

Carcinogeneza și hemoragia digestivă - modularea genetică a riscului pentru abordarea prevenției

Rezumat

Teza de abilitare intitulată „Carcinogeneza și hemoragia digestivă - modularea genetică a riscului pentru abordarea prevenției” sintetizează contribuțiile relevante pe care activitatea mea de cercetător și educator le-a adus în domeniile abordate. Prima secțiune a tezei prezintă rezultatele cercetării originale după obținerea diplomei de doctor, rezultate publicate sau comunicate la manifestări științifice în domeniu. A doua secțiune a tezei descrie strategiile, direcțiile și obiectivele personale pentru dezvoltarea carierei de cercetător, medic și cadru didactic universitar.

Cercetările reprezintă contribuția noastră la înțelegerea interacțiunii factorilor clinici, de mediu și genetici care modulează riscul de neoplazie și boli digestive hemoragice în vederea îmbunătățirii strategiilor de prevenție. În primul capitol am sintetizat observațiile privind interacțiunea factorilor clinici și de mediu în patologia tractului digestiv superior. Concluziile noastre au arătat că nu inflamația activă este cel mai important factor de risc influențabil pentru ulcer la consumatorii de aspirină, ca în populația vestică, ci utilizarea concomitentă a altor medicamente gastrotoxice, similar rezultatelor în populația asiatică, chiar și la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni, cea mai acceptată strategie de prevenire a sângerării. Am confirmat rolul predictiv scăzut al infecției cu *H. pylori* sau al simptomelor digestive în apariția leziunilor endoscopice sau histologice în serii mari de pacienții cu diabet zaharat compensat, cu reflux biliar duodenogastic, atât la pacienții cu stomac rezecat, cât și la cei neoperați ridicând problema eficacității recomandărilor generale ale strategiilor actuale de prevenție la pacienți cu background genetic și etnic diferit.

În al doilea capitol am sintetizat rezultatele privind modularea genetică a apariției leziunilor mucoale inflamatorii și precanceroase prin prisma progresiei în cascada carcinogenetică. Am studiat unele polimorfisme genice care influențează răspunsurile inflamatorii în mucoasa gastrică și progresia către cancer, precum și a celor implicate în metabolismul carcinogenilor, a medicamentelor sau a speciilor reactive de oxigen. Dintre toate polimorfismele uninucleotidice studiate am constatat că: 1) alela variantă C și genotipul variant homozigot CC al *AGT A-20C*, care influențează inflamația gastrică, la pacienții tratați cu aspirină sunt asociate cu gastropatie reactivă și ulcere hemoragice la endoscopie; 2) genotipul variant *GPX1*Pro198Leu (Pro/Leu or Leu/Leu) și *MnSOD*Ala16Val (Val / Val sau Val / Ala) sunt asociate cu un risc crescut de gastropatie reactivă în biopsiile gastrice, dar nu și cu modificări histologice inflamatorii sau premaligne; 3) polimorfismul genei *TGF-β1 + 869T > C* este asociat cu un risc scăzut de localizare corporeală a leziunilor precanceroase la pacienții cu imunohistochimie negativă pentru infecția cu *H. pylori*. Rezultatele cercetărilor efectuate și revizuirea amplă a literaturii în domeniu ne-au permis să subliniem că, pentru a dezvolta strategii preventive eficiente, ar trebui efectuate studii ample folosind modele multivariate pentru a testa efectul modifier al infecției cu *H. pylori* asupra relației dintre variantele genice și leziunile premaligne și pentru a testa interacțiunea dintre factorii de mediu (dietă, fumat, medicamente) și variantele genice implicate. În afara acestor preocupări, am coordonat alte studii privind gastrita autoimună, polipi gastrici, efectul consumului cronic de inhibitori ai pompei de protoni, limfocitoza duodenală în echipe de cercetare incluzând studenți. Pe baza acestor realizări ca tineri cercetători, unii dintre studenții mei au aplicat, au fost acceptați, iar unii au finalizat studiile și cercetarea doctorală. Majoritatea cercetărilor efectuate și publicate au fost susținute din finanțări prin granturile de cercetare pe care le-am câștigat în calitate de manager de proiect în cadrul competițiilor interne din Universitate în colaborare cu Prof. Dr. Claudia Bănescu de la Disciplina de Genetică și Centrul de Cercetare Medicală și Farmaceutică Avansată al UMFST GE Palade din Târgu Mureș. Activitatea științifică s-a concretizat prin publicarea a 22 de lucrări științifice indexate ISI (2 pe Q1 și 5 pe Q2 ca autor principal), cu 89 de citări generând un indice Hirsh de 6.

