



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

New diagnostic and therapeutic approaches to ocular diseases

HABILITATION THESIS

Daniel Constantin Brănișteanu, MD, PhD, FEBO
Associate Professor

2022

THESIS SUMMARY

Combining the medical and didactic careers is a challenge that admits no compromises. Reaching professional skills is mandatory and this represents the foundation for the didactic career, gradually improvable through self-improvement within the academic strictness. During this time, active involvement in professional and educational activities is imperative to gain individuality and visibility.

This habilitation thesis reviews my professional, academic and scientific activity during the postdoctoral period (2006-2021) at the "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy in Iași. As suggested by the National Council for Attestation of Titles, Diplomas, and Certificates (CNATDCU), the present thesis is structured in four sections, as follows:

Section I offers a summary of my professional, academic, and scientific achievements.

Section II presents the most important directions of my postdoctoral research activity, focused on various diagnostic methods, medical therapies, and surgical techniques in various ocular diseases. This section is structured into 2 chapters that highlight the most important areas of interest:

Chapter 1, generically entitled "Modern diagnosis, therapies and updates in various ocular diseases and ocular involvements", is further subclassified into 4 sections:

The first section is entitled "New diagnostic and therapeutic techniques in ocular surface pathology" and is presenting in detail researches focusing on various diseases such as ocular cicatricial pemphigoid, diagnostic methods for the etiologial assessment of infectious corneal pathology, the indications and efficacy of the conjunctival flap surgery and the amniotic membrane in the management of the ocular surface disease. Clinical research concerning the efficacy and safety of a novel collagen cross-linking technique for the treatment of infectious keratitis is also presented.

The second section of the first chapter is entitled "New concepts and diagnostic methods in posterior segment eye diseases" and includes researches on the current diagnosis and management strategies in the pachychoroid spectrum of diseases and also on the present and future of the artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. This section also includes some of the research on new imaging tools for various retinal pathologies. In particular, the significance of spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis and treatment decision of some rare cases is highlighted as also the importance of retinal microcirculation investigation in diabetic patients using an adaptive optics retinal camera.

The third section of the first chapter is entitled "New therapeutic options in posterior segment eye diseases" and includes researches on uveal melanoma diagnosis and current treatment options, current trends in gene therapy for retinal diseases, and a clinical study comparing the efficacy and safety of micropulse vs. continuous-wave transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma of various etiologies.

The fourth section of the first chapter is entitled "Modern vitreoretinal surgery: controversies and a critical evaluation of different techniques and adjuncts". In this subchapter, the results of various researches on modern therapies are presented, such as the efficacy and safety of subretinal alteplase injections in massive subretinal hemorrhage due to neovascular age-related macular degeneration and the outcomes of simultaneous vs. sequential pars plana vitrectomy and cataract surgery. There are also included studies concerning the anatomical and functional results following vitreoretinal surgery for various complications of the diabetic retinopathy, anatomical results and complications

after silicone oil removal, and the intraocular pressure changes during and after silicone oil endotamponade.

The second chapter entitled “Anti-VEGF agents: the revolutionary treatment paradigm shift in neovascular retinal diseases” is dedicated to the most innovative therapeutic option of the last decade that has significantly improved the anatomical and functional outcomes in many retinal diseases. The ethical aspects of the “off-label” bevacizumab (Avastin®) usage in Romania for almost 10 years are discussed. The chapter includes researches on the efficacy and safety of this treatment in choroidal neovascularization secondary to less frequent diseases, such as high myopia and angioid streaks. There are also presented researches on real-life management of refractory choroidal neovascularization using various intravitreal agents and also the influence of intravitreal drug administration on the intraocular pressure and the incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye.

Section III includes the most important personal tasks for the professional and academic activity in the future. Among them, of major importance are the constant improvement in expertise through new diagnostic and therapies, and the active participation in medical meetings. The multidisciplinary approach and the high-quality, attractive courses for residents and young specialists are also very important in my opinion. I encourage young specialists to be actively involved in national and international medical meetings and to maintain a positive spirit in the Discipline, based on respect and equal opportunity.

The research activity will continue to represent a significant proportion in the future. Some of the future research projects, like the importance of targeting the oxidative stress in glaucoma, the implications of genetic polymorphism associated with thromboembolic risk in various ocular diseases, the efficacy of micropulse transscleral cyclophotocoagulation for glaucoma after penetrating keratoplasty and differences and similarities between cutaneous and uveal melanoma are already in an advanced stage of refinement and will be soon published.

Section IV comprises the list of references included in the thesis.

REZUMATUL TEZEI

Asocierea carierei didactice cu cea medicală reprezintă o provocare care nu acceptă compromisuri. Atingerea performanței profesionale este absolut necesară și reprezintă temelia pe care se clădește gradual cariera didactică, în rigorile mediului academic, prin dezvoltare personală continuă. În tot acest timp, implicarea activă în manifestări profesionale și educaționale este esențială, alături de activitatea de cercetare, pentru a conferi individualitate și vizibilitate.

Această teză de abilitare trece în revistă activitatea mea profesională, academică și științifică din perioada postdoctorală (2006-2021), în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași. Conform recomandărilor Consiliul Național pentru Atestarea Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor (CNATDCU), prezența teză este structurată în patru secțiuni, după cum urmează:

Prima secțiune sumarizează realizările profesionale, academice și științifice.

