

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată „Ateroscleroza subclinică în bolile metabolice: de la mecanisme genetice, implicații clinice și prognostice la medicina personalizată” sintetizează activitatea științifică, academică și profesională pe care am desfășurat-o de la obținerea titlului de Doctor în Medicină (2012), precum și perspectivele legate de cele trei direcții menționate.

Cercetările efectuate în această perioadă au fost o continuare a temelor abordate în timpul studiilor de doctorat. Principalele studii de cercetare în domeniul bolilor metabolice au stat la baza elaborării tezei de doctorat: „Evaluarea disfuncției endoteliale în sindromul metabolic”, sub îndrumarea prof. dr. Dumitru Zdrengea, care a fost susținută public în anul 2012, obținând calificativul: Excelent.

Teza de abilitare este împărțită în trei părți principale (I, II și III), după cum urmează:

Prima parte (I) cuprinde principalele rezultate obținute în studiile de cercetare după obținerea doctoratului, precum și cele mai importante realizări didactice și profesionale, prezentate în patru subcapitole. Partea a doua (II) a tezei prezintă perspectivele privind activitatea de cercetare, academică și profesională, iar partea a treia (III) include referințele utilizate pentru pregătirea acestei teze.

Principalele direcții de cercetare postdoctorală au vizat ateroscleroza subclinică în bolile metabolice și consecințele cardiace ale bolilor metabolice, de la genetică/epigenetică până la medicină personalizată.

Capitolul I.1. include o sinteză a realizărilor științifice, academice și profesionale. Am absolvit Facultatea de Medicină în anul 1998, fiind în prezent medic primar de Medicină Internă și din 2013, medic specialist în specialitatea de Cardiologie. Cele mai importante performanțe profesionale le-am atins în domeniul cardiologiei, ecocardiografiei, bolilor metabolice și metodelor de evaluare a aterosclerozei subclinice. Cariera didactică a debutat în anul 2001 când am devenit prin concurs, preparator universitar la Clinica Medicală IV a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”. În 2005, am fost promovată în funcția de asistent universitar, apoi șef de lucrări în 2013, iar din 2019 sunt conferențiar universitar la disciplina Semiologie Medicală în cadrul Departamentului 5 de Medicină Internă, UMFCN. Am desfășurat activități practice, stagii clinice și cursuri de Semiologie medicală cu studenții anului III Medicină și Medicină Dentară, stagii clinice și cursuri de Medicină Internă cu anul IV Medicină, Medicină Dentară și Asistenți Medicali Licențiați și stagii de Patologie clinică cu studenții anului II Farmacie. În prezent, activitatea mea didactică o desfășor la linia de predare în limba franceză: stagii și cursuri de Semiologie medicală și de Medicină internă, la anul III Medicină, anul III Medicină Dentară și anul II Farmacie. Am coordonat peste 20 de lucrări de licență, încurajând și sprijinind studenții în alegerea subiectelor de actualitate. Dintre acestea, unele studii de licență au avut subiecte legate de ateroscleroza subclinică în bolile metabolice. Împreună cu echipa catedrei Medicală IV, am editat 12 cărți de Semiologie și Medicină Internă pentru studenții Facultății de Medicină, Farmacie și Medicină Dentară, în limba română, franceză și engleză. Activitatea academică și de cercetare este una diversă, iar vizibilitatea acesteia este demonstrată de 51 de articole publicate în WOS, 32 ca autor principal, un indice Hirsch 7 în Web of Science și 10 în Google Scholar, cu un factor de impact cumulat de articole ISI publicate în Web of Science ca autor principal, egal cu 44,45. Numărul de citări ale articolelor ISI este de 136 în Web of Science, respectiv 356 în Google Academic. Cercetările efectuate în perioada doctorală și postdoctorală au demonstrat cel mai bine că activitatea de cercetare necesită mobilizarea a numeroase resurse și se desfășoară cel mai bine în echipă. Împreună cu alte cadre universitare de la Catedra de Cardiologie, Catedra de Biochimie, și Universitatea Babeș-Bolyai, am înființat o echipă de cercetare implicată într-un proiect de cercetare PN II, unde am participat ca membru al echipei. În 2016, a fost creată o echipă de cercetare interdisciplinară care include cercetători cu expertiză în nutriție și nutrigenomică de la USAMV Cluj-Napoca, împreună câștigând șase (6) granturi – cecuri de inovare PN III, unul dintre acestea, în calitate de manager de proiect. Am participat la proiectarea și elaborarea a trei (3) capitole de carte publicate în edituri internaționale, în calitate de autor principal în domeniul nutriției, deficiențelor de micronutrienți și epigeneticii.

Activitatea de cercetare se întinde pe o durată de peste zece ani a cuprins multe subiecte. Principalele teme de interes au fost: măsurarea disfuncției endoteliale și a rigidității arteriale folosind metode non-invazive.

