



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

CHANGING THE NATURAL HISTORY OF ADVANCED LIVER AND GASTROINTESTINAL DISEASES

Associate Professor
SALLOUM COJOCARIU ELIZA CAMELIA MD, PhD

2022

REZUMAT

Teza de abilitare "**Changing the Natural History of Advanced Liver and Gastrointestinal Diseases**" reprezintă o sinteză a activității mele profesionale, didactice și de cercetare științifică desfășurată în perioada postdoctorală.

Conform recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor Certificatelor Universitare (CNADTCU) teza de abilitare este structurată pe trei secțiuni:

- Secțiunea I – Realizări științifice din perioada postdoctorală.
- Secțiunea II – Proiecte viitoare în activitatea profesională, academică și științifică.
- Secțiunea III – Referințe.

Secțiunea I debutează cu o scurtă trecere în revistă a activităților mele profesionale, academice și științifice. Am evidențiat principalele elemente ale activității clinice și academice, activități care se întrepătrund și se desfășoară în același timp, la capul pacientului.

În introducere sunt sintetizate realizările științifice concretizate în: 57 capitole de carte (45 dintre ele elaborate în perioada postdoctorală) publicate în cărți medicale de specialitate, tratate medicale, și una dintre ele în editură internațională; 44 articole publicate în extenso în reviste indexate ISI cu factor de impact (14 ca autor principal și 30 co-autor); 41 de articole publicate în reviste ISI Proceedings și reviste indexate BDI.

De asemenea, este prezentată lista cu lucrările științifice premiate de societăți profesionale naționale (14) și internaționale (4).

Recunoașterea activității științifice este dovedită de:

- indicele Hirsh - 11 (WOS),
- 342 citări și un factor de impact cumulat (pentru articolele în care sunt autor principal) de 31.393.

Menționez că am participat cu numeroase comunicări orale și postere la manifestări naționale și internaționale și am peste 100 de rezumate publicate în suplimente ale unor reviste indexate ISI și în volumele unor manifestări științifice cu ISBN. Pe parcursul lucrării am încercat să evidențiez valoarea științifică deosebită a unora dintre temele de cercetare, acestea fiind abordate și publicate pentru prima dată în România.

Am detaliat contribuțiile în direcțiile de cercetare abordate de la momentul obținerii titlului de doctor în medicină și până în prezent, incluzând totodată principalele idei și rezultate din articole relevante din activitatea mea științifică. Rezultatele obținute au fost concretizate prin publicarea de articole indexate Thomson ISI Web of Science Core Collection, iar unele sunt indexate în baze de date internaționale.

Cea mai importantă parte a secțiunii, și de fapt a tezei, o constituie prezentarea rezultatelor activității științifice. Prin expunerea și interpretarea rezultatelor cercetării științifice, am dorit să subliniez importanța cunoașterii istoriei naturale a bolii hepatice/gastroenterologice și, totodată, posibile intervenții profilactice și terapeutice care pot influența prognosticul pacientului cu status critic, profil frecvent întâlnit în activitatea mea.

Temele de cercetare sunt organizate în trei capitole, pe parcursul cărora am prezentat date teoretice detaliate în cadrul stadiului actual al cunoașterii în domeniu, rezultatele obținute în urma cercetărilor proprii, punctând elementele de originalitate și de noutate în România.

Tema principală abordată în lucrarea de față este reprezentată de pacientul cu boală cronică hepatică avansată, afecțiune ce predomină în cadrul activității mele clinice. Scopul cercetării științifice este reprezentat de stabilirea cauzelor care au dus la creșterea frecvenței acestei afecțiuni, și de asemenea, am încercat să evaluez posibilitățile terapeutice ce ar putea fi abordate pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu boală hepatică avansată.

Primul capitol abordează ca direcție principală de cercetare etiologia bolii cronice hepatice. Importanța stabilirii factorilor etiologici ai bolii hepatice reprezintă o preocupare permanentă a cercetătorilor din domeniul hepatologiei, boala cronică hepatică fiind o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. În această direcție, menționez că am publicat *primele date referitoare la mutațiile hemocromatozei ereditare în România*. Pe parcursul acestui capitol, am evaluat etiologia și incidența bolii cronice hepatice cu scopul de a stabili unde și cum putem interveni pentru a reduce numărul cazurilor nou-diagnosticate cu ciroză hepatică. De asemenea, prin prezentarea celor mai actuale date teoretice disponibile în literatura de specialitate, precum și prin expunerea sistematizată a rezultatelor cercetării, am argumentat importanța și avantajele utilizării metodelor non-invazive de evaluare a bolii cronice hepatice.

