

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



**ABORDĂRI CLINICO-TRANSLAȚIONALE ÎN CHIRURGIA  
HEPATO-PARAZITARĂ, BIOLOGIA STRESULUI  
TUMORAL ȘI COMPLICAȚII RARE ALE  
IMUNOMODULĂRII ÎN TRAUMATISME**

**REZUMAT**

**Conferențiar Universitar Dr. Chiriac Sorin-Dan**

**Timișoara  
2026**

Teza de abilitare intitulată ***"Abordări clinico-translaționale în chirurgia hepato-parazitară, biologia stresului tumoral și complicații rare ale imunomodulării"***, cuprinde cea mai semnificativă parte a activității mele de cercetare pe care am desfășurat-o în ultimii ani, de la obținerea titlului științific de Doctor în Științe Medicale, rezumând de asemenea și parcursul meu academic.

Teza de abilitare a fost structurată în patru direcții importante, care definesc aria mea de cercetare, după cum urmează:

### **1. Chirurgia patologiei hepatice și parazitare – optimizarea conduitei prin dovezi clinice și translaționale**

Cercetările efectuate în această direcție vizează o arie clinică cu impact major asupra chirurgiei generale, în care decizia terapeutică este frecvent condiționată de heterogenitatea prezentărilor clinice, riscul complicațiilor și particularitățile epidemiologice regionale. Patologia hepatică cu indicație chirurgicală, incluzând în mod particular boala parazitară (echinococoza/hidatidoza), rămâne relevantă în practică prin morbiditate, potențial evolutiv sever și nevoia de conduită individualizată, în special în zonele în care incidența se menține crescută. Această direcție de cercetare integrează două planuri complementare. Pe de o parte, urmărește caracterizarea poverii clinice și a profilului de prezentare al pacienților prin analize pe loturi spitalicești și sinteze instituționale, cu scopul de a fundamenta conduite adaptate realității locale: indicație de intervenție, moment optim al tratamentului, opțiuni chirurgicale și management perioperator. Pe de altă parte, componenta translațională adresează elemente care pot influența siguranța actului chirurgical și evoluția post-terapeutică, prin investigarea mecanismelor de lezare tisulară/toxicitate și a potențialelor strategii de protecție sau optimizare biologică în context hepatic. În această logică, cercetarea translațională nu este un demers separat de practica chirurgicală, ci un suport pentru înțelegerea vulnerabilității organului-țintă și pentru rafinarea conduitei, mai ales la pacienți cu risc crescut sau cu comorbidități.

În cadrul chirurgiei moderne, inclusiv al abordărilor minim invazive, patologia hepatică și parazitară ridică provocări specifice: delimitarea clară între conduita conservatoare și cea intervențională, alegerea tehnicii (proceduri radicale vs. conservatoare), prevenția recurenței, precum și controlul complicațiilor (infecție, fistule biliare, hemoragie, afectare vasculară). Prin urmare, obiectivul major al acestei direcții este optimizarea algoritmilor de management pe baza unor dovezi clinice robuste, validate în contexte reale de practică, completate de date translaționale care pot susține o abordare mai sigură și mai predictibilă. Această direcție de cercetare oferă, astfel, un cadru unitar în

care epidemiologia regională, experiența instituțională și raționamentul biologic se întâlnesc pentru a răspunde unor întrebări esențiale pentru chirurg: *când intervenim, pe cine selectăm, ce tehnică alegem și cum reducem riscul de complicații și recidivă?* Prin această perspectivă, patologia hepatică/parazitară devine un model de integrare a dovezilor clinice cu elemente translaționale, în beneficiul pacientului și al performanței actului chirurgical.

## **2. Stresori fizici și farmacologici în tumori de barieră: UVA/UVB și metformin ca modele de selectivitate tumorală și moarte celulară programată**

În ultimii ani, oncologia experimentală s-a orientat tot mai mult spre înțelegerea vulnerabilităților celulei tumorale în raport cu mediul extern și cu intervențiile terapeutice. Tumorile de barieră, dezvoltate în țesuturi aflate la interfața cu mediul, reprezintă un cadru biologic particular: aceste structuri sunt expuse constant la stresori fizici și chimici, iar celulele lor au mecanisme active de reparare, adaptare și control al morții celulare. Din acest motiv, ele sunt modele potrivite pentru a investiga modul în care agresiunile exogene și medicația pot determina diferențe între răspunsul celulei tumorale și cel al țesutului sănătos.

