



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

INTERNAL MEDICINE AT THE INTERFACE BETWEEN SPECIALITIES

IRINA MIHAELA EȘANU

Associate Professor, MD, PhD

2023

Abstract

Habilitation Thesis with the Title "*Internal Medicine at the Interface of Specialties*" is elaborated according to the recommendations of the National Council for Titles, Diplomas, and University Certificates Certification (CNATDCU), and the methodology of the Doctoral School of "Grigore T. Popa" University in Iași. The habilitation thesis consists of three sections as follows:

In the first section, I reviewed my academic journey, starting in 1991 as an assistant professor at the Department of Medical Semiology within the Clinical Hospital C.F. Iași, then becoming a senior lecturer and associate professor from 2020 to the present, both in the academic and clinical spheres. My scientific activity began with my enrollment in a doctoral program, which I completed in 2002 with the thesis "Current Antibiotic Therapy in the Treatment of Bacterial Pneumonia" within the field of Infectious Diseases. My interests in this field and in the interrelations of internal medicine with other specialties continued during my postdoctoral period, resulting in the publication of 25 ISI papers, 13 as the main author, 4 ISI abstracts, and 4 proceedings, along with 29 BDI articles. Recognizing the quality of these works, 3 of them were awarded by UEFSCDI. Additionally, my Hirsch Index is 9, and the cumulative impact factor of my main-authored ISI articles is 29.03.

My scientific activity is structured around 4 research directions as follows:

Chapter 1 presents the results of my work in the field of infectious diseases. Subchapter I.1.2.1 focuses on Covid-19 pathology, which I encountered during the pandemic years. In 2020, WHO announced the official name of the new virus identified in Wuhan, China, as "SARS-CoV-2," causing acute respiratory syndrome. It belongs to the sub-family of Coronaviruses: 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV, MERSCoV. I conducted an epidemiological retrospective study of SARS-CoV-2 infection, identifying its manifestations in Moldova. The evolution of these manifestations has been consistent with the patient's general condition up to that point (subchapter I.1.2.1.3). Hypoxia, systemic stress involving inflammatory factors, thrombosis, arterial stiffness, inflammatory response, and multi-organ failure are obvious outcomes of the virus based on current data. Concerns arise regarding arterial remodeling in patients with existing vascular disease and the potential development of persistent, chronic COVID-19 vasculopathy (subchapter I.1.2.1.1). Polymorphic skin and mucosal lesions associated with SARS-CoV-2 are not solely due to viral etiology. The variety of clinical aspects may arise from pathogenic differences, host reactivity, co-infections, and viral-induced vasculitis and thrombotic vasculopathy (subchapter I.1.2.1.2).

Continuing within the domain of infectious diseases, alongside SARS-CoV-2 infection, this chapter reviews the interrelations between biochemical changes and antibiotic treatment, particularly regarding oral cavity microbiota (subchapter I.1.2.2.1).

Chapter 2 refers to research in the field of metabolic syndrome. Metabolic syndrome encompasses metabolic abnormalities like hypertension, central obesity, insulin resistance, and atherogenic dyslipidemia. Metabolic-associated fatty liver disease is diagnosed based on hepatic steatosis findings, type 2 diabetes, overweight, obesity, or hyperlipidemia. The connection between diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is known. NAFLD covers a spectrum of disorders including hepatic steatosis, inflammation, cirrhosis, fibrosis, and hepatocarcinoma (subchapter I.2.2.1.2). Cardiovascular disease is a leading cause of death among people with diabetes, especially type 2 diabetes (subchapter I.2.2.2). The role played by novel inflammatory markers in assessment of peripheral artery disease along with haematological characteristics of coronary patients with metabolic comorbidities are presenting in this subchapter. Hyperglycemia in diabetes is implicated in altering oral microbial flora, and also produce

imbalance of inflammatory cytokines profile in gingival crevicular fluid (subchapter I.2.2.3). Other oral pathologies are presented in subchapter I.2.2.4.

