

Teza de abilitare: Evaluarea neinvazivă în gastroenterologie

Rezumat

Afecțiunile hepatice cronice, atât cele de etiologie virală cât și cele metabolice, sunt o sursă semnificativă de morbiditate și mortalitate înaltă la nivel global. Despre steatoza hepatică nonalcoolică se spunea recent că este noua pandemie a epocii moderne. În acest context, o aplecare mai atentă asupra patogenizei și diagnosticului acestor afecțiuni, dar și asupra prognosticului lor, este de mare interes în cercetare, în speranța definirii unor metode profilactice și terapeutice care să crească supraviețuirea și ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Pornind de la teza de doctorat intitulată "Sindromul metabolic și fibroza hepatică în infecția cronică virală C - evoluție naturală și sub tratament", elaborată sub îndrumarea domnului prof. dr. Mircea Grigorescu între anii 2008-2012, am continuat cercetarea clinică în domeniul studiului neinvaziv al hepatopatiilor cronice. M-a preocupat, în special, evaluarea neinvazivă a fibrozei și steatozei în hepatita cronică virală C (HCV) și ficatul gras nonalcoolic (FGNA), în colaborare cu echipa de cercetare condusă de dl profesor Mircea Grigorescu, dar și cu departamentul de imagistică al Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie (IRGH), în special cu doamna conf. dr. Monica Lupșor Platon, o cercetătoare desăvârșită cu preocupări binecunoscute în domeniul studiului neinvaziv al fibrozei și steatozei hepatice prin metode elastografice. Finanțarea a venit în parte dintr-un grant obținut prin competiție internă în cadrul Universității de Medicină și Farmacie (UMF) "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca intitulat "Metode neinvazive pentru evaluarea fibrozei și progresiei bolii în hepatita cronică virală C", în cadrul caruia am extins cercetarea și asupra factorilor virusologici și genetici care influențează evoluția hepatopatiilor cronice. Rezultatele cercetării cuprinse în acest grant au fost raportate la diferite congrese, poate cea mai semnificativă fiind prezentarea orală acceptată la congresul United European Gastroenterology Week (UEGW Berlin, 2013) intitulată *Rolul predictiv al proteinei-10 indusă de către interferonul gama pentru răspunsul virusologic în hepatita cronică C*- care a obținut și un premiu de tip *Travel Grant* și a fost publicată în revista *Indian Journal of Medical Research*.

Am continuat studiul asupra HCV și FGNA cu analiza influenței sindromului metabolic și a insulinorezistenței asupra evoluției bolii, atât la pacienții cu obezitate cât și la cei normoponderali. O parte din date au fost publicate în revista *Journal of Viral Hepatitis* (ISI, Q1 cu factor de impact (IF) de 3,5).

Menținând preocuparea înspre metode noi de diagnostic și evaluare a hepatopatiilor cronice, am inițiat o nouă idee de cercetare în domeniul OMICS, mai concret, analiza metabolomică a hepatopatiilor cronice (FGNA, HCV, steatohepatita etanolică), dar și corelații cu trăsăturile metabolice și caracteristicile morfologice ale acestora. Studiul a fost inițiat în colaborare cu Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară (USAMV) – Cluj-Napoca, departamentul de chimie, al cărui coordonator este doamna prof. dr. Camen Socaciu care deține platforma și tehnologia pentru determinări metabolomice. În urma unei competiții interne în cadrul UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, am obținut oportunitatea de a dezvolta această linie de cercetare sub forma unui grant intitulat: "Influența profilului metabolomic asupra componentei metabolice în ficatul gras nonalcoolic și hepatita C". Rezultatele obținute în cadrul acestui proiect au fost prezentate la congrese naționale și internaționale și au fost publicate în 3 reviste ISI. Un articol de tip "letter to the editor" pe tema profilului metabolomic în boala hepatică alcoolică a fost publicat în jurnalul *Hepatology*, Q1, IF=14. Suplimentar, două dintre lucrările prezentate la congrese internaționale (UEGW) au fost premiate. În studiul profilului metabolomic au fost implicați doctoranzi atât din cadrul UMF Cluj, cât și din cadrul (USAMV) din echipa de cercetare condusă de doamna profesor Carmen Socaciu.