Al doilea capitol al acestei secțiuni abordează problematica pacientului cu boală hepatică cronică avansată și complicațiile asociate bolii. Pe parcursul capitolului am prezentat o sinteză a celor mai recente date existente în literatura medicală științifică referitoare la boala hepatică cronică, și am prezentat rezultate originale obținute în urma cercetării. În acest context, trebuie să subliniez că *am implementat în România tratamentul standardizat al hemoragiei variceale conform ghidurilor internaționale*. Tot în acest capitol principalele complicații ale bolii hepatice avansate cu scopul de a aprecia ce putem face pentru acești pacienți pentru a le modifica și ameliora evoluția bolii.

Al treilea capitol al cercetării abordează o patologie de actualitate, colita cu *Clostridium difficile*. Această afecțiune este de mare interes pentru comunitatea științifică, fiind un subiect intens cercetat în ultimii ani, creșterea preocupării cercetătorilor din domeniul gastroenterologiei pentru acest subiect fiind obiectivată de multitudinea de studii publicate în literatura medicală internațională. Expertiza noastră în această patologie este confirmată de articolele publicate în literatura de specialitate. Cercetarea în acest domeniu a abordat spectrul patologic al colitei cu *Clostridium difficile* și intervențiile terapeutice la principalele grupe de risc precum pacienții cu boli inflamatorii intestinale, ciroză hepatică, vârstnici și, de mare actualitate, la pacienții cu infecție SARS-CoV2. Trebuie să subliniez că *am publicat primul caz de infecție cu Clostridium difficile în România* și, totodată, că am fost primii care am încercat să creștem conștientizarea problematicii atât în cadrul personalului medical, cât și la nivel populațional.

Secțiunea II prezintă proiectele viitoare în domeniul clinic, academic și științific; Această secțiune include descrierea detaliată a activității științifice, obiectivul tezei de abilitare. Experiența acumulată, precum și realizările științifice din perioada post-doctorală, reprezintă argumente pentru formularea obiectivelor și strategiilor de dezvoltare pe plan didactic, profesional și științific. În concordanță cu activitatea clinică (managementul pacientului critic, cu boală hepatică avansată), temele principale de cercetare vor avea ca scop modificarea istoriei naturale și ameliorarea prognosticului pacienților cu boală cronică hepatică prin creșterea supraviețuirii și creșterea calității vieții. Din moment ce nu avem terapii specifice eficiente pentru modificarea evoluției pacienților cu boală hepatică decompensată proiectele pe termen scurt vor încerca să găsească noi valențe ale medicamentelor utilizate de zeci de ani în tratamentul bolilor cronice hepatice. De asemenea, îmi propun să studiez corelarea metodelor noninvazive de evaluare a fibrozei și steatozei hepatice în alte situații decât cele studiate până acum.

Secțiunea III include referințele bibliografice relevante pentru subiectele discutate, care au fost utilizate pentru elaborarea acestei teze și pentru articolele publicate pe parcursul carierei științifice. Un număr considerabil de referințe sunt de actualitate, din ultimii 5 ani, ceea ce demonstrează că subiectul și temele din teza mea sunt de actualitate și intens studiate de comunitatea științifică, și continuă să reprezinte provocări în activitatea clinică și de cercetare.

Teza de abilitare prezintă sinteza activității mele postdoctorale, fiind totodată o realizare comună a colectivului de excepție din care fac parte.

Validarea tezei reprezintă un argument pentru confirmarea rezultatelor noastre, obținerea dreptului de îndrumare a doctoranzilor, precum și suport pentru proiectele viitoare.

ABSTRACT OF THE THESIS

The habilitation thesis "**Changing the Natural History of Advanced Liver and Gastrointestinal Diseases**" is a synthesis of my professional, didactic and scientific research activity carried out in the postdoctoral period. According to the recommendations of the National Council for Attestation of Degrees, Diplomas and University Certificates (CNADTCU) the thesis is structured on three sections:

- Section I - Scientific achievements from the postdoctoral period.
- Section II - Future projects in professional, academic and scientific activity.
- Section III - References.

In **Section I**, I present a brief overview of my professional, academic, and scientific activities. We have pointed out the main elements of the clinical and academic activity, activities that are connected and take place at the same time, next to the patient's bed.

The introduction summarizes the scientific achievements embodied in: 57 book chapters (45 of them in the postdoctoral period) published in specialized medical books, medical treatises and one of them in international publishing, 44 articles published extensively in ISI indexed journals with impact factor (14 lead author and 30 co-author), 41 articles published in ISI Proceedings and BDI indexed journals.

The list of scientific papers awarded by national (14) or international professional societies (4) is also presented.