Chapter 3 outlines my research in immune-mediated rheumatic disorders and their systemic implications. Some spondylarthritis cases don't respond to anti-TNF agents or experience drug toxicity due to anti-drug antibodies. My study assessed the relationship between immunogenicity, drug levels, and clinical efficacy of TNF inhibitors in ankylosing spondylitis. Atopic disorders such as rhinitis, atopic dermatitis, and asthma may arise in spondyloarthropathy patients on biological therapy. Atopic patients may need more frequent biologic switching among biologics to control their active disease (subchapter I.3.2.1). Data about lipoprotein changes and their link with cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic sclerosis (SSc) are still challenging. Patients with SSc are at risk to develop abnormal lipid profile (with low serum HDL-cholesterol and high LDL-cholesterol levels, high triglycerides, and total cholesterol), particularly those with a diffuse cutaneous SSc, those with active and severe disease, and specific autoantibodies (subchapter I.3.2.2). Chronic inflammatory rheumatic disorders (IRD) such as rheumatoid arthritis (RA), ankylosis spondylitis (AS) and other spondyloarthropathies (SpA) are broadly characterized by a significant economic and illness burden, mainly related to disease activity, severity, as well as disability and impaired quality of life. TMJ arthritis significantly correlates with disease activity and disability not only in rheumatoid arthritis but also in ankylosing spondylitis, studies presented in subchapter I.3.2.3.

Chapter 4 details my oncology research. The rise in neoplastic cases prompted me to study colorectal, bone, and gynecological cancers. Multidisciplinary cancer care involves specialists from medical, surgical, and radiation oncology, pathology, radiology, palliative care, rehabilitation medicine, genomics, and bioinformatics. Colorectal cancer ranks third in incidence (6.1%) and second in mortality (9.2%). The modern approach of treatment options for patients with CRC leads to the necessity of taking into consideration their QoL after surgical and/or oncological protocol application. QoL should be included in the evaluation of such patients, along with the survival assessment, tumor recurrence, side effects and toxicity of chemoradiation, the physical and psychological effects of wearing a stoma, as well as the cost-effectiveness of procedures (subchapter I.4.2.2.1). Gold nanoparticles offer versatile nontoxic carriers for drug release, they have the potential to avoid systemic toxicity and side effects on healthy tissues when used as drug carriers, if considered the viability of normal versus malignant cells under the influence of unloaded nanoparticles (subchapter I.4.2.1).

Section II covers scientific, professional, and academic development plans.

Section III concludes the habilitation thesis with bibliographic references supporting the scientific research.

Rezumat

Teza de abilitare cu titlul "*Medicina Internă la Interfața Specialităților*" este elaborată conform recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și metodologiei Școlii Doctorale a Universității "Grigore T. Popa" din Iași. Teza de abilitare este alcătuită din trei secțiuni după cum urmează:

În **prima secțiune**, am trecut în revistă atât parcursul meu academic, începând din 1991 ca asistent universitar la Departamentul de Semiologie Medicală din cadrul Spitalului Clinic C.F. Iași, devenind ulterior șef lucrări și din 2020 și până în prezent conferențiar, cât și cel clinic ca medic primar în medicina internă și geriatrie gerontologie. Activitatea mea științifică a început odată cu înscrierea într-un program de doctorat, pe care l-am finalizat în 2002 cu teza "Terapia Antibiotică Actuală în Tratamentul Pneumoniei Bacteriene" în domeniului Bolilor Infecțioase. Preocupările mele în acest domeniu și în interrelațiile dintre medicina internă și alte specialități au continuat în perioada postdoctorală, ceea ce a dus la publicarea a 25 de lucrări ISI, 13 ca autor principal, 4 rezumate ISI și 4 articole Proceedings, alături de 29 de articole BDI. Ca o recunoaștere a calității acestor lucrări, 3 dintre ele au fost premiate de către UEFSCDI. De asemenea, indicele Hirsch este 9, iar factorul de impact cumulativ al articolelor mele ISI ca autor principal este de 29,03.

Activitatea mea științifică este structurată în 4 direcții de cercetare după cum urmează:

Capitolul 1 prezintă rezultatele cercetărilor mele în domeniul bolilor infecțioase.

