE	PREȘEDINTE COMISIE Dumitru MILITARU	DIRECTOR PLAN SECTORIAL	REPREZENTANT DGBFFE
Predat documente	Primit documente	Primit documente	Primit documente	Primit documente	Primit documente
Data/semnătura	Data/semnătura	Data/semnătura	Data/semnătura	Data/semnătura	Data/semnătura
Proiect ADER: 10.1.2 Mențiuni:	Proiect ADER: 10.1.2 Mențiuni:	Proiect ADER: 10.1.2 Mențiuni:	Proiect ADER: 10.1.2 Mențiuni:	Proiect ADER: 10.1.2 Mențiuni:	Proiect ADER: 10.1.2 Mențiuni:

Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:

Formular nr. 8.2.

FIȘĂ CONSEMNARE NEREGULI

MONITOR TEHNIC Mihai NEAGU Primit documente Data/semnătura:	MONITOR ECONOMIC Gica GRIGORE Primit documente Data/semnătura:	PREȘEDINTE COMISIE Dumitru MILITARU Primit documente Data/semnătura:	DIRECTOR PLAN SECTORIAL Primit informare referitor nereguli constatate Data/semnătura:
Proiect ADER: 10.1.2	Proiect ADER: 10.1.2	Proiect ADER: 10.1.2	Proiect ADER: 10.1.2

Nereguli constatate:	Nereguli constatate:	Nereguli constatate:	Propuneri:
Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:	Semnătura: Data:
Rezolvare	Rezolvare	Rezolvare	Observatii:
Data/semnătura:	Data/semnătura:	Data/semnătura:	
Da Nu	Da Nu	Da Nu	

FIȘĂ DE EVALUARE SI MONITORIZARE TEHNICO-ȘTIINȚIFICĂ ȘI ECONOMICO-FINANCIARĂ A FAZEI

(Se anexează la documentele de predare ale fazei; se completează de către contractor)

Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale			
Contractor: : Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală (IDSA)			
Codul fiscal al Contractorului: 4316171			
Contract: (număr/an)	10.1.2 /12.07.2023	Act Adițional:	1 /05.10.2023
Faza de execuție			
Termenul de predare al fazei	31.10.2023	Perioada de execuție: (zz/ll/aaaa)	De la 12.07.2023 Până la 31.10.2023
Persoana de contact (Directorul de proiect): Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU		Date contact (Tel/Fax, e-mail): telefon fix 0374.322.000, telefon mobil 0744.342.113, email: florica.barbuceanu@idah.ro	
Codul și denumirea proiectului	ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România		
Denumirea fazei	Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare		
Anul începerii	2023	Anul începerii	2026

Comisia de Monitorizare	Nume	Prenume	Data și semnătura
Președinte	MILITARU	Dumitru	
Monitor tehnic	NEAGU	Savin	
Monitor economic	GRIGORE	Gică	
Director Plan sectorial			

A. ELEMENTELE EVALUĂRII ȘI MONITORIZĂRII TEHNICO-ȘTIINȚIFICE ALE FAZEI

Elementele monitorizării	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PARȚIAL	
1	2	3	4	5
Existența procesului verbal de avizare internă semnat și asumat de către reprezentanții legali și comisia de avizare (macheta 2 din O.M. nr. 4729/2004)				
Macheta 3 - Raport de activitate al fazei, însoțit de Planul de realizare al proiectului (Anexa E la contract) - Se verifică:				

Elementele monitorizării	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PARȚIAL	
1	2	3	4	5
Existența și conformitatea cu modelul Machetei 3 din O.M. nr. 4729/2004 - structură, conținut)				
Rezultatele obținute conduc la atingerea obiectivului fazei?				
Denumirea fazei, activitățile efectuate, rezultatele obținute respectă Planul de realizare al proiectului?				
Costurile cu realizarea fazei de execuție respectă Planul de realizare al proiectului?				
Rezultatele și concluziile fazei sunt conforme cu rezultatele finale scontate ale proiectului?				
Rezultatele și concluziile fazei sunt conforme cu obiectivele proiectului?				
Există Raportul WEB cu principalele rezultate ale fazei destinate afișării pe pagina web a MADR și a contractorului ?				
Informațiile din raportul WEB sunt conforme cu datele și concluziile raportului de activitate al fazei - Macheta 3 din O.M. nr. 4729/2004)				
Se recomandă continuare execuției proiectului ?				

