



**UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE “CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL: MEDICINĂ**

**Diabetul zaharat - de la cercetare fundamentală la
cercetare clinică și noi perspective terapeutice**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

**CANDIDAT :
Conf. Dr. Cristian Guja
UMF “Carol Davila” Bucuresti
Disciplina Diabet, Nutriție și Boli Metabolice**

2018

REZUMAT / ABSTRACT

Teza de Abilitare cu titlul „*Diabetul zaharat - de la cercetare fundamentală la cercetare clinică și noi perspective terapeutice*” prezintă întreaga activitate a candidatului, Conf. Dr. Cristian Guja, în perioada 2003-2018 (cuprinzând realizările științifice și de cercetare, realizările didactice și cele profesionale) precum și planurile de perspectivă pentru viitor în ceea ce privește dezvoltarea carierei științifice (inclusiv proiecte viitoare de cercetare), didactice/academice, și profesionale.

Prima secțiune a tezei de abilitare are 9 capitole și prezintă contribuțiile originale ale autorului la diferite proiecte de cercetare din domeniul diabetului zaharat (capitole 1-7), principalele realizări didactice/academice (capitol 8) precum și profesionale (capitol 9) ale acestuia.

Primul capitol al acestei secțiuni prezintă detaliile studiului genetic al populației cu DZ tip 1 (DZ1) din România, rezultate obținute în perioada 2003-2007 pe un lot de 423 familii cu DZ1 (1515 subiecți dintre care 439 pacienți DZ1 tip 1). Au fost genotipate regiunile HLA de clasa I (B și C) și de clasa a II-a (DRB1 și DQB1), regiunea genei insulinei precum și genele *CTLA-4*, *ICAM-1* și *NAC1*. Rezultatele au fost publicate în reviste indexate Clarivate Analytics (Ueda et al. *Nature* 2003, Nejentsev et al. *Lancet* 2003, Guja et al. *J Cell Mol Med* 2004, Barratt et al. *Diabetes* 2004) sau în alte BDI (Guja et al. *Rom J Intern Med* 2004, Guja et al. *Rom J Diab Nutr Metab Dis* 2007, Guja et al. *Rom J Diab Nutr Metab Dis* 2010) și, de asemenea, prezentate la congresele anuale ale American Diabetes Association (ADA) sau European Association for the Study of Diabetes (EASD) în perioada 2003-2012. Principalele rezultate au fost confirmarea ipotezei că unele variante genice ale HLA de clasa I *HLA-B* și *C* ar putea fi asociate cu riscul DZ1 și reconfirmarea efectului diabetogen al *HLA-DQB1*02* și *DQB1*0302*. Ca o particularitate se identifică creșterea în timp a numărului de pacienți DZ1 care nu poartă aceste alele de risc, subliniind presiunea în creștere a factorului de mediu diabetogen. S-a reconfirmat efectul puternic diabetogen al alelei -23 *HphI A* din regiunea genei insulinei *INS-VNTR* precum și asocierea unor polimorfisme ale genei *CTLA4* cu riscul DZ1. În sfârșit, am identificat un posibil efect diabetogen al unor polimorfisme ale genei *ICAM-1* (familii din România și Sardinia) și *N Acetil Transferazei*, neconfirmat însă pentru alte populații caucaziene.

În cel de-al *doilea capitol* sunt prezentate alte contribuții la studiul geneticii DZ1 obținute în perioada 2003-2007 prin colaborarea cu Prof. John Todd în cadrul Wellcome Trust/JDRF Diabetes and Inflammation Laboratory, Universitatea din Cambridge precum și prin participarea

la Consorțiul pentru Studiul Geneticii DZ1 (T1DGC). În urma acestor colaborări, candidatul a contribuit la identificarea mai multor regiuni asociate riscului DZ1, între care gena *Lyp/PTPN* de pe cromozomul 1p13 (Smyth et al. *Diabetes* 2004) și gena *IFIH1* de pe cromozomul 2q24.3 (Smyth et al. *Diabetes* 2006) precum și la elucidarea rolului genei receptorului vitaminei D (*VDR*) de pe cromozomul 12q12-q14 (Nejentsev et al. *Hum Mol Genet* 2004, Nejentsev et al. *Diabetes* 2004). De asemenea, candidatul a participat la obținerea și analizarea rezultatelor pentru unul din primele studii de tip Genome Wide Association Scans din DZ1 (Todd et al. *Nature Genetics* 2007).

Capitolul 3 prezintă rezultatele obținute în urma cooperării cu Institutul de Biologie și Patologie Celulară „N. Simionescu” din București în cadrul a 2 granturi naționale finanțate UEFISCDI și în urma cărora au fost identificate mai multe variante genice asociate cu riscul complicațiilor cronice ale DZ la pacienții din România. Rezultatele au fost publicate în 3 articole indexate Clarivate Analytics (Heltianu et al. *Cent Eur J Biol* 2008, Heltianu et al. *Cent Eur J Biol* 2009 și Manea et al. *BBRC* 2011). Principalele rezultate au fost confirmarea rolului unor polimorfisme ale genelor *eNOS*, *Enzimei Conversie Angiotensinei* și *Endotelinei-1* cu riscul de neuropatie și boală renală cronică la pacienții cu diabet zaharat.

