

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI**



***TEZĂ ABILITARE***  
***REZUMAT***

***De la endocrinologia experimentală la  
managementul bolilor endocrine rare***

**Corin Badiu**

**2016**

Teza de abilitare cu titlul „De la endocrinologia experimentală la managementul bolilor endocrine rare” include cele mai importante realizări academice, științifice, de asistență medicală și de cercetare, finalizate după obținerea titlului de doctor în medicină, în urma cu 15 ani.

Teza este o trecere în revistă a principalelor contribuții științifice în Neuroendocrinologie până în anul 2005, apoi în patologia tiroidiană și bolile endocrine rare până în momentul actual. Pe parcursul acestor ani, am participat la numeroase proiecte academice de colaborare cu universități din Marea Britanie, Danemarca, Germania și Franța, dar și la cercetări fundamentale și clinice. Endocrinologia este un domeniu foarte dinamic, trecerea de la cercetările de laborator la aplicațiile clinice fiind din ce în ce mai rapidă. Pe de altă parte, în ultima decadă, s-a dezvoltat conceptul medicinei bazată pe evidențe. Pentru susținerea diagnosticelor, au fost necesare dovezi măsurabile, ușor de îndeplinit în endocrinologie. Între acestea, figurează teste avansate de dozare a hormonilor în produsele biologice (sânge, urină, salivă, LCR), teste de tip genetic (screening-ul pentru mutația RET) și imagistică de înaltă rezoluție (tomografie computerizată, rezonanță magnetică, PET-CT), tehnici de imunohistochimie și anatomie patologică avansată. În paralel, s-au dezvoltat metodele de tratament în endocrinologie, cu grad mare de specificitate și de selectivitate. Astfel, tehnicile chirurgicale au devenit din ce în ce mai puțin invazive, timpul postoperator de recuperare fiind mic iar tratamentele endocrine se efectuează cu preparate foarte asemănătoare cu hormonii naturali, cu timp de acțiune îndelungat. Aceasta a permis dezvoltarea ghidurilor de diagnostic și tratament pentru diverse categorii de boli endocrine.

În afara acestor aspecte, în România, endocrinologia clinică mai are câteva particularități: este centralizată ca nivel de expertiză și resurse de diagnostic și tratament în câteva centre, cel mai important fiind Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon; se desfășoară în paralel cu specialitatea de diabet, nutriție și boli metabolice, fiind o specialitate separată, spre deosebire de majoritatea centrelor europene. În aceste condiții, o dezvoltare profesională completă se obține prin îmbinarea aspectelor clinice, academice și de cercetare, în spiritul abordării multidisciplinare.

Teza de abilitare dezvoltă câteva categorii de probleme: cercetări fundamentale de neuroendocrinologie, legate de hipotalamus, hipofiză și glanda pineală, care includ neuroendocrinologia ritmurilor și a balanței hidrice și cercetări fundamentale asupra efectului metabolic al androgenilor anabolizanti. Aceste studii au fost efectuate prin imunohistochimie și microscopie electronică, pe hipofize fetale. În acest mod, am dovedit că vechea teorie „o celulă-un hormon” nu este adevărată, în etapele precoce fiind întâlnită în mod obișnuit colocalizarea hormonilor. Acest aspect se întâlnește și în anumite tumori hipofizare. Aceasta a fost evaluată în cadrul unui proiect coordonat de mine, finanțat de la bugetul de stat (864/2006: Factori de transcripție ontogenetici hipofizari, implicați în oncogeneza adenoamelor hipofizare plurihormonale). Cercetări suplimentare au vizat neuroendocrinologia dezvoltării sistemului vasopresină-ocitocină la fătul uman, ca o maturizare a sistemului de control pentru balanța hidrică în perioada fetală.

Efectele metabolice ale androgenilor au fost verificate prin cercetari experimentale pe sobolani, cu investigarea echilibrului fluido-coagulant, potentialului aterogenetic si trombogen, articole publicate in reviste cu factor de impact.

In neuroendocrinologia clinica, studiile publicate de mine se refera la adenoame hipofizare, secretante sau clinic nefunctionale, aspectele abordate fiind: clasificarea imuno-histochimica, invazivitatea clinica, radiologica si histologica (Ki-67), sindromul de chiasma optica. Investigarea particularitatilor biologice ale adenoamelor hipofizare a fost ajutata de punerea la punct a metodei de imunohistochimie a hormonilor hipofizari si a markerilor de proliferare. Multe studii la care am colaborat verifica aspectele imunohistochimice comparativ cu dozarea hormonilor in sange si in LCR, precum si cu invazivitatea tumorii. Evaluarea afectarii caili optice s-a facut prin metoda moderna a tomografiei de coerenta optica. In alte studii am abordat aspectele terapeutice ale tumorilor hipofizare, de exemplu tratamentul cu Cabergolina in prolactinoame sau efectul radioterapiei si al chirurgiei. Pentru selectionarea pacientilor cu raspuns bun la tratament fata de cei rezistenti, am pus la punct si prezentat testul de supresie cu Cabergolina in prolactinoame.