Dincolo de analiza metabolomică a hepatopatiilor cronice, am încercat să pătrundem și în domeniul genomicii și să aprofundăm corelații ale unor variante genetice cu evoluția steatozei și fibrozei în HCV. Rezultatele cercetării au fost publicate în revista *J Physiol Pharmacol*, Q2, IF=2,64.

În condițiile transferării activității din Clinica Medicală III, înspre Clinica Medicală V cu ocazia începerii activității de asistent universitar, am extins spectrul activității profesionale și înspre patologia oncologică digestivă, dar am menținut ca prioritate ideea de diagnostic neinvaziv și în acest domeniu. În acest context, în colaborare cu o echipă dedicată de cercetatori din cadrul Facultății de Fizică, Universitatea Babeș-Bolyai (UBB) Cluj-Napoca, ne-am propus evaluarea spectroscopică a pacienților cu neoplasme digestive și urologice. Până la această dată, împreună cu echipa urologica și de fizicieni, am publicat 3 articole în reviste ISI, una dintre ele având IF>5, în articole fiind implicați medici rezidenți și doctoranzi ai ambelor facultăți. Din domeniul patologiei digestive, am publicat un articol în revista *Journal of Clinical Medicine*, Q1, IF=3,3 și unul de tip review în care am încorporat și experiența personală în ce privește aplicabilitatea spectrometriei în cancerelor digestive, în revista *Exp Ther Med*, IF=1,78.

Contribuțiile în domeniile de studiu menționate ar fi fost dificile fără finanțarea obținută din granturile de cercetare. Astfel, în calitate de director am condus 2 granturi câștigate prin competiție internă organizată de UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca. Sunt responsabil de parteneriat pentru UMF Cluj-Napoca în cadrul unui grant internațional, câștigat în colaborare cu UBB Cluj-Napoca și Norvegia, iar în urma colaborării cu echipa de urologie și Universitatea Tehnică Cluj-Napoca (UTCN), am participat ca membru la un grant câștigat prin competiție națională.

Consider că ceea ce s-a realizat din punct de vedere științific nu ar fi fost posibil fără o echipă bine încheată formată atât din cercetatori dedicați, cu experiență în domeniu, dar și din medici tineri, cercetători, doctoranzi care aduc întotdeauna echipei un suflu nou, dinamic, energic. În cadrul oferit de poziția universitară, am participat împreună cu colegii de la clinica Medicală III/IRGH Cluj, la punerea bazelor unui grup de cercetare în domeniul patologiei hepatice, intitulat Liver Research Club, cu deschidere către tinerii cercetatori, medici specialiști, rezidenți, studenți care doresc să se implice în diverse activități științifice de tip scriere proiecte, granturi, articole.

De asemenea, m-am implicat în activitatea asociației studențești SARUS, organizând workshopuri de ecografie generală adresate studenților, la care am participat ca trainer. Aceste activități au câștigat curând interesul în rândul studenților clujeni, dar și al celor din afara instituției noastre. În cadrul asociației studențești SARUS, am coordonat și un proiect intitulat "*Doctor for a case*", în cadrul căruia studenții au avut posibilitatea să observe un caz clinic și să se implice în diagnosticul și tratamentul acestuia, sub îndrumarea unui mentor. În felul acesta, am intenționat să implicăm studenții în activitatea practică reală, astfel încât să își dezvolte prin colaborare cu un mentor, capacitatea de sinteză și asociere, capacitatea de decizie, de argumentare, dar și abilități clinice.