The recognition of scientific activity is proven by:

- the Hirsh index of 11 (WOS)
- 342 citations with a cumulative impact factor (for the articles in which I am the principal author) of 31.393.

I have participated with numerous oral communications and posters in national and international events and I have over 100 abstracts published in supplements of ISI indexed journals and in the volumes of scientific events with ISBN. In this paper, I tried to highlight the scientific value of some of the research topics, some of these being addressed and published for the first time in Romania.

I have detailed the contributions in the research directions approached from the moment of obtaining the title of doctor in medicine and until now, including at the same time the main ideas and results from relevant articles in my scientific activity. The results were materialized by publishing indexed articles Thomson ISI Web of Science Core Collection, and some are indexed in international databases.

The most important part of the section, and in fact the thesis, is the presentation of the results of the scientific activity approached. By presenting and interpreting the results of scientific research, I wanted to emphasize the importance of knowing the natural history of liver/gastroenterological disease and also possible prophylactic and therapeutic interventions that can influence the prognosis of critically ill patients, a common profile in my work.

The research topics are organized in three chapters, during which we presented detailed theoretical data in the current state of knowledge in the field, the results obtained from our own research, pointing out the elements of originality and novelty in Romania.

The main topic addressed in this paper is the patient with advanced chronic liver disease, a condition that predominates in my clinical work. The purpose of my scientific research is to determine the causes that have led to an increase in the incidence of this condition, and I have also tried to evaluate the therapeutic possibilities that could be addressed to reduce morbidity and mortality in patients with advanced liver disease.

The first chapter focuses on the etiology of chronic liver disease. The importance of determining the etiological factors of liver disease is a permanent concern of researchers in the field of hepatology, being a major public health issue worldwide. In this direction, I mention that I have *published the first data regarding the mutations of hereditary hemochromatosis in Romania*. During this chapter, I have evaluated the etiology and incidence of chronic liver disease in order to determine where and how we can intervene to reduce the number of newly diagnosed cases of liver cirrhosis. Also, by presenting the most current theoretical data available in the literature, as well as by systematically presenting the results of research, we argued the importance and benefits of using non-invasive methods for assessing chronic liver disease.

The second chapter of this section addresses the issue of the patient with advanced chronic liver disease and the complications associated with the disease. Throughout the chapter, I have presented a summary of the latest data in the scientific medical literature on chronic liver disease, and I have presented original results obtained from the research. In this context, I must emphasize that *we have implemented in Romania the standardized treatment of variceal hemorrhage according to international guidelines*. At the same time, during the research activity, I analyzed the main complications of advanced liver disease in order to evaluate what we can do for these patients to modify and improve the evolution of the disease.

The third chapter of the research addresses a current pathology, *Clostridium difficile* colitis. This condition is of great interest to the scientific community, being an intensely researched topic in recent years, the growing concern of researchers in the field of gastroenterology for this topic being demonstrated by the multitude of studies published in the international medical literature. Our expertise in this disease is confirmed by the articles we have published in the literature. My research in this area addresses the pathological spectrum of *Clostridium difficile* colitis and therapeutic interventions in major risk groups such as patients with inflammatory bowel disease, liver cirrhosis, the elderly and, most recently, patients with SARS-CoV2 infection. I must emphasize that *we published the first case of Clostridium difficile infection in Romania* and, at the same time, that we were the first to try to raise awareness of the issue both among the medical staff and at the population level.

Section II presents my future projects in the clinical, academic and scientific fields. This section includes a detailed description of the scientific activity, the objective of the habilitation thesis. Experience and achievements in the post-doctoral period are arguments for formulating didactic, professional and scientific development objectives and strategies. Consistent with the clinical activity (critical patient management, with advanced liver disease), the main research topics will aim to change the natural history and improve the prognosis of these patients by increasing survival and increasing quality of life. Since we do not have specific effective therapies to change the course of patients with decompensated liver disease, short-term projects will try to find new valences of drugs used for decades in the treatment of chronic liver disease. I also intend to study the correlation of noninvasive methods for assessing liver fibrosis and steatosis in other situations than those studied so far.

Section III includes the relevant bibliographical references for the topics discussed, which were used for the elaboration of this thesis and for the articles published during the scientific career. A considerable number of references are current, from the last 5 years, which proves that the subject and themes of my thesis are real and intensively studied by the scientific community, and that they continue to represent challenges in the clinical activity.

The habilitation thesis presents the synthesis of my postdoctoral activity, being at the same time a common achievement of the exceptional team of which I am part.

The validation of the thesis is an argument for confirming our results, obtaining the right to guide doctoral studies, as well as support for future projects.