

Rezumatul tezei de abilitare

Hipertensiunea portală este principalul mecanism care duce la apariția complicațiilor în majoritatea bolilor hepatice cronice evolutive. De aceea diagnosticul și tratamentul hipertensiunii portale reprezintă un domeniu de mare interes în cercetare, nutrinnd speranța că acumulând dovezi noi, vom putea în viitor crește supraviețuirea pacienților cu boli hepatice cronice.

Pornind de rezultatele obținute în cadrul tezei de doctorat, intitulată "*Evaluarea mijloacelor de diagnostic și prognostic în hipertensiunea portală*" și elaborată sub îndrumarea prof. dr. Mircea Grigorescu între 2008-2012, am continuat cercetarea clinică în domeniul hipertensiunii portale urmărind trei domenii principale: diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii portale, complicațiile cirozei hepatice și bolile vasculare hepatice.

În domeniul diagnosticului neinvaziv al hipertensiunii portale, pe lângă continuarea studiilor de validare a elastografiei tranzitorii hepatice și splenice, am validat tehnici noi de elastografie hepatică în diagnosticul hipertensiunii portale. Astfel, am fost primul grup care a demonstrat că elastografia hepatică tip 2D-SWE (Aixplorer) și SWE (General Electric) sunt utile în diagnosticul hipertensiunii portale și au rezultate similare cu elastografia tranzitorie. Evaluarea acestor metode a fost făcută folosind măsurarea invazivă a gradientului venos hepatic (HVPG), metoda standard de diagnostic a hipertensiunii portale. Aceste studii au fost publicate în reviste din prima cuartilă în domeniul hepatologiei (*Journal of Hepatology*) și a ultrasonografiei (*Ultraschall in der Medizin*). De asemenea, am participat la două studii multicentrice de validare a elastografiei tranzitorie în diagnosticul hipertensiunii portale, studii ce au fost publicate în jurnalul *Hepatology*.

În privința complicațiilor bolilor hepatice avansate, am studiat atât factori de risc de decompensare la acești pacienți (coexistența sindromului metabolic, infecțiile bacteriene sau rezecția hepatică), cât și evaluarea metodelor de diagnostic (markeri serologici de infecție la pacienții cirofici) sau tratament (validarea conceptului de *preemptive TIPS*).

Majoritatea bolilor vasculare hepatice au ca și consecință apariția hipertensiunii portale și complicațiile legate de aceasta. În plus, aceste boli sunt rare și în literatură sunt publicate relativ puține date, existând astfel, un câmp deschis cercetării clinice. Primul pas pentru a putea face cercetare clinică în acest domeniu l-a reprezentat implementarea unui registru local de boli vasculare hepatice (sindrom Budd-Chiari, tromboza venei porte sau hipertensiune portală idiopatică), registru creat în urma unui proiect de cercetare post-doctoral finanțat de UEFISCDI și intitulat *Hipertensiunea portală idiopatică: Registrul Regional pentru identificarea de noi metode neinvazive de diagnostic*. Deși numărul pacienților este relativ redus având în vedere raritatea bolilor, am contribuit la studii multicentrice internaționale care au avut ca obiectiv analizarea prognosticului pacienților cu hipertensiune portală idiopatică supuși intervențiilor chirurgicale abdominale și descrierea istoriei naturale a pacienților cu șunturi porto-sistemice (malformația Abernethy), rezultate publicate în două articole în jurnalul *Hepatology*. De asemenea registrul a fost afiliat la un registru internațional de boli vasculare hepatice, implementat de către grupul VALDIG (*Vascular Liver Disease Group*), fapt ce va crea oportunități multiple de studii multicentrice.

Contribuțiile în cele trei mari domenii ar fi fost dificile fără a obține finanțare prin intermediul granturilor de cercetare. Astfel, în calitate de director am condus un proiect tinere echipe (*MetabolomIca-Marker neinvaziv de pEritonita bacTeriana spontana la pacienti cu ciroza decompensata- studiul MIMETIC-PN-II-RU-TE-2014-4-0709*), un proiect post-doc (*Hipertensiunea portală idiopatică: Registrul Regional pentru identificarea de noi metode neinvazive de diagnostic- PN-III-P1-1.1-PD-2016-0689*) și un proiect finanțat de Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" (*Aprecierea riscului de decompensare hepatică post-terapeutică la pacienții cu hepatocarcinom*).

Maturitatea ca și cercetător vine prin recunoașterea în comunitatea academică internațională din același domeniu de cercetare. În acest sens, am fost onorat să particip la elaborarea ghidului european de elastografie hepatică (*EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound*

Elastography, Update 2017) și am fost invitat să fac parte din grupul de lucru ce va elabora cel mai important ghid internațional de diagnostic și tratament al hipertensiunii portale (*Baveno VII*).