Capitolul 4 prezintă rezultatele unei noi metode de analiză genetică a secvenței de nucleotide de la nivelul promotorilor genelor asociate DZ1 și DZ2. Rezultatele au fost publicate într-un articol indexat Clarivate Analytics (Ionescu-Tîrgoviște et al. *PLoS One* 2015) contribuind la mai bună caracterizare a fenotipului de diabet zaharat „intermediar”.

Capitolul 5 prezintă rezultatele obținute în urma colaborării cu Șef Lucrări Dr. Sorin Ioacă (Clinica Diabet și Endocrinologie ”Elias”, UMF „Carol Davila” București) privind analiza mortalității la pacienții cu diabet zaharat din România. Rezultatele au fost prezentate în 8 articole indexate Clarivate Analytics publicate în perioada 2009-2018 (*Diabetes Research and Clinical Practice* 2009, 2011, 2013, *Acta Endocrinologica* 2012, 2017, *PLoS One* 2014, *J Diabetes Research* 2015 și *Endocrine Research* 2018). De asemenea ele au fost prezentate poster sau oral la congresele ADA și EASD din această perioadă. Primele articole au indicat creșterea continuă a speranței de viață a persoanelor cu DZ1 sau DZ2 în ultimele 6-7 decenii, cu scăderea în paralel a ratelor de mortalitate și au identificat de asemenea creșterea ponderii decesului de cauză cardiovasculară (CV) și scăderea decesului cauzat de boli infecțioase sau boală renală terminală. Aceste tendințe se regăsesc și pe subgrupe de pacienți cum ar fi cei cu DZ tip 2 tratați cu insulină sau cei cu vârstă peste 65 ani. Un alt articol (Ioacă et al. *PLoS One* 2014) a indicat siguranța tratamentului cu

insulină, în particular cu insulina bazală glargine, în ceea ce privește riscul de deces prin malignitate la pacienții cu DZ2. Alte studii au indicat siguranța tratamentului cu insulină glargine în ceea ce privește riscul de deces de cauză CV (Ioacă et al. *J Diabetes Res* 2015) precum și riscul crescut de deces la pacienții tratați cu insulină și sulfoniluree (Ioacă et al. *Acta Endocrinologica* 2017).

Capitolul 6 prezintă rezultatele obținute în calitate de coordonator național al studiului DURATION-8 (evaluarea eficacității și siguranței asocierii între exenatid cu administrare săptămânală – ExeQW - și dapagliflozin) și de coordonator internațional al studiului DURATION-7 (evaluarea eficacității și siguranței asocierii ExeQW la tratamentul cu insulină glargine). ExeQW (un analog de receptori de GLP-1) și dapagliflozin (un inhibitor de co-transportor renal sodiu glucoză) sunt reprezentanți ai celor 2 clase de antidiabetice moderne care au dovedit beneficii de protecție CV dincolo de efectul normo-glicemiant. Rezultatele au fost publicate în 5 articole indexate în perioada 2016-2018: Frias et al. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2016, Guja et al. *Diabetes Obes Metab* 2018, Jabbour et al. *Diabetes Obes Metab* 2018, Frias et al. *Diabetes Obes Metab* 2018 și Jabbour et al. *Diabetes Care* 2018. De asemenea, ele au fost comunicate oral de către autor (EASD Munchen 2016, EASD Lisabona 2017) și poster la congresele ADA și EASD.

Ultimele 2 capitole prezintă principalele realizări didactice și profesionale ale candidatului. Recunoașterea acestora s-a concretizat printre altele prin alegerea ca vicepreședinte al Societății Române de Diabet (2012-2018) și ca membru corespondent al Academiei de Științe Medicale (2017). Din anul 2012 am fost Editor Executiv și apoi Editor Principal al *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*.

Cea de-a doua secțiune a tezei prezintă proiectele în derulare ale autorului (incluzând un proiect finanțat UEFISCDI și 3 studii multicentrice internaționale în calitate de coordonator național) precum și perspectivele de viitor. Printre direcțiile prioritare de cercetare în viitor sunt incluse studiul factorilor genetici asociați cu riscul crescut DZ2 în România, identificarea unor biomarkeri pentru diagnosticul precoce al DZ2 precum și inițierea unei cohorte de pacienți cu DZ2 nou diagnosticați pentru a evalua impactul controlului glicemic precoce (metodei terapeutice de obținere a acestuia) asupra apariției complicațiilor cronice ale diabetului zaharat. Se prezintă analiza SWOT privind realizarea acestor obiective. De asemenea sunt prezentate perspectivele de dezvoltare a carierei academice și profesionale, cu accent pe abordarea componentei psihologice a pacienților cu afecțiuni cronice ca element cheie în obținerea unei decizii terapeutice comune cu aceștia.