



**Universitatea
Transilvania
din Braşov**

TEZĂ DE ABILITARE

REZUMAT

**Titlu: "TROMBOZĂ ŞI INFLAMAŢIE: DE LA MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI LA
MEDICINA PERSONALIZATĂ "**

Domeniul : Medicină

Autor: Conf. Dr. Claudia Gavriş

Universitatea Transilvania din Braşov

BRAŞOV, 2024

Rezumat

Teza de abilitare „TROMBOZA ȘI INFLAMAȚIA: DE LA MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI LA MEDICINA PERSONALIZATĂ” include realizările mele științifice, profesionale și academice și, de asemenea, planurile mele personale de dezvoltare ulterioară a carierei. În elaborarea acestei teze am pornit de la principiul că abilitarea în domeniul medicinei reprezintă recunoașterea atingerii unui înalt nivel de pregătire profesională, academică și științifică.

Inflamația și tromboza sunt două procese fiziologice esențiale care, atunci când scapă de sub control, devin factori majori în patogenia bolilor cardiovasculare, sindromului antifosfolipidic și altor afecțiuni asociate. O abordare multidisciplinară este crucială pentru înțelegerea acestor mecanisme și a interacțiunii lor, având potențialul de a revoluționa modul în care evaluăm riscurile trombotice și dezvoltăm terapii personalizate. Prin identificarea biomarkerilor specifici și explorarea interacțiunii dintre inflamație și tromboză, se realizează diagnosticarea precoce și intervențiile terapeutice, cu impact direct asupra prognosticului pacienților. O abordare integrativă care implică diverse domenii medicale și științifice va oferi soluții personalizate pentru prevenirea și gestionarea riscurilor, consolidând astfel contribuția medicinei personalizate la creșterea calității vieții pacienților.

Abordarea acestor subiecte aduce o contribuție importantă în domeniul medical, deoarece poate ghida dezvoltarea unor strategii mai eficiente de prevenire și tratament, bazate pe profilul individual al pacienților, reducând riscurile trombotice și inflamatorii în afecțiunile cardiovasculare, infecțioase, neuropsihice etc.

Prima secțiune a tezei de abilitare cuprinde principalele rezultate ale activității mele profesionale, academice și de cercetare, în strânsă corelație cu nivelul de cunoștințe în domeniile de cercetare din momentul respectiv, fiind menționate cele mai importante contribuții științifice din domeniul atât din punct de vedere clasic cât și din cel al interdisciplinarității și al medicinei integrative.

Capitolul 1 prezintă principalele rezultate ale cercetării științifice sistematizate pe principalele domenii de cercetare respectiv: evaluarea riscului de tromboză recurentă la pacienții cu sindrom antifosfolipidic, rolul markerilor inflamatori de grad scăzut și al activării plachetare ca predictor ai evenimentelor trombotice la pacienții cu sindrom antifosfolipidic, evaluarea răspunsului inflamator în evoluția pacienților cu patologii diverse, fiind în final amintite sumar și alte domenii de cercetare

Primul domeniu de cercetare a fost evaluarea riscului de tromboză recurentă la pacienții cu sindrom antifosfolipidic (APS), o afecțiune caracterizată prin prezența anticorpilor antifosfolipidici (aPL), asociată cu evenimente trombotice și morbiditate în sarcină. Acest domeniu m-a preocupat încă de la începutul carierei mele profesionale și științifice, în acest context fiind elaborată și teza de doctorat: “Markeri de activare plachetară în sindromul antifosfolipidic”. Scopul principal al cercetării a fost evaluarea valorii prognostice a nivelurilor de P-selectină și sCD40L pentru predicția evenimentelor trombotice recurente la pacienții cu APS. Rezultatele publicate au arătat că pacienții cu APS (primar, secundar lupusului eritematos sistemic sau altor afecțiuni reumatice), au avut niveluri semnificativ mai mari de P-selectină și sCD40L comparativ cu controalele sănătoase, acești markeri corelând cu apariția evenimentelor trombotice acute și recurente. Analiza statistică a relevat că P-selectina a fost un predictor independent al trombozei recurente la pacienții cu APS. În plus, s-a constatat o activare plachetară crescută la pacienții cu APS, susținând rolul P-selectinei și sCD40L ca markeri importanți pentru evaluarea riscului trombotic. Acești markeri ar putea fi utilizați pentru a

identifica pacienții cu un risc crescut de tromboză recurentă și pentru a dezvolta noi strategii profilactice. Articolele publicate subliniază importanța unei evaluări mai detaliate a activării plachetare și endoteliale în sindromul antifosfolipidic și oferă dovezi că acești markeri ar putea contribui la o mai bună stratificare a riscului trombotic la pacienții cu această afecțiune. În concluzie, P-selectina și sCD40L au fost identificați ca predictorii importanți ai riscului de tromboză recurentă la pacienții cu APS, sugerând că acești markeri ar putea avea un rol crucial în managementul clinic al acestei boli.