Valorile clinice și prognostice ale acestor măsurători și mecanismele patogene implicate în dezvoltarea rigidității arteriale sunt intens studiate în întreaga lume. Măsurarea vitezei undei de puls, metodă considerată „standardul de aur” pentru evaluarea rigidității arteriale, s-a dovedit a fi un factor predictiv independent pentru mortalitatea cardiovasculară.

Disfuncția endotelială este considerată primul pas în procesul de ateroscleroză, iar evaluarea acesteia reprezintă un obiectiv esențial în practica medicală deoarece depistarea precoce a acesteia poate fi o punte de prevenire a bolilor cardiovasculare. Tema de cercetare abordată este semnificativă în contextul pandemiei de obezitate și boli metabolice, obiectivul principal fiind să descifreze mecanismele intime ale disfuncției endoteliale în bolile metabolice, identificarea consecințele acestora asupra funcției cardiace și deschiderea de noi domenii de cercetare în medicina personalizată.

Conceptul de medicină personalizată (de precizie) (PM) subliniază inovațiile științifice și tehnologice care permit medicului să adapteze predicția, diagnosticul și tratamentul bolii individual, pe baza unei abordări personalizate. Provocarea majoră pentru sistemele medicale este de a translați progresele moleculare și genomice în clinică.

Epigenetica se referă la studiul modificărilor ereditare ale expresiei genelor care nu sunt cauzate de modificări ale secvenței ADN. Modificările epigenetice acționează direct prin transcripție în regiunile reglatoare ale genelor și modulează inițierea, alungirea și terminarea transcripției.

Modificările epigenetice, determinate de condițiile de mediu, funcționează ca un centru de control pentru a crește sau a reduce expresia genelor și se crede că funcționează ca o memorie celulară a condițiilor de mediu anterioare, astfel încât mediile viitoare pot fi anticipate fiziologic.

Referitor la acest aspect, temele de cercetare ale echipei de cercetare din care fac parte, au încercat să aducă o contribuție semnificativă în acest domeniu. Rezultatele sunt prezentate în: **Capitolul I.2** „Contribuții la evaluarea aterosclerozei subclinice în bolile metabolice”, **Capitolul I.3** „Implicațiile clinice și prognostice ale bolilor metabolice” și în **Capitolul I.4** „Medicina personalizată în bolile metabolice”.

Subcapitolul I.2.1. include rezultatele cercetării privind „Evaluarea disfuncției endoteliale”. Disfuncția endotelială este considerată un factor predictiv independent al riscului de evenimente cardiovasculare. Având în vedere prevalența bolilor cardiovasculare (CVD), depistarea precoce a disfuncției endoteliale este esențială. Revizuirea literaturii de specialitate prezintă metode de evaluare invazive și neinvazive, pornind de la vasodilatația mediată de flux, considerată „standardul de aur” și relația dintre disfuncția endotelială și parametrii de rigiditate arterială.

Subcapitolul I.2.2. prezintă rolul central al disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ în dezvoltarea complicațiilor infecției cu SARS-CoV-2, consecințele lor fiziopatologice și investighează principalele ținte terapeutice care derivă din această endoteliopatie.

Subcapitolul I.2.3. include rezultatele studiului privind evaluarea disfuncției endoteliale și a rigidității arteriale la subiecții cu sindrom metabolic. Am investigat efectul unui β 2-agonist, Salbutamolul asupra parametrilor arteriali, prin măsurători derivate din analiza undei de puls (PWA) și a indexului de augmentație, rezultate prezentate în **subcapitolul I.2.3.1**. Evaluarea disfuncției endoteliale și a rigidității arteriale la pacienții cu sindrom metabolic permite identificarea precoce a aterosclerozei subclinice, iar PWA este o tehnică simplă capabilă să evalueze rigiditatea arterială sistemică și funcția endotelială.

O altă direcție a cercetării a fost evaluarea factorilor care influențează rigiditatea arterială, viteza undei de puls și, respectiv, indicele de augmentație la subiecții cu sindrom metabolic. Rezultatele acestor studii au fost incluse în **subcapitolul I.2.3.2**. Sindromul metabolic determină o creștere a rigidității arteriale independent de alți factori de risc cardiovascular. La subiecții cu sindrom metabolic, am demonstrat că tensiunea arterială sistolică, trigliceridele și vârsta sunt factori predictivi independenți pentru rigiditatea arterială, evaluați prin viteza undei de puls. Factorii predictivi independenți ai disfuncției endoteliale, evaluați prin indicele de augmentare aortică au fost: indicele de masă corporală, prezența diabetului zaharat, presiunea arterială medie,

sexul, vârsta și frecvența cardiacă. Rezultatele noastre sunt semnificative pentru practica clinică deoarece arată că rigiditatea arterială și alți parametri ai funcției arteriale (AiX) sunt influențați în mod diferit de factorii de risc, iar prin controlul acestora, putem preveni bolile cardiovasculare.