B. ELEMENTELE MONITORIZĂRII ECONOMICO-FINANCIARE ALE FAZEI

Documente prezentate de contractor	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PARȚIAL	
1	2	3	4	5
Cererea de plată (macheta 1 din O.M. nr. 4729/2004) Existență, conformitate, suma solicitată spre decontare corectă				
Eșalonarea plăților (Anexa B la contractul de finanțare încheiat cu contractorul) Existență, conformitate, datele prevăzute corespund contractului/actului aditional				

Documente prezentate de contractor	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PAR-ȚIAL	
1	2	3	4	5
Devizul cadru (Anexa C la contractul de finanțare încheiat cu contractorul) Existență, conformitate, datele prevăzute corespund contractului/actului aditional				
Anexă la deviz - Nota de fundamentare a manoperei (Anexa C la contractul de finanțare încheiat cu contractorul) Existență, conformitate, datele prevăzute corespund contractului/actului aditional				
Categoriile de cheltuieli conform HG nr. 134/2011 (Anexa D la contractul de finanțare încheiat cu contractorul) Existență, conformitate, datele prevăzute corespund contractului/actului aditional				
Planul de realizare al proiectului (Anexa E la contractul de finanțare încheiat cu contractorul) Existență, conformitate, datele prevăzute corespund contractului/actului aditional				
Raportul privind cofinanțarea (macheta 4 din O.M. nr. 4729/2004), în cazul în care există				
Se recomandă continuarea execuției proiectului ?				

**RAPORT DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE PE FAZE A ACTIVITĂȚILOR DE
CERCETARE - DEZVOLTARE**

(Se anexează la documentele de predare ale fazei; se completează de către contractor)

Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale			
Contractor: : Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală (IDSA)			
Codul fiscal al Contractorului: 4316171			
Contract: (număr/an)	10.1.2 /12.07.2023	Act Adițional:	1 /05.10.2023
Faza de execuție			
Termenul de predare al fazei	31.10.2023	Perioada de execuție: (zz/ll/aaaa)	De la 12.07.2023
			Până la 31.10.2023
Persoana de contact (Directorul de proiect): Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU		Date contact (Tel/Fax, e-mail): telefon fix 0374.322.000, telefon mobil 0744.342.113 , email: florica.barbuceanu@idah.ro	
Codul și denumirea proiectului	ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România		
Denumirea fazei	Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare		
Anul începerii	2023	Anul începerii	2026

Comisia de monitorizare constituită prin Ordinul ministrului nr. 163/2023 examinând activitățile care fac obiectul Contractului de finanțare nr. 10.1.2 / 12.07.2023 , a constatat următoarele:

Comisia	A. Activitățile realizate sunt conforme obiectivului propus pentru această fază		B. Existența tuturor documentelor justificative care crează obligații de plată a proiectului		C. Concluziile proiectului și principalele rezultate obținute, inclusiv toate datele tehnico-științifice și experimentale, etc., sunt prezentate în Raportul de cercetare în extenso.	
	DA*)	NU	DA	NU	DA	NU
Președinte						
Monitor tehnic						
Monitor economic						

**) Se bifează de către fiecare monitor în spațiul corespunzător; În cazul în care este bifat „NU” la una dintre coloane, comisia de monitorizare nu avizează favorabil activitățile*

Decizia comisiei de monitorizare**)	DA		Comisia avizează favorabil activitățile și consideră că pot fi decontate.
	NU		Comisia NU avizează favorabil activitățile și consideră că nu pot fi decontate.

***)* Se bifează în spațiul corespunzător de către președintele comisiei de monitorizare după evaluarea deciziei monitorilor

COMISIA DE MONITORIZARE:

Funcție	Nume	Prenume	Semnătura și data
Președinte	MILITARU	Dumitru	
Monitor tehnic	NEAGU	Mihai	
Monitor economic	GRIGORE	Gică	

FIȘĂ DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE TEHNICO-ȘTIINȚIFICĂ ȘI ECONOMIC-FINANCIARĂ ANUALĂ
(Se anexează la documentele de predare ale fazei; se completează de către contractor)

Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale			
Contractor: Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală (IDSA)			
Codul fiscal al Contractorului: 4316171			
Contract: (număr/an)	10.1.2 /12.07.2023	Act Adițional:	1 /05.10.2023
Faza de execuție			
Termenul de predare al fazei	31.10.2023	Perioada de execuție: (zz/ll/aaaa)	De la 12.07.2023 Până la 31.10.2023
Persoana de contact (Directorul de proiect): Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU		Date contact (Tel/Fax, e-mail): telefon fix 0374.322.000, telefon mobil 0744.342.113 , email: florica.barbuceanu@idah.ro	
Codul și denumirea proiectului	ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România		
Denumirea fazei	Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare		
Anul începerii	2023	Anul începerii	2026

