

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**STUDII REFERITOARE LA FACTORII DE RISC –
DE LA DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ
LA BOALA CARDIOVASCULARĂ**

REZUMAT

Șef de lucrări Dr. Andor Minodora

**Timișoara
2021**

Table of Contents

ABBREVIATIONS	5
1. SCIENTIFIC ACTIVITY	16
1.1. THE MAIN FIELD OF RESEARCH.....	16
1.2.THE MAIN RESEARCH FIELD – BACKGROUND	19
1.3. THE ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION.....	21
1.3.1.PENTRAXINE AS A MARKER FOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION .	29
1.3.1.1.The influence of perindopril on PTX3 plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction.....	29
1.3.1.2.Comparative Solid-State Stability of Perindopril Active Substance vs. Pharmaceutical Formulation.....	34
1.3.1.3.The effect of candesartan on pentraxin-3 plasma levels as marker of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension	38
1.3.1.4.Solid State Stability and Kinetics of Degradation for Candesartan—Pure Compound and Pharmaceutical Formulation	43
1.3.1.5.Varriation of PTX 3 and hs-CRP plasma levels in hypertensive patients treated with ACE inhibitors and ARBs compared with normotensive patients	49
1.3.2.THE ROLE OF THROMBOSPONDIN-1 IN THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION	51
1.3.2.1.Perindopril Induces TSP-1 Expression in Hypertensive Patients with Endothelial Dysfunction in Chronic Treatment	51
1.3.2.2.Thrombospondin-1 serum levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction after one year of treatment with Perindopril	58
1.3.3. ROLE OF SOLUBLE ENDOGLIN IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION	74
1.3.3.1.Decreased sEng plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction under chronic treatment with Perindopril	74
1.4. CARDIOVASCULAR ANOMALIES AND RISK FACTORS IN SCHIZOPHRENIA	83
1.4.1. CLINICAL APPROACH AND FUTURE PERSPECTIVES.....	86
1.4.2. PHARMACOLOGICAL AND DISORDER ASSOCIATED CARDIOVASCULAR CHANGES IN PATIENTS WITH PSYCHOSIS..	91
1.4.3. A NOVEL APPROACH TO CARDIOVASCULAR DISTURBANCES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS TREATED WITH LONG-ACTING INJECTABLE MEDICATION	97
2. ACADEMIC ACHIEVEMENTS	108
3. PROFESSIONAL ACTIVITY	112
4. ACADEMIC CAREER DEVELOPMENT PLAN	115

4.I.1. Career development from a didactic point of view. General objectives...	115
4.I.2. Career development from a didactic point of view. Specific objectives ...	116
4.I.3. Methods of achieving the proposed objectives	117
4.I.4. Estimated results	118
4.II.1. Career development in terms of research activity. General objectives ..	118
4.II.2. Career development in terms of research activity. Specific objectives ..	120
4.II.3. Methodology for achieving the proposed objectives	121
4.III. Correlation of the research activity with the didactic one	122
REFERENCES.....	123
LIST OF THE REPRESENTATIVE PAPERS.....	139

Această Teză de Abilitare este rezultatul activității mele academice din ultimii 15 ani, desfășurați în principal în domeniul factorilor de risc cardiovascular și prevenția bolilor cardiovasculare. Această teză este structurată în patru secțiuni, conform recomandărilor de redactare: realizări științifice, realizări academice, activitate profesională și perspective de viitor pe plan științific și academic.

Realizări științifice. După susținerea tezei de doctorat, care se referea la factorii de risc ce agravează evoluția după infarctul miocardic acut, cercetările s-au concentrat pe *diagnosticul precoce al disfuncției endoteliale*, care este primul pas în dezvoltarea leziunilor cardiovasculare.

Sintetic, activitatea științifică s-a concretizat prin 50 articole în extenso, dintre care 20 în reviste indexate ISI (13 dintre ele ca prim autor sau autor principal), care au avut un total de 169 citări. Astfel, s-a atins un Indice Hirsh Web of Science de 6, factorul de impact cumulat al lucrărilor în care candidata este autor principal fiind 32.3. Este important de menționat că lucrările de cercetare au fost realizate în majoritate în echipe multidisciplinare.

