

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZA DE ABILITARE

**Noii biomarkeri și tehnicile imagistice avansate pentru
evaluarea performanței cardiace în diverse contexte clinice**

Rezumatul activității postdoctorale și planul de dezvoltare academică

Șef de lucrări Dr. Lucica Agoston-Vas-Coldea

Cluj-Napoca

2016

Rezumatul activității de cercetare

Această teză prezintă activitatea mea de cercetare în domeniul biomarkerilor cardiovasculari și imagisticii cardiace avansate după obținerea titlului de doctor în medicină în 2008. Preocupările mele pentru cercetare au început în timpul facultății, s-au consolidat în timpul doctoratului și au continuat postdoctoral cu oportunitatea de a face cercetare de nivel înalt în timpul celor trei stagii de cercetare desfășurate pe o perioadă cumulată de aproape 18 luni la INSERM Paris.

Activitatea de cercetare clinică realizată de mine postdoctoral este prezentată în a 2-a secțiune a tezei și include proiecte de cercetare finalizate și materializate prin publicații. Primul subcapitol al tezei descrie principalele publicații cu privire la rolul biomarkerilor cardiovasculari în evaluarea severității disfuncției cardiace, una din principalele mele preocupări în domeniul cercetării științifice. În sensul cel mai larg, disfuncția cardiacă cuprinde un spectru larg, pornind de la subiecți cu factori de risc cardiovascular, până la pacienți cu afectare cardiacă structurală și disfuncție cardiacă în ciuda tratamentului maximal. Descrierea proceselor fiziopatologice implicate în tranziția de la modificările structurale cardiace la manifestările clinice reprezintă un pas important în înțelegerea acestei entități complexe și în căutarea unor terapii eficiente. Teza prezintă, în prima parte a acestui capitol, contribuțiile aduse la analiza rolului homocisteinei la pacienții coronarieni cu diferite grade de severitate a disfuncției ventriculare stângi; rezultatele cercetării au arătat corelația nivelurilor de homocisteină cu riscul de dezvoltare al insuficienței cardiace. Două articole originale analizează rolul unor molecule noi care au fost propuse ca biomarkeri (receptorul solubil pentru interleukina-1 și galectin-3) în algoritmul evaluării disfuncției cardiace drepte la pacienții cu hipertensiune pulmonară. În aceste articole am arătat că noii biomarkeri se corelează pozitiv și semnificativ cu nivelul hipertensiunii pulmonare și negativ cu parametrii disfuncției cardiace drepte.

În cel de al 2-lea subcapitol sunt descrise principalele publicații în domeniul imagisticii cardiovasculare neinvazive. Cercetările noastre s-au bazat pe descrierea anatomiei și funcției ventriculului stâng și drept din perspectiva înțelegerii mișcării de torsionare ventriculară. Această secțiune se bazează pe capitole de carte scrise între 2011 și 2015 la invitația editurii Intech, urmate de cercetări originale. Pe lângă rolul central al funcției ventriculare în performanța cardiacă normală există un interes din ce în ce mai mare în privința evaluării dimensiunii și funcției atriului stâng și drept ca parametru relevant al disfuncției diastolice cu rol atât pentru diagnosticul cât și pentru prognosticul disfuncției cardiace de diferite etiologii. Teza prezintă două articole originale: primul articol pune în evidență rolul volumului atriului stâng și al parametrilor structurali și funcționali ai atriului stâng derivați din acesta ca parametrii ai disfuncției diastolice stângila pacienții hipertensivi, iar cel de-al 2-lea evaluează corelația dintre funcția atriului drept și parametrii ecocardiografici de disfuncție cardiacă dreaptă la pacienții cu hipertensiune pulmonară; cel de-al doilea articol se distinge printr-un element adițional de originalitate, reprezentat prin corelațiile stabilite între volumul atriului drept indexat și nivelurile plasmatiche ale biomarkerilor recunoscuți (NT-proBNP) și a celor noi (receptorul solubil pentru interleukina-1 și galectinul-3) de disfuncție cardiacă.

Recent, într-un stagiu postdoctoral, am conceput și dezvoltat împreună cu echipa de cercetare de la INSERM 970 Paris, cuantificarea automată aparametrilor funcției cardiace utilizând imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRM). Această cercetare este în derulare, rezultatele preliminare fiind deja publicate în rezumat. Rezultatele acestui proiect arată că, la pacienții cu sclerodermie, prezența afectării cardiace chiar minimale reprezintă un factor de prognostic nefavorabil. Există puține date cu referire la prognosticul și mai ales la tratamentul afectării cardiace la pacienții cu sclerodermie, lucru reflectat și în lipsa unor recomandări ferme în ultimele ghiduri. Rezultatele cercetării noastre ar putea duce la o indicație mai precoce de tratament sau la un tratament mai agresiv încă din stadiile incipiente ale bolii. Studii recente au arătat că fibroza miocardică este un factor agravant pentru bolile cardiovasculare, iar prezența sa a fost asociată cu un prognostic nefavorabil și o mortalitate cardiovasculară crescută. Plecând de la aceste premize, am evaluat cantitativ prin IRM fibroza miocardică și rolul ei prognostic la pacienții cu sarcoidoză, studiu realizat împreună cu un colectiv de cercetători de la INSERM 1148 Paris în cadrul unei burse postdoctorale. Rezultatele sunt în curs de publicare.

Deși IRM cardiac este o tehnică bine dezvoltată în lume, în România studiile mele în acest domeniu sunt un pionierat. Într-un proiect ambițios și inovativ concretizat prin evaluarea elasticității pulmonare prin IRM cardiac, am descris noi parametri de evaluare indirectă și neinvazivă a hipertensiunii pulmonare. Rezultate preliminare au fost prezentate în rezumat și sunt în curs de publicare in extenso.