Al doilea domeniu de cercetare analizează și rolul markerilor inflamatori de grad scăzut și al activării plachetare ca predictorii ai evenimentelor trombotice la pacienții cu (APS). Deși APS este caracterizat prin tromboză vasculară în absența inflamației evidente, dovezile recente sugerează prezența unei stări proinflamatorii. Rezultatele au arătat că pacienții cu APS au avut niveluri semnificativ crescute de hs-CRP, Pselectină și sCD40L comparativ cu grupul de control. În plus, hs-CRP și aCL au fost identificați ca predictorii independenți ai riscului de tromboză recurentă, în timp ce nivelurile crescute de P-selectină au fost asociate cu tromboza recurentă. Aceste constatări sugerează o abordare mai personalizată în managementul riscului trombotic, bazată pe evaluarea acestor markeri.

Al treilea domeniu abordat în primul capitol a fost răspunsul inflamator și evoluția pacienților cu schizofrenie aflați sub tratament antipsihotic pe termen lung, infectați cu SARS-CoV-2. Pacienții cu schizofrenie prezintă comorbidități semnificative care ar putea crește riscul de forme severe de COVID-19, cum ar fi diabetul, hipertensiunea arterială și afecțiunile pulmonare cronice. Pacienții cu schizofrenie au avut un risc mai mic de forme severe de COVID-19 și o mortalitate scăzută comparativ cu grupul de control, deși aveau mai multe comorbidități. Markerii inflamatori (CRP și fibrinogen) au fost semnificativ mai scăzuți la pacienții cu schizofrenie decât în grupul de control. Un posibil motiv pentru aceste rezultate este accesul rapid la îngrijiri și monitorizarea constantă a pacienților spitalizați, dar și efectele potențiale ale antipsihoticelor asupra răspunsului inflamator. Pacienții cu schizofrenie aflați sub tratament antipsihotic pe termen lung au prezentat un risc redus de forme severe de COVID-19, iar tratamentul antipsihotic ar putea juca un rol protectiv în infecția cu SARS-CoV-2. Rezultatele sugerează necesitatea unor studii suplimentare pentru a înțelege mai bine aceste efecte.

În cadrul celui de al patrulea domeniu de cercetare, am abordat aspecte de medicină integrativă, respectiv studii care au analizat diverse extracte naturale, acoperind două mari domenii având potențială aplicabilitate în cadrul patologiei cardiovasculare sau a comorbidităților acestora "Noi strategii terapeutice în boala renală diabetică" revizuieste strategiile terapeutice actuale și emergente pentru managementul pacienților cu BRD, cu accent pe prevenirea progresiei bolii și reducerea riscului cardiovascular. Boala renală diabetică (BRD) reprezintă una dintre principalele complicații ale diabetului zaharat (DZ) și o cauză majoră de boală cronică de rinichi (BCR), afectând aproximativ 20-40% dintre pacienții cu diabet. Leziunile renale asociate BRD sunt multifactoriale, implicând factori metabolici, hemodinamici, proinflamatori și profibrotici. Printre aceștia se numără produșii de glicare avansată, specii reactive de oxigen, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), factorii de creștere (TGF- β) și citokinele proinflamatorii (TNF- α , IL-6). Strategiile terapeutice actuale se concentrează pe încetinirea progresiei BRD și prevenirea complicațiilor cardiovasculare. În managementul pacienților cu BRD sunt utilizate terapii farmacologice de primă linie, cum ar fi inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (IECA și sartani) și inhibitorii cotransportorului-2 de sodiu-glucoză (iSGLT2). Strategiile terapeutice în BRD sunt într-o continuă evoluție, iar noile molecule, cum ar fi iSGLT2 și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, oferă perspective promițătoare pentru protecția renală și cardiovasculară. Abordarea multimodală, incluzând atât terapiile existente, cât și cele emergente, este esențială pentru optimizarea tratamentului pacienților cu BRD și DZ.

În capitolul 2 sunt sintetizate realizările mele profesionale și academice. Cariera mea academică a început în anul 1995 ca preparator universitar la Facultatea de Medicină a Universității Transilvania din Brașov, unde mi-am desfășurat activitatea (lucrări practice de medicină internă) sub supervizarea doamnei prof. dr. med. Mariana Rădoi. În anul 2000 am promovat prin concurs ca asistent universitar, în anul 2012 am promovat prin concurs ca șef de lucrări și am predat cursuri la următoarele programe de studii de licență ale Facultății de Medicină: Medicină internă-anul IV și V, Asistență medicală generală anul II și III, Laborator clinic anul II, Balneofiziokinetoterapie anul III. Din anul 2017, ca o recunoaștere a calității activității mele didactice și științifice, am devenit conferențiar universitar.