În paralel cu activitatea didactică și strâns întrepătrunsă cu aceasta, a fost activitatea de mentorizare a colegilor mai tineri, rezidenți și doctoranzi. Colaboratorii mei au avut posibilitatea să participe la proiectele științifice în care am fost implicată și, împreună cu ei am format o echipă strânsă al cărei efort s-a validat în articolele publicate, dar și în prezentările orale și de tip poster la diferitele manifestări științifice.

În final, aș menționa că ceea ce suntem din punct de vedere profesional și academic datorăm mentorilor noștri. Mă străduiesc și eu, în măsura posibilităților și a abilităților mele să mă înscriu în șirul oamenilor de știință ai acestei universități, încercând să nu las să se risipească ceea ce am moștenit și, în același timp, asociind contribuția personală, să transmit mai departe ceea ce am dobândit împreună cu echipele în care ne formăm și creștem. Datorez, de asemenea, enorm, colaboratorilor mei din Clinica Medicală III și Medicală V, dar și celor de la USAMV, UBB (Facultatea de Fizică) și UTCN, fără de care nu aș fi putut iniția proiectele prezentate și nu aș fi avut ocazia să deschid oportunități de implicare în acest tip de activitate colegilor mei tineri.

Habilitation thesis: Noninvasive assessment in gastroenterology

Abstract

Chronic liver diseases, both viral and metabolic, are a significant source of high morbidity and mortality globally. Nonalcoholic hepatic steatosis has been recently established as the new pandemic of the modern era. In this context, a closer look at the pathogenesis and diagnosis of these diseases, but also at their prognosis, is of great interest in research, hoping to define prophylactic and therapeutic methods to increase survival and improve quality of life for these patients.

Starting from the doctoral thesis entitled "Metabolic syndrome and liver fibrosis in chronic viral hepatitis C - natural evolution and under treatment", developed under the guidance of Prof. Dr. Mircea Grigorescu between 2008-2012, we continued clinical research regarding the noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in chronic viral hepatitis C (HCV) and nonalcoholic fatty liver (NAFL), in collaboration with the research team led by Professor Mircea Grigorescu, but also with the Department of Imaging of the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology (IRGH), especially with Mrs. Assoc. Prof. Dr. Monica Lupșor Platon, a distinctive researcher whose field of interest includes the non-invasive study through elastographic methods of liver fibrosis and steatosis. The funding came in part from a grant obtained through internal competition at the University of Medicine and Pharmacy (UMF) "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca entitled "Non-invasive methods for assessing fibrosis and disease progression in chronic viral hepatitis C", and within this grant we extended our research on virological and genetic factors that influence the evolution of chronic liver diseases. The results of the research included in this grant were reported at various congresses, perhaps the most significant being the oral presentation accepted at the United European Gastroenterology Week (UEGW Berlin, 2013) entitled The Predictive Role of Interferon-10-induced Protein for Virological Response in Chronic Hepatitis C- which also won a Travel Grant and was published in the Indian Journal of Medical Research.

We continued the study on HCV and NAFL examining the influence of metabolic syndrome and insulin resistance on the evolution of the disease, both in obese and normal weight patients. Some of the data was published in the Journal of Viral Hepatitis (ISI, Q1 with an impact factor (IF) of 3.5).

Maintaining the concern for new methods of diagnosis and evaluation of chronic liver diseases, we initiated a new research idea in the field of OMICS, more specifically, the metabolomic analysis of chronic liver diseases (NAFL, HCV, ethanolic steatohepatitis), but also correlations with metabolic features and morphological characteristics of the diseases. The study was initiated in collaboration with the University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine (USAMV) - Cluj-Napoca, the chemistry department, whose coordinator is Mrs. Prof. Dr. Camen Socaciu who has the platform and technology for studies in the field of metabolomics. Following an internal competition within UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, we obtained the opportunity to develop this line of research in the form of a grant entitled: "The influence of the metabolomic profile on the metabolic component in nonalcoholic fatty liver and hepatitis C." The results obtained in this project were presented at national and international congresses and were published in 3 ISI journals. A letter to the editor on the metabolomic profile in alcoholic liver disease was published in the journal Hepatology, Q1, IF = 14. In addition, two of the papers presented at international congresses (UEGW) were awarded. Doctoral students were involved in the study of the metabolomic profile both within UMF Cluj and within USAMV, from the research team led by Professor Carmen Socaciu.