Pe lângă studiile clinice din ultimii ani, cercetările mele s-au concentrat și pe partea experimentală în domeniului nanotehnologiei. Contribuțiile originale ale echipei de cercetători din domeniul nanomedicinei din care am avut șansa să fac parte au fost reprezentate de dezvoltarea unei noi metode de tratament fototermic al carcinomului hepatocelular uman, bazată pe un sistem de transport simplu al nanotuburilor de carbon cu pereți multipli (MWCNT) funcționalizate cu albumină serică umană (HSA). Lucrarea descrisă în acest capitol a fost publicată în revista Societății Americane de Nanomedicină – International Journal of Nanomedicine.

În a treia secțiune a tezei este sistematizat planul de dezvoltare al carierei mele academice ce reia mențiuni punctuale din secțiunile anterioare și le integrează într-o viziune mai largă. Am contribuit activ la domenii de cercetare care vizează explorarea utilității clinice a noilor biomarkeri de disfuncție cardiacă, dar și la dezvoltarea tehnicilor avansate de imagistică cardiovasculară cum ar fi ecocardiografia avansată, angiografia prin computer tomografie și IRM cardiac. Rezultatele activității mele de cercetare au fost diseminate prin publicarea a 13 capitole de carte în volume internaționale și a 5 cărți naționale, 45 de articole in extenso în reviste indexate ISI sau BDI și 35 de prezentări la conferințe naționale și internaționale. De asemenea, am contribuit ca recenzor pentru publicații de prestigiu, indexate ISI (Circulation, Inter J Cardiol, Am J Hypertens, PlosOne, etc). Sunt membră a Societății Europene de Cardiologie, precum și a filialelor acesteia – Societatea Franceză de Cardiologie și Societatea Română de Cardiologie. Sunt director de proiect sau membră a unor echipe de cercetare în 17 proiecte de cercetare clinice sau experimentale.

În plan științific, pe termen scurt, îmi propun să finalizez proiectele de cercetare recent câștigate vizând evaluarea biomarkerilor de fibroză miocardică și cuantificarea ei prin IRM cardiac la pacienții cu stenoză aortică. Pe termen lung, doresc consolidarea unui grup de cercetători implicați în aceste activități care să contribuie la materializarea și

dezvoltarea conexiunilor clinice și de cercetare actuale și la stabilirea de noi colaborări, cu creșterea vizibilității activității noastre, precum și a nivelului publicațiilor științifice. Voi continua aplicarea abilităților dobândite prin cercetarea doctorală și postdoctorală în domeniul cardiovascular prin: valorificarea și finalizarea proiectelor de cercetare câștigate; depuneri de proiecte naționale și europene în domeniul imagisticii cardiovasculare; dezvoltarea unor modele matematice pornind de la baze de imagini stocate în clinică, în vederea creerii de sisteme expert IT, care să asiste medicul în stabilirea diagnosticului corect; cercetări aprofundate de comparare a diverselor metode imagistice cardiovasculare pentru stabilirea de algoritmi de diagnostic; crearea unui departament de cercetări experimentale în scopul generării de noi metode imagistice cu aplicabilitate cardiologică bazate pe ultimele trenduri din medicină.

În plan didactic, am desfășurat până în prezent activitate didactică conform funcțiilor ocupate - preparator, asistent universitar, și ulterior șef de lucrări la catedra de Semiologie Medicală UMF Cluj-Napoca (lucrări practice și cursuri pentru studenții de la secțiile română și franceză). Am coordonat lucrări de licență și am mentorat studenți în obținerea și derularea granturilor interne soldate cu publicații ISI. De perspectivă, doresc să promovez învățământul universitar de semiologie medicală și cardiologie precum și învățământul postuniversitar de imagistică cardiovasculară prin: motivarea și responsabilizarea studenților și rezidenților; dinamizarea stagiilor clinice cu accent pe latura practică și interactivitatea cursurilor; dezvoltarea unei baze imagistice și a unor DVD-uri de examen clinic; susținerea participării studenților la conferințe naționale și internaționale; susținerea studenților în finalizarea proiectelor de cercetare și în redactarea de articole ISI; dezvoltarea unor noi proiecte pentru cărți studentești; susținerea rezidenților pentru participare la stagii clinice sau de cercetare în servicii partenere din țară sau din alte țări; coordonarea activă și substanțială atât a studenților, cât și a rezidenților, cu scopul de a dezvolta specialiști de înaltă ținută, atât în domeniul cardiologiei clinice, cât și în cel al imagisticii cardiovasculare.

În plan clinic, doresc să dobândesc noi abilități în domeniul imagisticii cardiovasculare prin: efectuarea unui stagiu de instruire în ecografia cardiacă tridimensională; efectuarea unui stagiu de instruire în spectroscopia prin IRM cardiac; dezvoltarea imagisticii cardiovasculare multimodale; dezvoltarea unui sistem informatizat de stocare a datelor clinice; aplicarea protocoalelor de diagnostic și tratament conform ghidurilor europene în vigoare.

Consider că un pas important în cariera mea academică ar fi obținerea abilitării de a conduce lucrări de doctorat. Aceasta îmi va permite dezvoltarea unui grup de cercetare structurat și de substanță în imagistica cardiovasculară și realizarea unor planuri de colaborare deja discutate, incluzând organizarea de schimburi și stagii doctorale de cercetare și doctorate în cotutelă cu instituții partenere, ducând la creșterea semnificativă a vizibilității și a conectării noastre în plan național și european.