Secțiunea a II-a prezintă cele mai importante direcții de cercetare postdoctorală, centrate pe diverse metode diagnostice, terapii medicamentoase și chirurgicale în diverse patologii oculare. Această secțiune este structurată în 2 capitole ce ilustrează principalele zone de interes :

Capitolul 1, intitulat generic “Diagnosticul și terapiile moderne în diverse boli oculare sau atingeri oculare” este la rândul lui subclasificat în 4 secțiuni :

O primă secțiune intitulată “Noi metode diagnostice și terapeutice ale patologiei suprafeței oculare” detaliază cercetări referitoare la pemfigoidul ocular cicatricial, eficacitatea diverselor metode diagnostice în evaluarea etiologică a patologiei corneene infecțioase, indicațiile și eficacitatea voletului conjunctival și a membranei amniotice în managementul diverselor patologii oculare. Este inclus, de asemenea, un studiu clinic comparativ referitor la eficacitatea și siguranța unei variante moderne de cross-linking în tratamentul keratitelor infecțioase.

Cea de a doua secțiune a primului capitol este intitulată “Noi concepte și metode diagnostice în patologia segmentului posterior ocular” și include cercetări referitoare la conceptul modern al spectrului de boli ale pahicoroidei precum și inteligența artificială și învățarea profundă în diverse patologii oculare. În acest subcapitol sunt incluse și o parte din cercetările clinice bazate pe aportul unor metode imagistice moderne în diverse patologii retiniene. Este detaliat aportul tomografiei în coerentă optică spectrală în diagnosticul și tratamentul unor cazuri clinice rare și importanța evaluării microcirculației retiniene prin metoda opticii adaptative la pacienții diabetici fără retinopatie.

Cea de a treia secțiune a primului capitol este intitulată “Noi opțiuni terapeutice în patologia segmentului posterior ocular” și include cercetări referitoare la diagnosticul și opțiunile terapeutice moderne ale melanomului malign coroidian, terapiile genice în bolile retinei dar și studiul clinic referitor la evaluarea comparativă a eficacității și siguranței terapiei laser (micropulsat sau continuu) în glaucomul neovascular de diverse etiologii.

Cea de a patra secțiune a primului capitol este intitulată “Chirurgia vitreoretiniană modernă: controverse și evaluarea critică a diverselor tehnici și adjuvanți”. În acest subcapitol sunt prezentate rezultatele unor cercetări care vizează abordări terapeutice moderne, precum eficacitatea și siguranța utilizării de altepază subretiniană în hemoragiile subretiniene masive din degenerescența maculară legată de vârstă neovasculară dar și compararea chirurgiei simultane (la nivelul segmentului anterior și posterior) cu cea seriată în diverse patologii retiniene. Sunt, de asemenea, incluse rezultatele anatomice și funcționale obținute după chirurgia diverselor complicații ale retinopatiei diabetice, rezultatele anatomice și complicațiile după ablația uleiului silionic și un studiu referitor la fluctuațiile presiunii intraoculare în timpul și după endotamponada siliconică.

Capitolul al 2-lea este dedicat celei mai recente și importante achiziții terapeutice în retinologie, care a ameliorat semnificativ prognosticul anatomic și funcțional în multe patologii retiniene și este intitulat “Schimbarea revoluționară de către agenții Anti-VEGF a paradigmei terapeutice în bolile neovasculare ale retinei”. Este abordat aspectul etic al utilizării bevacizumabului (Avastin®) în România în sistem « off-label » pentru mai bine de un deceniu și sunt prezentate rezultatele unor cercetări clinice care au vizat evaluarea eficacității și siguranței acestuia în tratamentul neovascularizatiei maculare asociată unor patologii retiniene mai puțin frecvente precum miopia degenerativă și striurile angioide. Sunt de asemenea, prezentate rezultatele unor cercetări asupra abordării, în viață reală, a neovascularizatiei coroidiene refractare utilizând și alți agenți în injectare intravitreală dar și impactul acestui tratament asupra presiunii intraoculare sau incidenței neovascularizatiei maculare la ochiul congener.

În Secțiunea a III-a sunt menționate cele mai importante obiective de viitor în activitatea profesională și academică. Dintre acestea, ameliorarea continuă a expertizei prin însușirea și implementarea de noi metode diagnostice și terapeutice, alături de menținerea unei prezențe active la manifestările de specialitate reprezintă obiective prioritare. Abordarea multidisciplinară și îmbunătățirea calității pregătirii medicilor rezidenți și tineri specialiști prin susținerea de cursuri de educație medicală atractive, la un nivel științific ridicat, reprezintă, de asemenea, repere importante ale activității mele didactice ulterioare. Nu în ultimul rând, îmi propun încurajarea prezenței active a tinerilor la manifestările științifice naționale și internaționale alături de menținerea unei atitudini pozitive în cadrul colectivului disciplinei, bazat pe respect și egalitatea de șansă.

În ceea ce privește activitatea de cercetare ea va continua să reprezinte o pondere importantă. Câteva dintre proiectele viitoare de cercetare, precum cele legate de importanța stresului oxidativ în glaucom, polimorfismul genic asociat riscului tromboembolic în diferite boli oculare, eficacitatea ciclofotocoagularii transsclerale în glaucomul postkeratoplastie și diferențele dintre melanomul cutanat și cel uveal se găsesc deja într-un stadiu avansat de elaborare și urmează să fie publicate în curând.

Secțiunea a IV-a include lista referințelor bibliografice menționate în teza de abilitare.