În al treilea capitol am subliniat reperele carierei de cadru didactic, medic și cercetător. După absolvirea în 1997 Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, am finalizat Masterul în „Managementul serviciilor sociale și sanitare” la Universitatea București. Am obținut titlul de doctor cu teza „Complicațiile

gastrointestinale ale medicației antiplachetare și anticoagulante” în 2010, stagiile în Germania și Olanda ca membru în cadrul unui grant internațional de cercetare în domeniul cancerului gastric, ajutându-mă să finalizez cercetările. Am devenit preparator (2001), asistent universitar (2005) șef de lucrări (2015) și conferențiar (2019) la Disciplina Semiologie Medicală a Facultății de Medicină în aceeași Universitate pe care am absolvit-o. Sunt șeful Disciplinei Medicină Internă III, și predau Semiologie Medicală de mai bine de 20 de ani, fiind membru în Consiliul Departamentului M4 al Facultății de Medicină. Sunt medic primar gastroenterolog (2013) și medicină internă (2006), desfășurând activitate medicală în regim de internare și ambulatoriu, după formarea ca rezident și specialist în clinici universitare din București, Cluj-Napoca și Târgu Mureș. Sunt coordonator al rezidențiatului de Medicină Internă din 2019 și membru al Comitetului de Etică a Cercetării din UMFST GE Palade Târgu Mureș. Am desfășurat activitate în comisiile de evaluare ale tezelor de doctorat, am susținut cursuri postuniversitare, am organizat întâlniri științifice și am fost investigator în studii clinice internaționale.

A doua parte a tezei reflectă obiectivele și strategiile pentru dezvoltarea carierei academice și științifice. Intenționez să-mi folosesc experiența de clinician și cercetător pentru a coordona în continuare echipe multidisciplinare, pentru a depune proiecte în cadrul apelurilor naționale și internaționale în vederea îmbunătățirii infrastructurii și a tehnicilor pentru practica medicală și cercetare. Îmi voi concentra activitatea pe problemele controversate sau nerezolvate în contextul celor mai recente progrese în domeniul cercetării, cu accent pe factorii predictivi pentru carcinogeneză și sângerare gastrointestinală. Voi continua și extind abordarea integrată a factorilor de mediu și genetici care influențează patologia neoplazică și non-neoplazică a aparatului digestiv din perspectiva medicinei personalizate, pentru un diagnostic precoce și tratament optimizat. Voi continua să concep, să pun în practică și să diseminiez rezultatele proiectelor noastre de cercetare care implică tinerii cercetători. Intenționez să continui în cadru formal să îmi îmbunătățesc abilitățile de predare și de coordonare obținute până acum în activitatea de cercetare, predare și de îngrijire medicală. Voi aplica în continuare principiile modelului integrat de îngrijire al pacientului, inovația și etica în activitatea de cercetare și voi folosi cunoștințele acumulate cât mai eficient și generos în arta vindecării. Intenționez să împlinesc pasiunea pentru activitățile de predare și formare a tinerilor specialiști și cercetători prin activitatea de mentorat în cadrul cercetărilor doctorale, pentru a-i pregăti optim pentru cariera științifică și academică provocatoare care îi așteaptă.