În tot acest timp am desfășurat activitate didactică, cursuri și lucrări practice de Medicină internă cu studenții programului de studii Medicină, Laborator clinic și Asistență medicală generală și Reumatologie cu studenții programului de studii Balneofiziokinetoterapie.

Lucrarea de doctorat a fost elaborată sub îndrumarea d-lui Prof. Dr. George Ioan Pandelescu, de la UMF „Gr. T. Popa” Iași și a evaluat relația dintre prezența markerilor de activare plachetară și evoluția cu evenimente trombotice recurente (arteriale, venoase și multiple) la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar și secundar. De asemenea, o atenție deosebită s-a acordat evaluării markerilor de inflamație fibrinogen și hsPC, rezultatele sugerând existența unui statut inflamator redus în sindromul antifosfolipidic, deși boala a fost definită ca o boală autoimună noninflamatorie.

Recunoașterea internațională este concretizată prin numărul lucrărilor științifice publicate în reviste cu vizibilitate ridicată în bazele de date internaționale: 15 articole în ISI Web of Science având 116 de citări cu un index Hirsch de 6.

Experiența de management și conducere am demonstrat-o în perioada 2015-2019, când am fost aleasă în funcția de director medical al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Brașov, în această perioadă am coordonat, din partea spitalului echipa care a lucrat la scrierea proiectelor ce au fost finanțate prin Programul Operațional Regional 2014 – 2020 privind dotarea Ambulatoriului și a Unității de Primiri Urgențe. Proiectul Dotarea cu echipamente și aparatură medicală a Ambulatoriului Integrat al Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov finanțat prin Programul Operațional Regional 2014 – 2020, a fost elaborat și implementat împreună cu reprezentanții Consiliului Județean Brașov, cu o valoare de 10.699.095,67 lei.

Evaluarea riscului trombotic la pacienții cu sindrom antifosfolipidic este o temă complexă și în continuă evoluție, având în vedere natura heterogenă a bolii, pe care intenționez să o dezvolt în continuare, **noile direcții de cercetare emergente**, care se vor concentra pe integrarea markerilor biologici, a tehnicilor avansate de imagistică și a profilurilor genetice fiind:

- Definirea biomarkerilor avansați și profilurilor multimarker (subtipuri de anticorpi antifosfolipidici : evaluarea specifică a anticorpilor IgA sau a anticorpilor împotriva domeniului 1 a beta-2-glicoproteinei I, evaluarea semnificației biomarkerilor de diagnostic seronegativ) pentru a stratifica mai bine riscul trombotic.

- Evaluarea biomarkerilor inflamatori și procoagulanți precum trombomodulina, factorul tisular, neutrofilele și capcanele extracelulare (NETs) în asociere cu aPL.

- Metabolomică: Identificarea profilurilor metabolice asociate hipercoagulabilității la pacienții cu SAF.

- Studierea variantelor genetice asociate coagulării (de exemplu, factorul V Leiden, protrombina) sau răspunsului inflamator.

- Analiza modificărilor epigenetice (metilarea ADN, miARN) asociate riscului de tromboză.

- Integrarea riscului trombotic în contextul altor boli autoimune (de exemplu, lupus eritematos sistemic) sau al asocierii factorilor de risc cardiovascular.

- Identificarea factorilor infecțioși sau de mediu care pot declanșa evenimente trombotice.

-Utilizarea modelelor integrate de risc și inteligență artificială (IA) pentru dezvoltarea de algoritmi care integrează date clinice, imagistice și biomarkeri pentru a prezice riscul trombotic cu mai mare precizie prin analiza datelor complexe și identificarea patternurilor de risc.

Planurile proprii de dezvoltare și evoluție profesională se bazează pe istoricul activității mele didactice și profesionale de până acum, iar obținerea dreptului de coordonare a tezelor de doctorat reprezintă cheia succesului în viitoarea activitate profesională și științifică, coordonate de marile personalități ale comunității academice aflate la conducerea Școlii Doctorale a Universității Transilvania din Brașov. Această realizare îmi va permite viitoarea dezvoltare personală, și în plus, îmi va oferi posibilitatea de a coordona spre o carieră academică de succes tinerii medici, pentru a fi incluși ulterior în elita academică a Universității Transilvania din Brașov.

Septembrie 2024

Conf. dr. med. Claudia Gavriș