În această direcție, două clase de stimuli sunt analizate integrat: radiațiile UV (UVA/UVB), ca stresor fizic relevant pentru bariera cutaneo-mucoasă, și metforminul, ca stresor farmacologic cu potențiale efecte antitumorale. Firul comun este evaluarea selectivității: în ce măsură scade viabilitatea în celulele tumorale comparativ cu celulele normale și ce fereastră de siguranță se conturează. Direcția urmărește caracterizarea morții celulare programate prin parametri complementari (viabilitate, modificări morfologice/nucleare și markeri moleculari ai apoptozei, inclusiv balanța pro/antiapoptotică și activarea caspazelor). Prin această perspectivă, cercetările efectuate pe această direcție își propun să depășească descrierea izolată a efectelor fiecărui stimul și să contureze un cadru coerent pentru întrebări testabile: *care sunt tiparele de răspuns la stres în tumorile de barieră, ce diferențe apar între tipurile celulare și între țesuturi, și cum pot fi identificate ferestre de siguranță care maximizează efectul antitumoral, limitând în același timp toxicitatea asupra celulelor sănătoase.* În final, această abordare integrată poate susține atât dezvoltarea unor strategii experimentale comparabile între modele, cât și formularea unor ipoteze translaționale despre modul în care stresorii fizici și farmacologici pot fi utilizați sau combinați rațional în contextul tumorilor de barieră.

### **3. Imunomodulare și complicații rare multisistemice: semnale clinice între neurodegenerare și remodelare vasculară**

În ultimele două decenii, medicina clinică a intrat într-o etapă în care controlul imunologic al bolii a devenit posibil la un nivel fără precedent. Terapiile biologice utilizate în bolile inflamatorii cronice (precum spondilita anchilozantă), precum și regimurile imunosupresoare necesare după transplantul de organ, au schimbat radical prognosticul pacienților. Totuși, această recalibrare terapeutică a sistemului imun vine cu un paradox: în timp ce reduce inflamația patologică și complicațiile directe ale bolii de bază, poate crea un teren biologic nou, în care apar evenimente rare, severe, uneori neașteptate și greu de anticipat. Direcția de cercetare propusă stă la baza a două semnale clinice provenite din contexte diferite, dar unite de un element comun: intervenția profundă asupra imunității. Primul semnal privește o suprapunere rară între o boală inflamatorie axială și un fenotip neurodegenerativ compatibil cu scleroza laterală amiotrofică (SLA), apărut pe fondul unei boli sistemice și al expunerii la imunomodulare. Al doilea semnal vizează apariția unui anevrism adevărat al arterei brahiale la pacienți cu istoric de fistulă arteriovenoasă ligaturată (FAvL) și terapie imunosupresoare post-transplant renal, sugerând că remodelarea vasculară poate deveni maladaptativă în anumite condiții biologice și hemodinamice.

Deși neurodegenerarea și anevrismul arterial par la prima vedere domenii fără legătură, pe această direcție sunt tratate ca expresii diferite ale aceleiași probleme generale: cum se modifică echilibrul dintre inflamație, reparare tisulară și homeostazie atunci când imunitatea este controlată farmacologic pe termen lung. În mod natural, sistemul imun participă simultan la apărarea antiinfecțioasă, la supravegherea tumorilor, la menținerea integrității endoteliale și la procesele de reparare ale țesuturilor. Când aceste funcții sunt modificate (prin blocarea unor axe citokinice sau prin imunosupresie complexă), pot apărea vulnerabilități în zone diferite ale organismului: în sistemul nervos prin mecanisme neuro-imune și în vasculatură prin mecanisme de remodelare, degradare a matricei extracelulare și disfuncție endotelială. În acest sens, complicațiile rare devin bariere ale unui dezechilibru mai larg. Ele nu trebuie interpretate ca relații cauzale directe și universale, ci ca semnale clinice care ridică întrebări testabile: *există subgrupuri de pacienți susceptibili? există o fereastră temporală tipică între inițierea/imunosupresia prelungită și apariția evenimentelor? pot fi identificați factori de risc clinici, biologici sau terapeutici care să permită stratificarea riscului? și, mai important, ce înseamnă supraveghere rezonabilă într-un sistem în care evenimentele sunt rare, dar impactul lor este major?*

