

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



**MEDICINA PERSONALIZATĂ ÎN NEFROLOGIE -  
ABORDARE TRANSLAȚIONALĂ DE LA  
BIOMARKERI, TEHNICI MOLECULARE ȘI  
BIOINFORMATICĂ LA APLICABILITATE CLINICĂ**

**REZUMAT**

**Conf. Univ Dr. Florica Nicoleta Gădălean**

**Timișoara  
2023**

## REZUMAT

Mă numesc Florica Nicoleta Gădălean și sunt născută în anul 1980, în localitatea Salonta, județul Bihor. Am ales să studiez la Facultatea de Medicină Generală a Universității de Medicină și Farmacie din Timișoara, pe care am absolvit-o în 2004.

Teza "A translational approach to personalized medicine in nephrology - from a biomarker, molecular, and bioinformatics perspective to clinical applicability" este elaborată conform recomandărilor Ministerului Educației și Cercetării (Ordinul Ministrului Educației și Cercetării nr. 3121/27.01.2015) precum și a Ghidului de Întocmire și Redactare a Tezei de Abilitare în Cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara, elaborat pe baza recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), aprobat prin H.S. Nr.201/18470/18.12.2020.

Teza de abilitare prezintă rezultatele activității științifice, academice și medicale începând cu anul 2011, după conferirea titlului de Doctor in Medicină (Ord. MS nr.4387/2011).

Lucrarea este organizată în patru părți:

(i) prima parte este dedicată activității științifice, (ii) a doua parte prezintă activitatea academică și realizările academice (iii) a treia parte este dedicată activității profesionale și (iv) ultima parte cuprinde planul de dezvoltare a carierei academice.

Activitatea mea științifică în perioada post-doctorală s-a axat pe studiul patologiei rinichiului unic. Ulterior, activitatea de cercetare a fost centrata pe analiza factorilor de risc particulari și a prognosticului pacienților aflați în tratament de substituție a funcției renale prin hemodializă, incluzând o cohortă largă de subiecți dializați din România. O altă temă de cercetare a fost leziunea acută de rinichi la pacienți internați în clinici cu profil non-nefrologic evaluată prin prisma factorilor de risc și a consecințelor asupra mortalității pe termen scurt. Patologia neuro-psihiatrică generată în cursul evoluției bolii cronice de rinichi, cu focus pe modificările vasculare cerebrale subclinice, respectiv pe disfuncția cognitivă a pacienților cu boală cronică de rinichi, ca direcție nouă și inovatoare de cercetare la nivel internațional, reprezintă cea mai recentă preocupare științifică, cu studii aflate în derulare.

După finalizarea doctoratului am început să lucrez în diferite proiecte și am participat în calitate de co-investigator în studii clinice. Am participat în calitate de membru în trei granturi de cercetare, actualmente fiind membru titular al Centrului de

Cercetare Moleculară în Nefrologie și Patologie Vasculară care reprezintă unul din cele mai importante centre de cercetare avansată, finanțat de Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara.

Până în prezent am publicat în reviste indexate ISI, extenso și rezumate: 85 lucrări, 48 articole ISI în extenso (21 autor principal, 27 coautor), 37 lucrări publicate ca rezumate în reviste cotate ISI (9 prim autor). Rezultatele cercetărilor au fost publicate în reviste cu impact ridicat asupra comunității științifice, cumulând un index Hirsch de 12 (citări 438) și factorul de impact cumulat al lucrărilor publicate în calitate de autor principal FCIAP= 57.671 (21 articole).

Activitatea de cercetare s-a desfășurat în cadrul unor echipe interdisciplinare, în care am colaborat cu biochimiști, neurologi, gastroenterologi, diabetologi și cardiologi din țară.

Cele mai recente teme de cercetare abordate se referă la modificările neuro-psihice asociate bolii cronice de rinichi, evaluate prin tehnici neuroimagistice, respectiv prin prisma metodelor medicinei moleculare, un domeniu foarte nou, în care am obținut performanțe deosebite. Am publicat două studii în această tematică și am prezentat postere la congresul European de Nefrologie, desfășurat sub egida Societății Europene de Nefrologie, Dializă și Transplant.

Scopul activității mele de cercetare a fost ameliorarea diagnosticului și implicit a terapiilor în patologii precum rinichiul unic, boala cronică de rinichi în stadiul final tratată prin hemodializă, leziunea acută de rinichi, patologia cerebro-vasculară asociată bolii cronice de rinichi, cu descrierea complicațiilor, a factorilor de risc și a consecințelor asupra mortalității.