Cercetarea post-doctorală și activitatea profesională reprezintă, în general, o continuare a cercetărilor din perioada doctorală, cuprinzând de asemenea o lărgire a ariei de cercetare prin unele colaborări, dar totuși păstrând atenția asupra evaluării factorilor de risc cardiovascular, care generează și/sau agravează evoluția bolilor cardiovasculare. Astfel, noi am încercat să dobândim o viziune aprofundată prin evaluarea disfuncției endoteliale și a factorilor care pot fie să o îmbunătățească sau să o agraveze. În cercetări ulterioare am evidențiat importanța diagnosticului precoce a afectării cardiovasculare la pacienții psihiatrici.

Principala activitate de cercetare s-a orientat pe două direcții majore, legate de evaluarea pacienților cu risc de dezvoltare a unor afecțiuni cardiovasculare: *diagnosticul **disfuncției endoteliale**, testând noi markeri, ușor de utilizat pentru a diagnostica aceste modificări precoce ale homeostaziei pacienților și tratamentul medical* ce poate îmbunătăți sau întârzia procesul aterosclerotic. A doua direcție se referă la ***pacienții psihiatrici cronici**, care dezvoltă boli cardiovasculare mai devreme decât populația non-psihiatrică*. Cercetările s-au concentrat pe identificarea și evaluarea modificărilor mai frecvente și a evidenția dacă aceste modificări se datoresc bolii per se sau tratamentului de lungă durată.

Principalele realizări științifice sunt enumerate aici prin prezentarea sumară a rezultatelor celor mai importante studii la care am participat.

În 2016 s-a realizat un studiu privind **rolul pentraxin 3 (PTX3) în disfuncția endotelială**. Valorile PTX3 au fost măsurate într-un grup de pacienți hipertensivi comparați cu un grup de control și s-a ajuns la concluzia că PTX3 poate fi un marker inflamator mai bun decât alți markeri utilizați și că Perindoprilul scade mai puternic PTX3 decât alte medicamente antihipertensive.

Urmare acestor rezultate, următorul studiu, publicat în 2017, este unul experimental, realizat în colaborare cu Facultatea de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, fiind un studiu comparativ între stabilitatea stării solide a substanței active a Perindoprilului și formularea farmaceutică.

În 2017 am urmărit ideea că inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate fi benefică pentru disfuncția endotelială și am studiat **efectul candesartanului asupra nivelului plasmatic al PTX3 ca marker al disfuncției endoteliale la pacienții hipertensivi**. Concluzia studiului – candesartanul induce o reducere mai mare a PTX3 plasmatic decât alte clase de medicamente hipertensive, aceste rezultate sugerând că candesartanul poate fi mai potent în reversarea disfuncției endoteliale și poate oferi un grad mai ridicat de protecție vasculară.

Conform acestor rezultate am continuat colaborarea cu Facultatea de Farmacie inițiind un studiu extensiv privind **stabilitatea și cinetica de degradare a candesartanului**, lucrare publicată în 2020.

În continuare, grupul nostru a decis **să găsească un alt marker specific al disfuncției endoteliale** și să studieze dacă inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron îmbunătățește acești markeri. Mergând mai departe pe această idee, am realizat un studiu cu **trombospondin-1 (TSP-1) la pacienți hipertensivi**, concretizat prin două lucrări publicate (2017, 2019). Conform rezultatelor noastre, putem spune că pacienții

sub tratament cronic cu perindopril au un nivel mai crescut al inflamației endoteliale, reflectat de nivelele plasmatiche atât ale TSP-1 cât și PTX3.

În 2019 am studiat și **endoglina solubilă (sEng) ca biomarker al deteriorării endoteliale**. Noi am găsit nivele mai scăzute la pacienții hipertensivi cu disfuncție endotelială sub tratament cronic cu perindopril.

În 2018 am demarat o nouă direcție de cercetare, legată de disfuncția endotelială în colaborare cu Departamentul de Psihiatrie a universității noastre. Aceste studii au pornit de la observația că pacienții cu diferite tipuri de psihoze au o speranță de viață mai scăzută decât populația generală, cele mai multe decese fiind atribuite complicațiilor cardiovasculare.

