

Rezumat teză de doctorat

Titlul: Carcinomul tiroidian diferențiat cu origine în celula foliculară: biomarkeri moleculari și strategii terapeutice

Doctorand: Tiucă Robert-Aurelian

Conducător științific: Prof. Univ. Dr. Pașcanu Ionela Maria

Carcinomul tiroidian diferențiat (CTD) cu origine în celula foliculară reprezintă cea mai frecventă neoplazie endocrină malignă, cu o prevalență globală în creștere în ultimele decade. Această patologie domină oncologia endocrină, necesitând o abordare multidisciplinară și o monitorizare pe termen lung.

Din cadrul acestei patologii, fac parte următoarele tipuri histologice: carcinomul papilar tiroidian, carcinomul folicular tiroidian, și carcinomul oncocitar tiroidian. Dintre aceste tipuri histologice, carcinomul papilar tiroidian este cel mai frecvent întâlnit. Dată fiind originea în celula foliculară tiroidiană, aceste tipuri de cancer tiroidian prezintă numeroase caracteristici funcționale cu țesutul tiroidian indemn, prezentând în numeroase cazuri o evoluție indolentă și un răspuns bun la terapii specifice, cum ar fi tratamentul cu iod radioactiv. Cu toate acestea, există și forme de CTD cu evoluție clinică nefavorabilă, din cauza rezistenței la tratamentul inițial sau a unor procese de dediferențiere, ce poate duce la dezvoltarea metastazelor la distanță.

Etiopatogeneza CTD este complexă, fiind influențată atât de numeroși factori de mediu, cât și de factori genetici. În ultimii ani, cercetările internaționale au pus accent pe identificarea unor biomarkeri moleculari cu rol diagnostic și prognostic, precum și pe dezvoltarea unor strategii personalizate în ceea ce privește managementul pacienților diagnosticați cu această patologie. Scopul final al acestor cercetări este de a optimiza eficacitatea tratamentului, de a minimiza efectele adverse, și de-a îmbunătăți rata de supraviețuire și calitatea vieții pacienților.

Contribuția personală a tezei de doctorat este structurată în trei studii. Obiectivul principal al acestora l-a reprezentat pe deoparte investigarea eficienței tratamentului cu iod radioactiv la pacienții diagnosticați cu CTD, iar pe de altă parte investigarea rolului prognostic al polimorfismelor rs1799983 și rs2070744 ale genei sintetazei oxidului nitric 3 (*NOS3*) în cadrul acestei patologii. În acest context, am definit trei direcții de cercetare ce au avut drept scop investigarea obiectivului major menționat anterior.

Primul studiu a reprezentat un studiu de tip caz-control, având drept scop evaluarea răspunsului terapeutic la pacienții diagnosticați cu CTD, comparând evoluția pacienților care au primit iod radioactiv cu cei care nu au primit un astfel de tratament. Studiul a inclus 76 de subiecți, dintre care 58 de pacienți diagnosticați cu CTD care au primit terapie cu iod radioactiv (grupul caz), respectiv 18 pacienți cu CTD ce nu au primit un astfel de tratament (grupul control). Rezultatele acestui studiu au pus în evidență faptul că pacienții cu CTD ce au beneficiat de tratament cu iod radioactiv au prezentat rate mai scăzute ale răspunsului biochimic incomplet comparativ cu cei care nu au primit iod radioactiv ($p = 0,019$). De asemenea, am evidențiat faptul că tratamentul cu iod radioactiv ar fi eficient în reducerea riscului de răspuns biochimic incomplet, inclusiv în cazurile cu histologie indolentă ($p = 0,030$). Mai mult, studiul a evidențiat faptul că sexul masculin ($p = 0,008$) și răspunsul structural incomplet ($p = 0,002$) au fost considerați factori predictivi semnificativi pentru un răspuns biochimic incomplet, indiferent de tipul histologic analizat. Acest studiu reprezintă o contribuție importantă la o selecție

redușă de studii existente în literatura națională și internațională care au evaluat eficacitatea tratamentului cu iod radioactiv pe populația Europei de Est, în special pe populația românească.

Al doilea studiu și-a propus să evalueze rolul potențial al polimorfismelor rs1799983 și rs2070744 ale genei *NOS3* în evoluția clinică a CTD. Acest studiu de tip caz-control a inclus 172 de subiecți, dintre care 88 diagnosticați cu CTD (grupul caz), respectiv 84 de subiecți sănătoși (grupul control). Pentru analiza genetică, de la fiecare participant s-a recoltat o probă de 4 mL de sânge venos, după obținerea consimțământului informat. ADN-ul a fost izolat din aceste probe utilizând kitul PureLink Genomic DNA, iar genotiparea polimorfismelor *NOS3* s-a realizat prin teste TaqMan, aplicate pe un sistem de PCR în timp real. Rezultatele acestui studiu au pus în evidență faptul că polimorfismele analizate nu s-au asociat semnificativ cu riscul de apariție al CTD, controlul biochimic incomplet sau cu apariția metastazelor. Acest studiu este primul de acest fel atât la nivel național, cât și internațional, investigând pentru prima dată asocierea acestor polimorfisme cu CTD. Deși nu s-au evidențiat asocieri statistice semnificative, rezultatele contribuie la conturarea unui rol limitat al acestor variații genetice ca factori predictivi individuali în CTD și subliniază importanța unei abordări genetice multifactoriale în studiul evoluției tumorale.

Al treilea studiu a extins analiza genetică realizată în cadrul studiului anterior, investigând asocierile dintre polimorfismele rs1799983 și rs2070744 ale genei *NOS3* și caracteristicile clinicopatologice ale pacienților diagnosticați cu CTD. Acest studiu a fost de asemenea de tip caz-control și a inclus 134 de subiecți, dintre care 66 de pacienți diagnosticați cu CTD (grupul caz), respectiv 68 de subiecți sănătoși (grupul control). În vederea analizei genetice a fost recoltată o probă de sânge venos de 4 mL de la fiecare participant, după semnarea unui consimțământ informat. ADN-ul a fost extras din aceste probe de sânge folosind PureLink Genomic DNA Kit, iar polimorfismele *NOS3* au fost genotipate folosind teste TaqMan pe un sistem de PCR în timp real. Rezultatele acestui studiu au evidențiat faptul că polimorfismul rs1799983 s-a asociat semnificativ cu dimensiunea tumorii ($p = 0.004$), sugerând un posibil rol al acestei variații genetice în influențarea agresivității tumorale. De asemenea, genotipul CT varianta heterozigot al rs2070744 s-a dovedit a fi un factor protector semnificativ pentru controlul structural ($p = 0.032$). Asemenea studiului anterior, acesta este primul din literatură care a analizat aceste variații genetice în raport cu caracteristicile clinicopatologice ale pacienților cu diagnostic de CTD, furnizând o bază solidă pentru viitoare cercetări de validare și aprofundare a acestor rezultate.

În concluzie, teza de doctorat aduce contribuții relevante în abordarea CTD, prin analizarea unor factori terapeutici și genetici implicați în evoluția bolii și prin deschiderea unor direcții noi de cercetare în domeniul oncologiei tiroidiene.