Complicațiile rare multisistemice sunt greu de prevenit dacă sunt tratate ca evenimente izolate. În schimb, pot fi abordate prin strategii pragmatice de monitorizare, adaptate riscului. Imunomodularea nu este doar o frână a inflamației, ci o reconfigurare a întregului ecosistem de reparare tisulară. În acest ecosistem, endoteliul, matricea extracelulară, celulele imune rezidente și microambientul local pot evolua către stări vulnerabile diferite. Prin urmare, evenimentele rare, deși dispartate, pot fi privite ca fenotipuri ale aceleiași tensiuni biologice: controlul inflamației vs. menținerea capacității de adaptare și reparare a țesuturilor.

#### **4. Instrumente de diagnostic cu impact în urgență/traumă și în decizia terapeutică**

Traumatismele genunchiului sunt o cauză frecventă de prezentare în urgență și în serviciile de ortopedie, iar leziunea ligamentului încrucișat anterior (ACL) rămâne una dintre cele mai importante prin impactul asupra stabilității, performanței funcționale și riscului de degenerare articulară pe termen lung. În practică, conduita terapeutică (tratament conservator vs. reconstrucție, timing operator, necesitatea explorării artroscopice) depinde direct de acuratețea diagnosticului și de încadrarea corectă a severității leziunii. Deși anamneza și testele clinice sunt esențiale, acestea pot fi influențate de cooperarea pacientului, durere/contractură și experiența examinatorului, ceea ce creează uneori un spațiu de incertitudine diagnostică. În acest context, RMN are un rol central în confirmarea leziunii și în evaluarea structurilor asociate, însă vizualizarea directă a ligamentului poate fi dificilă în anumite situații (poziție anatomică, edem, hemoragie, leziuni parțiale), iar interpretarea devine mai robustă când include și semne indirecte.

Această direcție de cercetare, axată pe semne indirecte RMN cuantificabile, urmărește să transforme indicatori imagistici calitativi în parametri standardizabili, reproductibili și ușor de integrat în fluxul clinic. Un exemplu de astfel de parametru este măsurarea unghiului dintre ACL și platoul tibial pe secțiunea RMN în care ligamentul este cel mai bine vizualizat, cu explorarea pragurilor (de tip  $<45^\circ$ ) ca marker de ruptură și validarea lor prin comparație cu standardul de aur artroscopic, în studii clinice retrospective pe pacienți cu traumatism de genunchi. În esență, această direcție urmărește să ofere o bază pentru decizii terapeutice mai sigure, reducând riscul de subdiagnostic în cazurile cu semne directe ambigue și contribuind la algoritmi practici de trimitere către artroscopie și planificare terapeutică personalizată.

Recunoașterea și impactul întregii mele activități sunt subliniate de publicațiile științifice detectate de sistemul internațional Thompson Reuters Web of Science Core Collection (ISI). Aceste publicații sunt citate în reviste cotate ISI Thomson Reuters, totalizând un număr de 110 citări (fără autocitări) și acumulând un indice Hirsch  $H = 7$ .