În prima etapă a activității mele de cercetare post-doctorală am continuat studiul rinichiului unic prin evidențierea unor biomarkeri urinari utilizabili în identificarea precoce a disfuncției tubulare apărute secundar modificărilor compensatorii. Rezultatele acestor cercetări s-au concretizat în două publicații apărute în 2013, respectiv „Is the urinary biomarkers assessment a non-invasive approach to tubular lesions of the solitary kidney?” (Renal Fail, IF=0.775) și „Biomarkers in assessing tubular lesions of the solitary kidney. The solitary kidney in special conditions” (Rom J Intern Med, BDI, PubMed).

În etapa următoare am studiat semnificația biomarkerilor de disfuncție tubulară proximală în monitorizarea riscului de nefrotoxicitate asociată antibioticelor de tipul fluroquinolonelor și aminoglicozidelor. Determinarea biomarkerilor urinari de disfuncție

tubulară reprezintă o metodă sensibilă, non-invazivă în diagnosticarea precoce, chiar și în stadiul subclinic a nefrotoxicității asociată fluoroquinolonelor și aminoglicozidelor la pacienții cu rinichi unic. Rezultatele acestor cercetări s-au concretizat prin publicarea a două articole în 2014, respectiv 2016 în reviste cotate ISI, fiind primele lucrări din literatură care au abordat acest subiect: „Urinary biomarkers in assessing the nephrotoxic potential of gentamicin in solitary kidney patients after 7 days of therapy (Renal Fail, IF=0.944), respectiv „Is ciprofloxacin safe in patients with solitary kidney and upper urinary tract infection?” (Biomed Pharmacother, IF=2.759).

În continuare, am aprofundat cercetările privind rinichiul unic prin studii care au evaluat impactul asupra funcției renale a unei alte patologii supraadăugate condiției de rinichi unic. Importanța acestei patologii supraadăugate, așa numita „second hit”, rezidă în potențialele consecințe negative asupra prognosticului funcțional renal, fiind un subiect cu multiple valențe bioetice atunci când se decide prelevarea unei grefe renale de la donor viu. Astfel, am evaluat comparativ pacienții cu rinichi unic cu diabet zaharat de tip 2 supraadăugat comparativ cu pacienți cu rinichi unic fără diabet, având o durată similară de existență a unui singur rinichi. Nu am constatat diferențe semnificative privind eRFG între cele două grupuri. Rezultatele acestor cercetări au fost publicate în 2017 în articolul „Renal function is similar in solitary kidneys from patients with and without diabetes”, (Nephrologia, IF=1.167). Acest subiect a făcut obiectul și a două studii ample de tip review, publicate în 2013 „The solitary kidney- a nephrological perspective” (Rom J Intern Med, BDI, PubMed) și în 2021 „The Inter-Relation between Solitary Kidney and Diabetes Mellitus-What Patterns are Known” (Intervention in Obesity & Diabetes, BDI). Într-o altă direcție de cercetare, am observat faptul că există o asociere puternică între nivelurile mai scăzute ale potasemiei și declinul rapid de funcție renală la pacienții cu rinichi unic atât congenital cât și chirurgical.

O altă linie de cercetare a fost reprezentată de studiul pacienților hemodializați din România. În prezent, boala cronică de rinichi în stadiul final tratată prin tehnici extracorporeale se asociază cu o rată extrem de ridicată a mortalității, deși progrese semnificative au fost realizate privind aceste metode de tratament. Aspectele epidemiologice privind factorii de risc pentru mortalitate și prognosticul pacienților tratați prin dializă în țările Est-Europene, deși prezintă anumite particularități comparativ cu restul Europei în contextul unui climat socio-economic specific, au fost doar izolat descrise în literatură. Astfel, într-un prim studiu de tip prospectiv, am

evaluat relația deficitului de vitamina D cu riscul de mortalitate într-o cohortă ce a inclus un număr de 600 de pacienți dializați. În acest studiu am demonstrat faptul că deficitul de vitamină D este semnificativ mai frecvent la pacienții dializați cu diabet zaharat, iar pe de altă parte deficitul de vitamina D per se reprezintă un factor independent de risc pentru mortalitate. Rezultatele acestui studiu au fost publicate în 2015, într-un articol intitulat "Vitamin D deficiency--prognostic marker or mortality risk factor in end stage renal disease patients with diabetes mellitus treated with hemodialysis--a prospective multicenter study." (Plos One, IF=3.057). Un aspect particular al bolii cronice de rinichi tratată prin hemodializă este cel al populațiilor considerate "speciale", respectiv rasa neagră precum și anumite etnii. În România, etnia Romă reprezintă 8.32% din populația generală, ca prevalență fiind a doua minoritate în țară, motiv pentru care am evaluat subiecții de etnie Romă cu boală cronică de rinichi terminală dializați. În studiul nostru am demonstrat că populația Romă inițiază tratamentul prin hemodializă la vârste semnificativ mai tinere, iar etnia Romă per se a reprezentat un factor independent de mortalitate. Rezultatele obținute au fost publicate în 2016 cu titlul „Survival of Roma Minority Patients on Chronic Hemodialysis Therapy - A Romanian Multicenter Survey”, (Plos One, IF = 2.806).