Subcapitolul I.2.4 prezintă două studii care au investigat identificarea factorilor genetici implicați în ateroscleroza subclinică în sindromul metabolic: *rolul polimorfismelor genei eNOS în ateroscleroza subclinică în sindromul metabolic și rolul polimorfismelor genei ACE în ateroscleroza subclinică în hipertensiune arterială.*

În primul studiu, am arătat că polimorfismul genei eNOS *T786C* a fost asociat în mod semnificativ cu prezența sindromului metabolic și, de asemenea, cu o creștere a prevalenței hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat; polimorfismul *T786C* influențează parametrii de rigiditate arterială, în special viteza undei pulsului, care este „standardul de aur” pentru rigiditatea arterială. Rigiditatea arterială este influențată de polimorfismele genei eNOS *T786C*, care prezintă o posibilă legătură între creșterea riscului cardiovascular și prezența sindromului metabolic la acești pacienți.

În cel de-al doilea studiu, am analizat polimorfismele genelor *M235T-AGT* și *I/D-ACE* la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și relația acestora cu grosimea intimă-medie (GIM), ca predictorii ai evenimentelor cerebrovasculare ischemice. Rezultatele noastre au arătat o asociere între *M235T-AGT* și după ajustarea mai multor co-factori, inclusiv controlul hipertensiunii arteriale.

Subcapitolul I.3.1 cuprinde rezultatele evaluării disfuncției cardiace în bolile metabolice, sintetizate în 3 studii: *identificarea precoce a cardiomiopatiei diabetice prin speckle-tracking, rolul biomarkerilor în evaluarea cardiomiopatiei diabetice și impactul obezității asupra funcției cardiace.*

În primul studiu, am comparat ecografia speckle-tracking (urmărirea deformării miocardice) cu alte modalități de imagistică în ceea ce privește principalele avantaje și limitări pentru identificarea cardiomiopatiei diabetice. Cel de-al doilea studiu a evaluat rolul markerilor în evaluarea cardiomiopatiei diabetice: factorul de creștere a fibroblastelor (FGF) 21, Galectin-3 și Copeptin și am ajuns la concluzia că FGF21 ar putea reprezenta un biomarker nou pentru diagnosticul în HFpEF la pacienții diabetici, facilitând detectarea precoce a acesteia. În plus, utilitatea biomarkerilor este îmbunătățită deoarece FGF21 ar putea fi utilizat în viitor ca terapie țintită în bolile metabolice și cardiovasculare.

Scopul principal al celui de-al treilea studiu a fost de a evalua prevalența hipertrofiei ventriculare în rândul populației pediatrice cu obezitate. Rezultatele studiilor demonstrează că obezitatea infantilă este asociată cu modificări semnificative ale structurii miocardice constând din LVH, dar nu am găsit o modificare precoce a funcției diastolice ventriculare stângi la subiecții cu obezitate. Toate acestea sugerează că efectele negative ale obezității asupra sistemului cardiovascular au un debut precoce și subliniază importanța identificării acestor modificări și a tratării lor pentru a preveni consecințele lor în viața adultă.

Subcapitolul I.3.2 prezintă rezultatele studiilor privind rolul scorurilor insulino-rezistență la subiecții cu sindrom metabolic. Un aspect important în acest studiu este observația că, predictorii independenți pentru indicii de insulino-rezistență sunt diferiți, pentru HOMA: diabet, pentru QUICKI: diabet și trigliceride și pentru McAuley: diabet și sindrom metabolic. Deși HOMA este folosit mai frecvent în practică, scorul McAuley pare să fie mai specific în identificarea pacienților cu MetS.

Subcapitolul I.4.1 prezintă rolul factorilor genetici în bolile metabolice: implicații terapeutice și prognostice, cu trei părți: *implicațiile farmacogenetice ale polimorfismelor eNOS în terapia medicamentoasă cardiovasculară, predictorii clinici și genetici ai răspunsului la medicamente pentru diabet și polimorfismul genetic RAAS și tratamentul individualizat în hipertensiunea arterială esențială.*

Subcapitolul I.4.2 este axat pe rolul factorilor epigenetici în bolile metabolice: *managementul epigenetic personalizat al diabetului zaharat, rolul microARN-urilor în oncogeneza din sindromul metabolic și rolul prognostic al markerilor epigenetici în bolile cardiovasculare și diabet.*

În partea a doua a acestei teze, am inclus perspectivele de cercetare, academice și profesionale. Principalele direcții de cercetare vor continua investigarea aterosclerozei subclinice, inclusiv studii genetice/epigenetice. Partea a treia (III) include un număr de 194 de referințe utilizate pentru pregătirea și elaborarea tezei de abilitare.