Portofoliul meu științific cuprinde:

- ✚ 21 lucrări științifice, ca autor principal (13) și co-autor (8), indexate în reviste medicale de specialitate cotate ISI Thomson Reuters (Web of Science Core Collection);
- ✚ 5 tratate de specialitate (3 ca prim autor);
- ✚ 6 capitole de cărți în volume colective;
- ✚ 16 articole științifice publicate în reviste indexate BDI, recunoscute CNCSIS (11 ca autor principal);
- ✚ 10 articole științifice publicate în reviste românești (6 autor principal)
- ✚ peste 20 lucrări științifice publicate în volumele unor manifestări naționale / internaționale;
- ✚ 3 lucrări științifice publicate în volumele unor manifestări internaționale;
- ✚ am fost implicat într-un grant de cercetare ca membru expert în echipa de cercetare;

Recunoașterea activității mele se reflectă, de asemenea, în volumul și calitatea producției științifice. Impactul acestor lucrări este cuantificat prin indicele Hirsch = 7 și FCIAP = 30.1, ceea ce reflectă gradul de vizibilitate și citare a contribuțiilor mele științifice. Publicațiile au abordat teme de actualitate din chirurgie generală, cu accent pe chirurgia minim invazivă, patologia parietală/herniară, chirurgia de urgență/politraumatologie și ultrasonografia clinică, la care se adaugă o direcție consistentă de cercetare translațională interdisciplinară (oncologie, farmacologie/toxicologie experimentală, microbiom), subiecte care s-au regăsit ulterior în cercetări și protocoale clinice la nivel național și internațional. Activitatea de cercetare pe care am desfășurat-o mi-a conferit capacitatea de a lucra în echipe multidisciplinare și bune abilități de comunicare.

Pe lângă activitățile didactice și de cercetare, am îndeplinit și sarcini administrative la nivelul Facultății / Universității; prin urmare, sunt un membru activ în rezolvarea problemelor interne privind Facultatea de Medicină.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA  
DOCTORAL SCHOOL  
MEDICINE DOMAIN**



**CLINICO-TRANSLATIONAL APPROACHES IN HEPATO-  
PARASITIC SURGERY, THE BIOLOGY OF TUMOR  
STRESS, AND RARE COMPLICATIONS OF  
IMMUNOMODULATION IN TRAUMA**

**ABSTRACT**

**Associate Professor, PhD. Chiriac Sorin-Dan**

**Timișoara  
2026**

The current thesis, entitled ***“Clinico-Translational Approaches in Hepato-Parasitic Surgery, the Biology of Tumor Stress, and Rare Complications of Immunomodulation”***, comprises the most significant part of the research activity I have carried out in recent years, since obtaining the scientific title of PhD in Medical Sciences, while also summarizing my academic trajectory.

The habilitation thesis was structured around four important directions that define my research area, as follows:

**1. Surgery of hepatic and parasitic disease – optimizing management through clinical and translational evidence**

The research conducted in this direction addresses a clinical field with a major impact on general surgery, in which therapeutic decision-making is frequently conditioned by the heterogeneity of clinical presentations, the risk of complications, and regional epidemiological particularities. Hepatic pathology with surgical indication, including in particular parasitic disease (echinococcosis/hydatidosis), remains relevant in practice due to its morbidity, potentially severe course, and the need for individualized management, especially in areas where incidence remains high. This research direction integrates two complementary dimensions. On the one hand, it aims to characterize the clinical burden and presentation profile of patients through analyses of hospital cohorts and institutional syntheses, to substantiate management strategies adapted to local realities: indication for intervention, optimal timing of treatment, surgical options, and perioperative management. On the other hand, the translational component addresses factors that may influence the safety of the surgical act and post-therapeutic outcomes, by investigating mechanisms of tissue injury/toxicity and potential protective strategies or biological optimization in the hepatic context. Within this framework, translational research is not separate from surgical practice, but rather supports the understanding of target-organ vulnerability and the refinement of management, especially in high-risk patients or those with comorbidities.

In modern surgery, including minimally invasive approaches, hepatic and parasitic pathology poses specific challenges: clearly delineating between conservative and interventional management, selecting the technique (radical versus conservative procedures), preventing recurrence, and controlling complications (infection, biliary fistulas, hemorrhage, vascular injury). Therefore, the major objective of this direction is to optimize management algorithms on the basis of robust clinical evidence, validated in real-world practice contexts, complemented by translational data that can support a safer and more predictable approach. This research direction thus provides a unified framework in which



regional epidemiology, institutional experience, and biological reasoning converge to address essential questions for the surgeon: *when to intervene, whom to select, which technique to choose, and how to reduce the risk of complications and recurrence*. From this perspective, hepatic/parasitic pathology becomes a model for integrating clinical evidence with translational elements, to the benefit of the patient and the performance of the surgical act.