Nu în ultimul rând, pentru a putea face cercetare clinică eficientă este nevoie de o echipă bine pregătită și bine încheată. Astfel, profitând de poziția universitară, am înființat cercul studențesc *Liver Research Club*, în cadrul căruia studenți, rezidenți și doctoranzi sunt inițiați în scrierea de granturi, metodologia de cercetare și scrierea de articole. Cei mai mulți dintre studenții și doctoranzii formați în cadrul *Liver Research Club* au fost integrați în diferite proiecte de cercetare și au putut beneficia de rezultate bune (publicarea de articole și participări la manifestări științifice naționale și internaționale).

Atât cercetarea clinică cât și cariera universitară sunt foarte asemănătoare unui concurs athletic de ștafetă. Datorăm ceea ce stim mentorilor și avem datoria să predăm ștafeta mai departe, prin formarea generațiilor viitoare. Pună parte din formarea mea ca cercetător o dătoresc stagiilor de cercetare efectuate în Serviciul de hepatologie din Toulouse (Franța) sub îndrumarea prof. dr. Christophe Bureau și prof. dr. Jean Pierre Vinel și din Laboratorul de hemodinamică hepatică din Hospital Clinic din Barcelona (Spania) sub îndrumarea prof. dr. Jaume Bosch și prof. dr. Juan Carlos Garcia-Pagan. Pe lângă experiența acumulată cu ocazia acestor stagii, am rămas în strânsă legătură cu aceste grupuri de cercetare și împreună am realizat multiple proiecte de cercetare comune și, nu în ultimul rând, am deschis oportunitatea formării altor tineri cercetători în aceste centre.

Abstract

Portal hypertension is the main driver of complications in advanced liver diseases. Therefore, the diagnosis and the treatment of portal hypertension is the field of great interest in clinical research, hoping that finding new evidence will increase the survival of these patients.

The research within the Ph.D. thesis, entitled „Diagnosis and prognosis in portal hypertension” and elaborated between 2008-2012 under the supervision of Pr Mircea Grigorescu, was continued following three lines: non-invasive diagnosis of portal hypertension, the complications of cirrhosis and vascular liver diseases.

In the field of non-invasive diagnosis of portal hypertension, apart from continuing to validate transient elastography, we validate new elastographic methods for diagnosis of portal hypertension. Thus, we were the first group which demonstrated that 2D-SWE (Aixplorer) is similar to transient elastography in the diagnosis of portal hypertension. The validation of these methods was done using the standard method for diagnosis of portal hypertension, namely Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG). This study was published in the Journal of Hepatology. Moreover, we participated in two validation multicentric studies for transient elastography published in the Hepatology journal.

Regarding the complication of cirrhosis, we studied the factors associated with the risk of decompensation (the presence of metabolic syndrome, bacterial infections, and hepatic surgery) and which are the best diagnosis (serum markers of bacterial infections) and treatment methods (the validation of the concept of preemptive-TIPS).

The majority of vascular liver diseases are manifesting by portal hypertension and have similar complications with cirrhosis. These diseases are rare and the evidence in literature are scarring and, thus, the field represents an opportunity for clinical research. The first step in the research in this field is to implement a local registry for vascular liver diseases (Budd-Chiari syndrome, portal vein thrombosis, and idiopathic portal hypertension). This registry was funded by a UEFISCDI research grant entitled Idiopathic Non-Cirrhotic portal hypertension: regional registry for improving the identification of new non-invasive diagnostic tool. Although these diseases are rare, we contribute to international multicentric studies that aimed to study the prognosis of the patients with idiopathic portal hypertension submitted to abdominal surgery and the description of natural history in patients with congenital portosystemic shunts (Abernethy malformation), both published in Hepatology journal. Moreover, our registry was affiliated to the international registry created by the VALDIG (Vascular Liver Disease Group), and, thus, will create more opportunities for multicentric studies.

The studies in these three directions were funded by the following research grants: Metabolic profile - a non-Invasive Marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated Cirrhosis (PN-II-RU-TE-2014-4-0709), Idiopathic Non-Cirrhotic portal hypertension: regional registry for improving the identification of new non-invasive diagnostic tool (PN-III-P1-1.1-PD-2016-0689) and an internal grant of our University (The risk of decompensation after surgery in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma).

International recognition is an important achievement for any researcher. I was honored to participate in the elaboration of the European guideline for hepatic elastography (EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017) and I was invited to

participate among the panelist of the latest consensus for the treatment of portal hypertension (Baveno VII).

To obtain good results in clinical research you need a well-trained team. Therefore, I created a student working group entitle Liver Research Club, where students and Ph.D. students are trained in grant writing, research methods and article publication. The majority of participating students were integrated into the research team of different ongoing projects and they had good results (published papers, participation to national and international congresses).

The research and the university mentorship are like a relay race: we own everything that we know to our mentors and we have to give forward our knowledge to the next generation. My training as a researcher was based on fellowships in Toulouse (France) under the supervision of Pr. Christophe Bureau and Pr. Jean Pierre Vinel and in Barcelona (Spain) under the supervision of Pr. Jaime Bosch and Pr. Juan Carlos Garcia-Pagan. Apart from the experience accumulated in these fellowships, we kept a good relationship with these groups and we had multiple common research projects.