Un alt aspect terapeutic, s-a referit la tratamentul de substitutie al pacientilor cu insuficienta hipofizara. In acest domeniu, am urmarit o substitutie cat mai aproape de cea fiziologica, aspecte cercetate si publicate in domeniul substitutiei cu testosteron, cu glucocorticoizi si care constituie subiectul mai multor studii clinice, finalizate sau aflate in desfasurare. Genetica tumorilor hipofizare reprezinta un domeniu interesant, mai ales in conditiile unor colaborari internationale de larga perspectiva (Marta Korbonitz, Londra), care a permis publicatii in reviste cu factor foarte bun de impact (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2015). Efectele lipsei tratamentului cu hormon de crestere sunt multiple, dar impactul cel mai important este cardiovascular, fapt ce ne-a permis publicatii in colaborare cu un grup prestigios de cercetare in cardiologie, condus de prof. dr. Dragos Vinereanu.

Experienta acumulata in domeniul tumorilor hipofizare mi-a permis sa coordonez o monografie internationala aparuta in 2012 in editura Elsevier, Molecular Pathology of Pituitary Adenomas. Cartea a primit premiul "Stefan M. Milcu" al Academiei de Stiinte Medicale.

Neuroendocrinologia clinica a inclus insa si alte subiecte interesante, cum sunt de exemplu sindroamele de neoplazie endocrina multipla. Avand in vedere baza genetica a acestora, am folosit determinarea mutatiei RET in cazul familiilor cu sindrom MEN2. In acelasi context, am coordonat multiple proiecte de cercetare, cu rezultate publicate in reviste cu factor de impact si studii finalizate ca lucrari de licenta in domeniul feocromocitoamelor. Aceste lucrari au deschis domeniul endocrinologiei bolilor rare, care necesita o abordare deosebita nu numai prin prisma diagnosticului si tratamentului, cat si pentru dezvoltarea retelelor de tratament la nivel national. Pentru unele cazuri, resursele nationale au fost depasite si am primit sprijin la nivelul de expertiza europeana, de exemplu prin tratamentul metastazelor pulmonare, cu MIBG radioactiv. O alta categorie de tumori rare este reprezentata de sindromul Cushing. In acest domeniu, am avut contributii deosebite, atat in psihoneuroendocrinologia cognitiva in hipercorticismul cronic,

patologia metabolica asociata Cushing-ului subclinic, sau tumori neuroendocrine cu co-secreție de ACTH și Cushing paraneoplazic, studii și cazuri publicate în reviste cu factor de impact. Complexitatea și prognosticul cazurilor de Cushing ne-a determinat să căutăm soluții terapeutice, inclusiv prin trial-uri clinice, folosind diferite resurse farmacologice (Ketoconazol, Pasireotide), aflate în derulare.

Patologia maligna a suprarenalelor se afla în observația noastră prin cazurile de cancer cortico-suprarenal, pe care le avem în urmărire, monitorizarea terapiei fiind efectuată prin dozări la nivelul unui centru european.

Cercetările fundamentale în biologia pinealei, în colaborare cu Universitatea din Copenhaga, au căutat să evedentieze mecanismele de reglaj în biologia ritmurilor și peptidele din clasa vasopresinei în glanda pineala. Studiile efectuate prin imunohistochimie și hibridizare in situ reprezintă priorități importante internaționale și au fost publicate în reviste cu factor mare de impact.

Cercetările în domeniul bolilor rare au pornit de la obezitatea monogenică în sindromul Prader-Willi, în cadrul unui proiect de colaborare cu Universitatea din Timișoara și Societatea Română de Genetica Medicală. Prin acest proiect, am dezvoltat o rețea națională de diagnostic precoce și tratament, care a folosit ca exemplu pentru abordarea bolilor rare în România. Din anul 2004 și până astăzi, implicarea mea în acest domeniu a fost progresivă, de la coordonarea unui grant de cercetare, până la reprezentarea României la nivel European în rețeaua Orphanet de boli rare și participarea mea în Comitetul Național de Boli Rare. Astăzi, Institutul Național de Endocrinologie, face parte, ca și centru național de excelență în boli rare endocrine, din rețelele europene de referință în domeniu. Dincolo de sindromul Prader-Willi, genetica obezității a fost explorată în mai multe studii, cel mai vast fiind programul european FP7 MEDIGENE (Factori genetici și de mediu ai sindromului de rezistență la insulină și complicațiilor pe termen lung în populațiile imigrante mediteraneene), cod 279171.