## **2. Physical and pharmacological stressors in barrier tumors: UVA/UVB and metformin as models of tumor selectivity and programmed cell death**

In recent years, experimental oncology has increasingly focused on understanding tumor cell vulnerabilities in relation to the external environment and therapeutic interventions. Barrier tumors, developing in tissues located at the interface with the environment, represent a particular biological setting: these structures are constantly exposed to physical and chemical stressors, and their cells possess active mechanisms of repair, adaptation, and regulation of cell death. For this reason, they are suitable models for investigating how exogenous insults and medication can generate differences between the responses of tumor cells and those of healthy tissue.

Within this direction, two classes of stimuli are analyzed in an integrated manner: UV radiation (UVA/UVB), as a physical stressor relevant to the cutaneous–mucosal barrier, and metformin, as a pharmacological stressor with potential antitumor effects. The common thread is the assessment of selectivity: to what extent viability decreases in tumor cells compared with normal cells, and what safety window can be delineated. This line of research aims to characterize programmed cell death using complementary parameters (viability, morphological/nuclear changes, and molecular markers of apoptosis, including the pro-/anti-apoptotic balance and caspase activation). From this perspective, the studies conducted in this direction seek to move beyond isolated descriptions of each stimulus's effects and to outline a coherent framework for testable questions: *what are the patterns of stress responses in barrier tumors, what differences arise between cell types and across tissues, and how can safety windows be identified that maximize antitumor effects while limiting toxicity to healthy cells*. Ultimately, this integrated approach can support both the development of experimental strategies that are comparable across models and the formulation of translational hypotheses regarding how physical and pharmacological stressors may be used or rationally combined in the context of barrier tumors.

### **3. Immunomodulation and rare multisystem complications: clinical signals between neurodegeneration and vascular remodeling**

Over the past two decades, clinical medicine has entered an era in which immunological control of disease has become possible at an unprecedented level. Biologic therapies used in chronic inflammatory diseases (such as ankylosing spondylitis), as well as the immunosuppressive regimens required after organ transplantation, have radically changed patient prognosis. However, this therapeutic recalibration of the immune system comes with a paradox: while it reduces pathological inflammation and the direct complications of the underlying disease, it may create a new biological landscape in which rare, severe, sometimes unexpected, and difficult-to-anticipate events can occur. The proposed research direction is grounded in two clinical signals arising from different contexts, yet united by a common element: profound intervention in immunity. The first signal concerns a rare overlap between an axial inflammatory disease and a neurodegenerative phenotype compatible with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), occurring in the setting of systemic disease and exposure to immunomodulation. The second signal involves the development of a true brachial artery aneurysm in patients with a history of a ligated arteriovenous fistula (LAvF) and post-kidney transplant immunosuppressive therapy, suggesting that vascular remodeling may become maladaptive under certain biological and hemodynamic conditions.

Although neurodegeneration and arterial aneurysm may at first glance appear unrelated, within this direction, they are approached as different expressions of the same general problem: how the balance between inflammation, tissue repair, and homeostasis changes when immunity is pharmacologically controlled over the long term. Under normal conditions, the immune system simultaneously contributes to anti-infectious defense, tumor surveillance, maintenance of endothelial integrity, and tissue repair processes. When these functions are altered (through blockade of cytokine axes or through complex immunosuppression), vulnerabilities may emerge in different areas of the body: in the nervous system via neuro-immune mechanisms, and in the vasculature via mechanisms of remodeling, extracellular matrix degradation, and endothelial dysfunction. In this sense, rare complications become markers of a broader imbalance. They should not be interpreted as direct and universal causal relationships, but rather as clinical signals that raise testable questions: *are there susceptible patient subgroups? is there a typical time window between treatment initiation/prolonged immunosuppression and the occurrence of these events? can clinical, biological, or therapeutic risk factors be identified to enable risk stratification?* and,

most importantly, *what constitutes reasonable surveillance in a system where events are rare, yet their impact is major?*