O a treia linie de cercetare privind patologia particulară a pacienților hemodializați a fost reprezentată de studiul factorilor de risc pentru pierderea patenței fistulei arterio-venoase. Am constatat că valorile crescute ale proteinei C-reactive reprezintă un predictor independent pentru pierderea funcționalității fistulei arterio-venoase. Rezultatele obținute au fost publicate în 2019, în articolul „C-reactive protein as a prognostic risk factor for loss of arteriovenous fistula patency in hemodialyzed patients.” (J Vasc Surg, IF: 3.405).

O altă linie de cercetare a fost reprezentată de studiul riscului apariției leziunii acute de rinichi și a impactului asupra mortalității intra- spitalicești la pacienți aflați la risc crescut prin cumul de mecanisme, respectiv prin boala de bază la care se adaugă riscul intervențiilor terapeutice. Într-o primă lucrare am evaluat riscul apariției leziunii acute de rinichi la pacienții cu stroke tratați prin tromboliză intravenoasă cu alteplase. Observațiile studiului nostru au demonstrat faptul că tromboliza intravenoasă per se nu crește riscul apariției leziunii acute de rinichi la pacienții cu stroke, iar leziunea acută de rinichi a reprezentat un predictor independent pentru mortalitate fiind primul studiu la nivel internațional ce a abordat acest aspect. Rezultatele au fost publicate în 2017 în lucrarea „The impact of acute kidney injury on in-hospital mortality in acute

ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis” (Plos One, IF= 2.766). Într-un alt studiu am evaluat impactul leziunii acute de rinichi la pacienții cărora li s-a efectuat colangio-pancreatografie endoscopică retrogradă, o metodă complexă și invazivă de endoscopie digestivă, recunoscută ca fiind tehnica endoscopică cu cele mai multe complicații asociate. Factorii independenți de risc pentru leziunea acută de rinichi au fost nivelul mai redus al eRFG bazale, vârsta înaintată, scorul Charlson non-renal, coledocolitiaza și nivelul mai ridicat al bilirubinei. Apariția leziunii acute de rinichi s-a asociat cu o creștere semnificativă a duratei de spitalizare. De asemenea, am constatat că leziunea acută de rinichi stadiile 2 și 3 a reprezentat un factor de risc independent pentru mortalitate. Acesta este primul studiu din literatura internațională care subliniază impactul negativ al leziunii acute de rinichi stadiile 2 și 3 apărută post colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, asupra prognosticului vital al pacienților. Aceste rezultate au fost publicate recent, în 2022 în lucrarea intitulată „Acute Kidney Injury after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-A Hospital-Based Prospective Observational Study”, (Biomedicines, IF=4.757).

În cel de al 4-lea subcapitol în care au fost descrise rezultatele științifice, am prezentat studiile efectuate asupra relației rinichi ↔ creier. Actualmente, boala cronică de rinichi este recunoscută ca fiind factor de risc major pentru boli neurologice iar pe de altă parte stroke-ul per se crește riscul apariției leziunii acute de rinichi, pe când infarctele cerebrale silențioase reprezintă un predictor independent pentru boala cronică de rinichi. Într-un prim studiu, bazat pe metode neuroimagistice am demonstrat faptul că la adulții tineri și de vârstă medie, o ușoară reducere a eRFG se asociază cu un risc crescut de modificări ale volumului hipocampului, existând o relație de asociere directă între scăderea eRFG și scorul de atrofie a hipocampului calculat cu scala Schelten. Aceste rezultate au fost publicate ca abstract în 2022, în lucrarea „Mildly impaired kidney function may be associated with risk of hippocampal atrophy in young and midlife adults”, (NDT, IF=7.186).

Actualmente, diabetul zaharat reprezintă cea mai comună cauză de boală cronică de rinichi, iar boala vaselor mici cerebrale este mult mai frecventă în cazul persoanelor diabetice. În acest context am evaluat aspecte ale mecanismelor moleculare ale bolii cerebro-vasculare asociate bolii cronice de rinichi diabetice, pornind de la ipoteza multiplelor similitudini structurale și funcționale privind microcirculația în cele două organe. Studiul mecanismelor epigenetice implicate în producerea bolii cerebro-vasculare asociate bolii renale diabetice a constituit un