Rezultatele au fost publicate tot în 2018, cu concluzia că **sindromul metabolic pare a fi indus atât de către boală cât și de către tratament**, indiferent de moleculele implicate în tratament, iar hipertensiunea poate fi o consecință a afecțiunii în absența unui tratament antipsihotic continuu.

După aceste studii, în 2019 am publicat rezultatele unei **noi abordări a tulburărilor cardiovasculare la pacienții cu schizofrenie**. Pacienții au fost investigați biologic, ECG, ecocardiografie de rutină și speckletracking. Conform rezultatelor noastre, o întârziere în inițierea tratamentului este un factor de risc statistic relevant pentru afectarea cardiovasculată, detectată ecocardiografic în stadii timpurii, folosind metoda 2Dstrain.

În 2020 am publicat o lucrare referitoare la stadiul actual privind **co-morbiditatea dintre schizofrenie și modificările cardiovasculare**, care este multifactorială, dar în majoritatea cazurilor este secundară sindromului metabolic indus de medicația psihotropă și însoțită de psihoză.

Pe lângă activitățile principale de cercetare clinică, detaliate în această teză, am avut și câteva colaborări externe în echipe multidisciplinare: cu Facultatea de Medicină Dentară a UMF Carol Davila (membru într-un proiect de cercetare) și cu Disciplina de Informatică Medicală (membrul „clinician” al echipei ce studiază reprezentarea sonoră a datelor medicale – ECG, frecvența cardiacă etc).

Realizări pe plan academic. Activitatea didactică aduce atât provocări cât și satisfacții. O muncă permanentă pentru îmbunătățirea predării s-a concretizat prin publicarea mai multor materiale didactice – *manuale pentru studenți și rezidenți, prezentări ppt* și o colecție de cazuri clinice. Și nu în ultimul rând – am încercat să armonizez latura informativă a procesului educațional cu aspectele formative și implicarea studenților în activitatea de cercetare.

Activitatea profesională. Ca parte integrantă a vieții cotidiene, strâns legată atât de activitatea academică cât și științifică, am acordat o mare atenție ridicării permanente a pregătirii mele profesionale pentru a asigura o activitate clinică și de îngrijire a pacienților de înaltă calitate. Activitatea ca **expert pentru evaluarea proiectelor la Comisia Europeană**, la Brussels, în cadrul programului Horizon 2000, a avut un impact important asupra activității și carierei mele. Și, ca cetățean responsabil, am considerat să fiu activă și în cadrul Colegiului Medicilor.

Perspectivile de viitor ale candidatului. Pe plan științific: rezultatele obținute până acum, subiectele provocatoare care încă așteaptă studii aprofundate precum și atmosfera plăcută și lucrativă din echipele de cercetare în care am colaborat – toate îmi oferă motive solide pentru *a continua cercetările deja începute, privind intervenția medicală asupra disfuncției endoteliale și diagnosticul precoce al disfuncției endoteliale folosind noi tehnici care detectează modificările moleculare și chiar cele genetice la pacienții mai predispuși a dezvolta precoce o boală sau a avea o evoluție mai severă după diagnosticul cardiovascular. De asemenea, pentru modificările precoce la pacienții psihiatrics este foarte important a găsi o metodă de diagnostic în faze timpurii a tulburărilor cardiace sau disfuncției endoteliale cu o metodă ușor de folosit, a găsi posibile medicații psihiatrics „neprietenoase” și a începe cât de devreme posibil o intervenție medicală pentru a înrâzua dezvoltarea bolii.*

Pe plan academic și profesional: noi instrumente și metode educaționale pot fi dezvoltate: o bază de date cu cazuri clinice, cuprinzând imagini și semnale sau ore de stagiul clinic interactive, asistate de calculator.

Toate activitățile viitoare de cercetare propuse implică o colaborare strânsă a cercetătorilor din diferite discipline și departamente al universității noastre, iar pentru a lărgi populația studiată și a crește șansa de finanțare este important a menține și extinde colaborările existente, atât pe plan național cât și –mai ales – internațional. Implicarea studenților doctoranzi va fi o componentă a activității noastre.

În final, îmi exprim speranța că activitatea mea va aduce o contribuție la împlinirea planurilor de dezvoltare ale Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”.