În afara obezității monogenice și patologiei metabolice, bolile rare în endocrinologie au inclus o patologie vastă, care a fost publicată în mica măsură, fie ca și prezentări de caz, fie ca prezentări poster sau prezentări orale la manifestările științifice de profil.

O parte semnificativă a contribuției mele în cercetarea, asistența medicală și învățământul universitar în Endocrinologie se referă la patologia tiroidiană. În anul 2005 vedea lumina tiparului, sub egida Editurii Academiei Române, cartea "Chirurgia endocrină cervicală" autori Corin Badiu și Bogdan Stanescu, indexată de WorldCat.org, care se afla în cele mai renumite biblioteci din lume.

Începând cu anul 2005 am dedicat un timp considerabil patologiei tiroidiene, în special cancerului tiroidian diferențiat și cel medular, dar și unor cazuri cu patologie de vecinătate precum hiperparatiroidismul primar sau secundar sau patologia malignă paratiroidiană. Cancerul tiroidian diferențiat a făcut subiectul a numeroase articole, prezentări plene și analiza aspectelor particulare, precum cancerul tiroidian în sarcină, cancerul tiroidian la copil sau cancerul tiroidian radioiodo-rezistent. În 2011 am participat la o competiție de granturi în cadrul

Programului 4 – parteneriate in domenii prioritare, in care am castigat finantarea pentru un amplu program de cercetare abreviat GENITIR: „Markeri moleculari ca predictorii ai evolutiei postterapeutice si prognosticului în managementul carcinomului tiroidian diferentiat” Coordonator - Institutul National de Endocrinologie „C.I.Parhon” Parteneri: Institutul de Biologie si Patologie Celulara „N. Simionescu”; Institutul de Virusologie „St. Nicolau”, Agilrom Scientific, valoarea contractului: 2.919.000 lei

Din acest proiect avem numeroase raportari si articole publicate in reviste cu factor de impact, care abordeaza problema geneticii in cancerul tiroidian diferentiat. In domeniul vecin al cancerului medular tiroidian, am participat la dezvoltarea protocoalelor de diagnostic si tratament, fiind cel mai bun exemplu de medicina translationala, in care cercetarea genetica aduce rapid beneficii clinice prin screeningul mutatiei ret.

Cancerul paratiroidian este o patologie rara, cu prognostic grav si care necesita o reevaluare frecventa si abordare multidisciplinara, din care am prezentat o serie de cazuri.

A doua parte a tezei de abilitare prezinta activitatea academica, de invatamant si formare profesionala, ce a constituit o mare parte din investitia de timp si energie a ultimilor 15 ani.

In acest domeniu am incercat sa aduc si sa mentin standardele educationale europene, inclusiv prin ceea ce am reusit sa implinesc, in calitate de director la centrul National de Perfectionare in Domeniul Sanitar. Caile de actiune au fost diverse, de la implicarea in redactarea actelor normative in domeniul invatamantului postuniversitar medico-farmaceutic uman pana la exemplul personal in formarea rezidentilor, sustinerea activitatii didactice de formare profesionala a asistentilor medicali si moaselor, standardizarea pregatirii si mai ales a evaluarii performantelor la examenele de specialitate si la concursuri.

O integrare optima a invatamantului cu asistenta medicala, perfectionarea si cercetarea stiintifica se poate obtine prin implicarea directa a tuturor verigilor din lantul educational. Astfel, participarea directa se obtine prin practica medicala cu responsabilitate, chiar la nivelul rezidentilor, in limita experientei medicale dobandite in conformitate cu nivelul de pregatire.

Implicarea studentilor si rezidentilor in activitatea de cercetare, tinand cont de aptitudini si nivelul de cunostiinte, poate asigura si continuitatea echipelor de cercetare dar si schimburile de experienta cu alte centre, atat de necesare pentru dezvoltarea abilitatilor si a retelelor de excelenta.

Ultimul grup de informatii din teza de abilitare cuprinde lista referintelor, contributiile personale si prezentari in cadrul colaborarilor academice in domeniu, totalizand aproape 100 referinte bibliografice, cele mai multe in reviste cu factor de impact.