subiect important. Astfel, pornind de la modificările epigenetice ce caracterizează stadiul incipient al bolii renale diabetice, am extins cercetarea evaluând impactul acestor perturbări epigenetice asupra disfuncției vasculare cerebrale. Există un pattern specific al expresiei miRNA raportat la disfuncția endotelială cerebrală: miRNA-21 și miRNA-192 plasmatice stimulează remodelarea cerebro-vasculară, în timp ce miRNA-124, 125a, 126, și 146a exercită efecte neuroprotecctive. Pe de altă parte, am observat că disfuncția endotelilor cerebrale se exprimă precoce, încă din stadiul normoalbuminuric al bolii renale diabetice, ceea ce implică o disociere temporală a leziunii endoteliale la nivelul creierului comparativ cu glomerulul. Rezultatele obținute au fost publicate în reviste ISI cu FI: „Urinary podocyte-associated mRNA levels correlate with proximal tubule dysfunction in early diabetic nephropathy of type 2 diabetes mellitus” (2017 - Diabetol Metab Syndrome, IF= 2.413); „Deregulated profiles of urinary microRNAs may explain podocyte injury and proximal tubule dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus” (2018, J Investi Med, IF=1.994); „ MiRNA Expression is Associated with Clinical Variables Related to Vascular Remodeling in the Kidney and the Brain in Type 2 Diabetes Mellitus Patients” (2020, Endocr Res, IF=1.553), respectiv „Long noncoding RNAs may impact podocytes and proximal tubule function through modulating miRNAs expression in Early Diabetic Kidney Disease of Type 2 Diabetes Mellitus patients” (2021, Int J Med Sci, IF=3.642). Un mecanism important al producerii bolii cerebro-vasculare dar și al inițierii și perpetuării leziunilor bolii renale diabetice este inflamația, studiul mecanismelor moleculare inflamatorii implicate în geneza leziunilor vasculare cerebrale si glomerulare reprezentând o altă preocupare. La nivel renal am demonstrat că există un panel de cytokine pro-inflamatorii , precum IL-1 $\alpha$ , IL-8, și IL-18, respectiv un pattern specific al miRNAs care controlează expresia efectorilor pro-inflamatori (miR-21, miR-124, miR125a, miR-192; miR-126 și miR-146a). Mai mult, produșii de glicozilare avansată, importanți promotori ai inflamației cronice la nivel vascular s-au asociat în studiul nostru cu modificări vasculare cerebrale cuantificabile prin ultrasonografie cerebrală. Valoarea științifică ridicată a acestor cercetări rezidă în publicarea rezultatelor obținute în reviste internaționale de prestigiu, cu IF ridicat precum și în numeroasele citări ale acestor articole, conform bazei de date Clarivate's Web of Science: „ Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study” (2015, J Diabetes Complications, IF=2.955, 12 citări);

„Interleukins and miRNAs intervene in the early stages of diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients. Biomark Med” (2019, Biomark Med, IF=2.479, 8 citări), respectiv „Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients.” (2020, J Diab Complic, IF=2.852, 29 de citări).

Al doilea capitol include realizările academice, în care sunt prezentate reușitele pe care le-am avut pe parcursul carierei de la preparator universitar până la cel de conferențiar. Am menționat și detaliat activitatea didactică, de la lucrările practice și cursurile pentru studenți, lucrări de licență până la alte activități educaționale, cum ar fi participările prin susținere de conferințe la manifestările științifice organizate de către Societatea Studenților de Medicină din Timișoara. Am elaborat materiale de studiu pentru studenți și medici rezidenți, cu focus în specialitatea de Nefrologie.

Implicarea în activitatea academică este dovedită și prin faptul că sunt recenzor pentru 7 reviste indexate în Clarivate's Web of Science.

În paralel cu activitatea academică, îmi desfășor activitatea profesională ca medic primar Nefrologie și medic specialist de Medicină Internă în cadrul Clinicii de Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara, având atestat de Ultrasonografie Generală (2010).

În ultimul capitol sunt prezentate proiectele de dezvoltare academică și științifică, prin care preconizez dezvoltarea specialității de Nefrologie, prin colaborare cu alte specialități, precum Neurologia, Radiologia, Biochimia și Psihologia cu scopul de a crea o școală Timișoreană de Nefrologie de excepție. Implicarea multidisciplinară și a tinerilor cercetători este esențială pentru dezvoltarea academică. Am construit, împreună cu studenți și tineri medici rezidenți de Nefrologie, o echipă cu rezultate foarte bune, prezentate prin lucrări la congrese din țară și din străinătate. O parte din aceștia vor fi cooptați într-o echipa viitoare de doctoranzi pe care îmi doresc să-i coordonez în domeniul Nefrologiei.

Pe termen lung, urmează să continui activitatea academică, de cercetare și științifică în domeniul Nefrologiei, dezvoltând prin colaborări interdisciplinare studiul patologiei neurologice asociate bolii cronice de rinichi, astfel încât cristalizarea unui Centru de Excelență în studiul axei rinichi ↔ creier în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, să devină posibilă, poziționând medicina nefrologică timișoreană pe plan european.