Comisia de Monitorizare	Nume	Prenume	Data și semnătura
Președinte	MILITARU	Dumitru	
Monitor tehnic	NEAGU	Savin	
Monitor economic	GRIGORE	Gică	
Director Plan sectorial			

A. ELEMENTELE EVALUĂRII ȘI MONITORIZĂRII TEHNICO-ȘTIINȚIFICE ANUALE

Elementele monitorizării	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PARȚIAL	
1	2	3	4	5
Macheta 5/O.M. nr. 4729/2004 - Raport anual de activitate - Se verifică:				
Conformitatea activităților de cercetare desfășurate cu obiectivul general și specific al proiectului				
Descrierea activităților - date/rezultatelor experimentale, concretizate în studii, proiecte, prototipuri produse, tehnologii, etc.				

Elementele monitorizării	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PARȚIAL	
1	2	3	4	5
Prezentarea rezultatelor obținute				
Interpretarea statistică a rezultatelor experimentale și a datelor rezultate în urma cercetărilor				
Conformitatea rezultatelor și a concluziilor cu obiectivele proiectului				
Conformitatea informațiilor din raport WEB, cu datele și concluziile raportului de activitate anual				
Se recomandă continuarea execuției proiectului ?				

B. ELEMENTELE MONITORIZĂRII ECONOMICO-FINANCIARE ANUALE

Elementele monitorizării	REALIZAT			Observații
	DA	NU	PARȚIAL	
1.	2.	3.	4.	5.
Existența, conformitatea situației centralizatoare a cheltuielilor privind proiectul				
Încadrarea în cheltuielile prevăzute în contract/act adițional, Devizul cadru				
Respectarea categoriilor de cheltuieli conform Devizului cadru				
Se recomandă continuarea execuției proiectului ?				

**RAPORT DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE ANUALĂ A ACTIVITĂȚILOR DE
CERCETARE - DEZVOLTARE**

(Se anexează la documentele de predare ale fazei; se completează de către contractor)

Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale			
Contractor: Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală (IDSA)			
Codul fiscal al Contractorului: 4316171			
Contract: (număr/an)	10.1.2 /12.07.2023	Act Adițional:	1 /05.10.2023
Faza de execuție			
Termenul de predare al fazei	31.10.2023	Perioada de execuție: (zz/ll/aaaa)	De la 12.07.2023
			Până la 31.10.2023
Persoana de contact (Directorul de proiect): Conf. univ. dr. Florica BĂRBUCEANU		Date contact (Tel/Fax, e-mail): telefon fix 0374.322.000, telefon mobil 0744.342.113 , email: florica.barbuceanu@idah.ro	
Codul denumirea proiectului	și ADER 10.1.2. - Cercetări privind particularitățile evolutive ale tulpinii de virus gripal și elaborarea unor produse de tip imunoprofilactic utilizabile în controlul gripei aviare și al factorilor de risc epidemiologic în România		
Denumirea fazei	- Documentare privind activitățile prevăzute în proiect, achiziția de echipamente și consumabile necesare inițierii cercetărilor privind tulpinile virusului gripei aviare		
Anul începerii	2023	Anul începerii	2026

Comisia de monitorizare constituită prin Ordinul ministrului nr. 163/2023, examinând activitățile care fac obiectul Contractului de finanțare nr. 14.1.2. / 17.07.2023 , a constatat următoarele:

	A. Activitățile propuse au fost executate conform obiectivului propus pentru această fază		B. Existența tuturor documentelor justificative care crează obligații de plată din cadrul proiectului		C. Concluziile proiectului și principalele rezultate obținute, inclusiv toate datele tehnico-științifice și experimentale, etc. care să le susțină sunt prezentate în raportul de cercetare-dezvoltare, în extenso	
	DA*)	NU	DA	NU	DA	NU
Președinte						
Monitor tehnic						

Monitor economic						
------------------	--	--	--	--	--	--

**) Se bifează de către fiecare monitor în spațiul corespunzător; În cazul în care este bifat „NU” la una dintre coloane, comisia de monitorizare nu avizează favorabil activitățile.*

Decizia comisiei de monitorizare**)	DA		Comisia avizează favorabil activitățile și consideră că pot fi decontate.
	NU		Comisia NU avizează favorabil activitățile și consideră că NU pot fi decontate.

***)* Se bifează în spațiul corespunzător de către președintele comisiei de monitorizare după evaluarea deciziei monitorilor

COMISIA DE MONITORIZARE:

Funcție	Nume	Prenume	Semnătura și data
Președinte	MILITARU	Dumitru	
Monitor tehnic	ȚEAGU	Mihai	
Monitor economic	GRIGORE	Gică	