Rare multisystem complications are difficult to prevent if treated as isolated events. Instead, they can be addressed through pragmatic monitoring strategies tailored to risk. Immunomodulation is not merely a brake on inflammation, but a reconfiguration of the entire tissue-repair ecosystem. Within this ecosystem, the endothelium, extracellular matrix, resident immune cells, and the local microenvironment may shift toward distinct vulnerable states. Consequently, rare events, though seemingly disparate, can be viewed as phenotypes of the same biological tension: controlling inflammation versus preserving the capacity for tissue adaptation and repair.

#### **4. Diagnostic tools with impact in emergency/trauma care and therapeutic decision-making**

Knee injuries are a frequent reason for presentation to emergency departments and orthopedic services, and anterior cruciate ligament (ACL) injury remains one of the most important due to its impact on stability, functional performance, and the long-term risk of joint degeneration. In clinical practice, therapeutic management (conservative treatment versus reconstruction, operative timing, the need for arthroscopic exploration) depends directly on diagnostic accuracy and correct grading of injury severity. Although history-taking and clinical tests are essential, they can be influenced by patient cooperation, pain/muscle guarding, and the examiner's experience, which sometimes creates a degree of diagnostic uncertainty. In this context, MRI plays a central role in confirming the lesion and assessing associated structures; however, direct visualization of the ligament can be difficult in certain situations (anatomical positioning, edema, hemorrhage, partial tears), and interpretation becomes more robust when indirect signs are also considered.

This research direction, focused on quantifiable indirect MRI signs, aims to transform qualitative imaging indicators into standardized, reproducible parameters that are easy to integrate into clinical workflow. One example of such a parameter is measuring the angle between the ACL and the tibial plateau on the MRI slice where the ligament is best visualized, exploring threshold values (e.g.,  $<45^\circ$ ) as a marker of rupture, and validating them by comparison with the arthroscopic gold standard in retrospective clinical studies of patients with knee trauma. In essence, this direction seeks to provide a foundation for safer therapeutic decisions by reducing the risk of underdiagnosis in cases with ambiguous direct signs and by contributing to practical algorithms for arthroscopy referral and individualized treatment planning.

The recognition and impact of my overall activity are highlighted by the scientific publications identified by the international Thomson Reuters Web of Science Core Collection (ISI). These publications have been cited in ISI Thomson Reuters–indexed journals, totaling 110 citations (excluding self-citations) and yielding a Hirsch index (h-index) of 7.

My scientific portfolio includes:

- ✚ 21 scientific papers, as first author (13) and co-author (8), indexed in ISI Thomson Reuters–rated specialty medical journals (Web of Science Core Collection);
- ✚ 5 monographs/treatises (3 as first author);
- ✚ 6 book chapters in edited volumes;
- ✚ 16 scientific articles published in BDI-indexed journals, recognized by CNCSIS (11 as first author);
- ✚ 10 scientific articles published in Romanian journals (6 as first author);
- ✚ over 20 scientific papers published in the proceedings of national/international scientific events;
- ✚ 3 scientific papers published in the proceedings of international scientific events;
- ✚ involvement in one research grant as an expert member of the research team.

The recognition of my activity is also reflected in the volume and quality of my scientific output. The impact of these works is quantified by a Hirsch index of 7 and FCIAP = 30.1, reflecting the visibility and citation level of my scientific contributions. My publications have addressed current topics in general surgery, with an emphasis on minimally invasive surgery, abdominal wall/hernia pathology, emergency surgery/polytraumatology, and clinical ultrasonography, complemented by a substantial direction of interdisciplinary translational research (oncology, experimental pharmacology/toxicology, microbiome). These topics were subsequently incorporated into research projects and clinical protocols at national and international levels. The research activity I have carried out has enabled me to work effectively in multidisciplinary teams and has strengthened my communication skills.

In addition to teaching and research activities, I have also fulfilled administrative responsibilities at the Faculty/University level; therefore, I am an active member in addressing internal matters within the Faculty of Medicine.