Beyond the metabolomic analysis of chronic liver diseases, we tried to enter the field of genomics and to deepen correlations of some genetic variants with the evolution of steatosis and fibrosis in HCV. The research results were published in the journal *J Physiol Pharmacol*, Q2, IF = 2.64.

After transferring from Medical Clinic III, to Medical Clinic V, starting my activity as assistant professor, we extended the spectrum of professional activity to digestive oncological pathology, but we maintained as a priority the idea of noninvasive diagnosis in this field. In this context, in collaboration with a dedicated team of researchers from the Faculty of Physics, Babes-Bolyai University (UBB) Cluj-Napoca, we proposed the spectroscopic evaluation of patients with digestive and urological neoplasms. Until this date, together with the team of urology and physicists, we have published 3 articles in ISI journals, one of them having IF > 5, the work on these articles including both resident doctors and doctoral students from both faculties. In the field of digestive pathology, I published an article in the *Journal of Clinical Medicine*, Q1, IF = 3.3 and a review in which I incorporated my personal experience regarding the applicability of spectrometry in digestive cancers, in the journal *Exp Ther Med*, IF = 1.78.

Contributions in the mentioned fields of study would have been difficult without the funding obtained from the research grants. Thus, as director, I led 2 grants won through an internal competition organized by UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca. I am responsible for the partnership for UMF Cluj-Napoca within an international grant, won in collaboration with UBB Cluj-Napoca and Norway, and following the collaboration with the urology team and the Technical University of Cluj-Napoca (UTCN), I participated as a member in a grant won through national competition.

I believe that what has been achieved from a scientific point of view would not have been possible without a well-knit team made up of dedicated researchers with experience in the field, but also young doctors, researchers, PhD students who always bring a new, dynamic breath to the team. Within my position in the university, I participated together with colleagues from the Medical Clinic III / IRGH Cluj, in laying the foundations of a research group in the field of liver pathology, entitled Liver Research Club, open to young researchers, doctors, residents, students who want to get involved in various scientific activities such as writing projects, grants, articles.

I also got involved in the activity of the SARUS student association, organizing general ultrasound workshops for students, in which I participated as a trainer. These activities soon gained interest among students from Cluj, but also from those outside our institution. Within the SARUS student association, I coordinated a project entitled "Doctor for a case", in which students had the opportunity to observe a clinical case and get involved in its diagnosis and treatment, under the guidance of a mentor. In this way, we intended to involve students in real practical activity, so as to develop in collaboration with a mentor, the ability to synthesize and associate, the ability to decide, to argue, but also gain clinical skills. In parallel with the didactic activity and closely intertwined with it, was the activity of mentoring younger colleagues, residents and PhD students. My collaborators had the opportunity to participate in the scientific projects in which I was involved and, together with them, I formed a close team whose effort was validated in the published articles, but also in oral and poster presentations at various scientific events.

Finally, I would mention that what we are professionally and academically we owe to our mentors. I also strive, to the best of my ability, to join the ranks of the scientists of this university, trying not to let go of what I have inherited and, at the same time, associating my personal contribution, to pass on what we have acquired together with the teams in which we train and grow. I also owe, enormously, to my collaborators from Medical Clinic III and Medical V, but also to those from USAMV, UBB (Faculty of Physics) and UTCN, without whom I would not have been able to initiate the presented projects and also, would not have had the opportunity to involve my young colleagues in this type of activity.