Subcapitolul 1.2.1 se concentrează asupra patologiei Covid-19, cu care m-am confruntat în timpul pandemiei. În 2020, OMS a anunțat numele oficial al noului virus identificat în Wuhan, China, ca fiind "SARS-CoV-2", virus ce provoacă sindromul respirator acut. Acesta face parte din sub-familia de Coronavirusuri: 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV, MERSCoV. Am efectuat un studiu epidemiologic retrospectiv al infecției cu SARS-CoV-2, identificând manifestările sale în Moldova. Evoluția acestor manifestări este în acord cu starea generală a pacientului până în acel moment (subcapitolul I.1.2.1.3). Hipoxia, stresul sistemic implicând factori inflamatori, tromboza, rigiditatea arterială, răspunsul inflamator și insuficiența multi-organ sunt consecințe evidente ale activității virusului pe baza datelor curente. Ca urmare studiile recente demonstrează impactul virusului asupra remodelării arteriale la pacienții cu boli vasculare preexistente și dezvoltarea potențială a unei vasculopatii COVID-19 persistente și cronice (subcapitol I.1.2.1.1). Leziunile polimorfe ale pielii și mucoaselor asociate cu SARS-CoV-2 nu sunt exclusiv datorate etiologiei virale. Variația aspectelor clinice poate apărea din cauza diferențelor patogenice, a reactivității gazdei, co-infecțiilor, vasculitei induse de virus și vasculopatiei trombotice (subcapitol I.1.2.1.2).

Continuând în cadrul domeniului bolilor infecțioase, pe lângă infecția cu SARS-CoV-2, acest capitol analizează interrelațiile dintre modificările biochimice și tratamentul antibiotic, în special în ceea ce privește microbiota cavității orale (subcapitol I.1.2.2.1).

Capitolul 2 se referă la cercetări în domeniul sindromului metabolic.

Sindromul metabolic cuprinde anomalii metabolice precum hipertensiunea, obezitatea centrală, rezistența la insulina și dislipidemia aterogenă. Afectarea hepatică poate fi asociată diabetului de tip 2, supraponderalității, obezității sau hiperlipidemiei. Este cunoscută legătura dintre diabet și boala hepatică non-alcoolică (NAFLD). NAFLD cuprinde un spectru larg de afecțiuni, inclusiv stetoza hepatică, inflamația, ciroza, fibroza și hepatocarcinomul (subcapitol I.2.2.1.2). Bolile cardiovasculare reprezintă o principala cauză de deces în rândul persoanelor diabetice. Rolul jucat de markerii inflamatori în evaluarea bolii arteriale periferice alături de caracteristicile hematologice ale pacienților coronarieni cu comorbidități metabolice, sunt prezentate în acest subcapitol. Hiperglicemia determina

modificări la nivelul florei microbiene orale și produce de asemenea un dezechilibru la nivelul profilului citokinelor inflamatorii din lichidul crevicular gingival (subcapitolul I.2.2.3). Alte patologii orale sunt prezentate în subcapitolul I.2.2.4.

Capitolul 3 detaliază preocupările mele în domeniul afecțiunilor reumatice mediate imun și implicațiile lor sistemice.

Studiul meu a evaluat relația dintre imunogenicitate, nivelurile medicamentului și eficacitatea clinică a inhibitorilor TNF în spondilita anchilozantă. Până la o treime din cazurile de spondilartropatii (SpA) nu răspund la agenții anti-TNF sau prezintă toxicitate la medicamente, ceea ce determină întreruperea tratamentului. Tulburări atopice precum rinita, dermatita atopică și astmul pot apărea la pacienții cu spondiloartropatii în tratament cu terapie biologică. Pacienții atopici pot necesita treceri mai frecvente la alte terapii biologice pentru a-și controla boala activă (subcapitolul I.3.2.1). Datele despre modificările lipoproteinelor și legătura lor cu bolile cardiovasculare și ateroscleroza în scleroza sistemică (SSc) sunt încă provocatoare. Pacienții cu SSc sunt expuși riscului de a dezvolta un profil lipidic anormal (cu colesterol HDL seric scăzut și niveluri ridicate de colesterol LDL, trigliceride și colesterol total), în special cei cu SSc cutanat difuz, cei cu boală activă și severă și anticorpi specifici (subcapitolul I.3.2.2). Tulburările reumatice inflamatorii cronice (IRD), cum ar fi artrita reumatoidă (RA), spondilita anchilozantă (AS) și alte spondiloartropatii (SpA), reprezintă o problemă atât din punct de vedere economic cât și legată în principal de activitatea bolii, severitatea, dizabilitatea produsă cât și de calitatea vieții afectate. Artrita temporomandibulară se corelează semnificativ cu activitatea bolii și produce dizabilitati nu numai la pacienții cu artrita reumatoidă, ci și la cei cu spondilita anchilozantă (studiile prezentate în subcapitolul I.3.2.3).

Capitolul 4 detaliază cercetarea mea în domeniul oncologiei. Creșterea cazurilor de neoplazii m-a determinat să studiez cancerul colorectal, osos și ginecologic. Îngrijirea multidisciplinară a pacienților cu cancer implică specialiști din oncologia medicală, chirurgicală și radiologică, patologie, radiologie, îngrijiri paliative, medicină de reabilitare, genomica și bioinformatica. Cancerul colorectal ocupă locul trei în ceea ce privește incidența (6,1%) și locul doi în ceea ce privește mortalitatea (9,2%). Abordarea modernă a opțiunilor de tratament pentru pacienții cu CRC conduce la necesitatea de a lua în considerare calitatea vieții lor după aplicarea protocolului chirurgical și/sau oncologic. Calitatea vieții ar trebui inclusă în evaluarea acestor pacienți, alături de evaluarea supraviețuirii, recurența tumorii, efectele secundare și toxicitatea chimioradiației, efectele fizice și psihologice ale purtării unei stomii, precum și costul procedurilor (subcapitolul I.4.2.2.1). Nanoparticulele de aur oferă suporturi versatili și netoxici pentru eliberarea de medicamente, având potențialul de a evita toxicitatea sistemică și efectele secundare asupra țesuturilor sănătoase atunci când sunt folosite ca suporturi de medicamente, dacă este luată în considerare viabilitatea celulelor normale versus maligne sub influența nanoparticulelor descărcate (subcapitolul I.4.2.1).

În ultimele decenii, numărul pacienților cu patologie neoplazică a crescut, astfel încât mi-am îndreptat atenția către studiul detaliat al cel puțin 2 tipuri de neoplazii, printre care amintesc cancerul colorectal și osos. Managementul patologiei oncologice necesită o abordare holistică și multidisciplinară, implicând specialiști medicali din domeniile oncologiei medicale, chirurgicale și radiologice, îngrijiri paliative, medicină de reabilitare și multe alte discipline. Pe măsură ce deciziile privind tratamentul cancerului sunt influențate din ce în ce mai mult de rezultatele testelor moleculare sofisticate, noii specialiști, cum ar fi cei din patologii moleculare, experți în genomica și bioinformaticieni, sunt adăugați echipei de îngrijire a cancerului.

Cancerul colorectal, prezentat în subcapitolul I.4.2.2.1, este al treilea ca recunoaștere (6,1%) și al doilea ca mortalitate (9,2%). Se estimează că până în anul 2035, numărul total de decese cauzate de cancerul rectal și de colon va crește cu 60%. Abordarea modernă a

opțiunilor de tratament pentru pacienții cu CRC conduce la necesitatea de a lua în considerare calitatea vieții lor după aplicarea protocolului chirurgical și/sau oncologic. Calitatea vieții ar trebui inclusă în evaluarea acestor pacienți, alături de evaluarea supraviețuirii, recurența tumorii, efectele secundare și toxicitatea chimioradiației, efectele fizice și psihologice ale purtării unei stomii, precum și costul procedurilor. Nanoparticulele de aur pot fi dezvoltate ca transportatori versatili și netoxici pentru eliberarea medicamentelor, atât timp cât pot fi conjugate cu diferite molecule, inclusiv chimioterapice, anticorpi, peptide, liganzi și alte structuri care sunt susceptibile să promoveze o capacitate mare de penetrare a sitului tumoral, rezultând într-o acumulare predominantă a agentului bioactiv în regiunea tumorii (subcapitolul I.4.2.1).

Secțiunea II cuprinde planurile de dezvoltare științifice, profesionale și academice.

Secțiunea III încheie teza de abilitare cu referințele bibliografice care au stat la baza cercetărilor științifice.