

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



**BOALA CARDIOVASCULARĂ DINCOLO DE INIMĂ:
ORGAN CROSS-TALK ÎN MEDICINA INTERNĂ DE LA
BIOMARKERI LA INTERACȚIUNI CARDIOMETABOLICE ȘI
SISTEMICE**

REZUMAT

Șef de Lucrări Universitar Dr. Roșca Ciprian Ilie

**Timișoara
2026**

Introducere

Teza de abilitare intitulată „*Boala cardiovasculară dincolo de inimă: organ cross-talk în medicina internă de la biomarkeri la interacțiuni cardiometabolice și sistemice*” reflectă un demers științific orientat către integrarea conceptelor moderne de medicină internă, cardiologie și medicină sistemică, având ca obiectiv principal depășirea paradigmei organ-centrice și dezvoltarea unei viziuni integrative asupra bolii.

În contextul evoluției actuale a cercetării biomedicale, caracterizată prin orientarea către medicina personalizată și către analiza interacțiunilor complexe dintre sisteme, această lucrare propune o abordare bazată pe identificarea și corelarea mecanismelor fiziopatologice implicate în patologia cardiovasculară, dincolo de limitele tradiționale ale specialităților.

Context științific și conceptual

În ultimele decenii, patologia cardiovasculară a fost din ce în ce mai mult recunoscută ca fiind rezultatul unor interacțiuni complexe între mecanisme metabolice, inflamatorii, neurohormonale și imune. Conceptul de *organ cross-talk* a devenit central în înțelegerea acestor interacțiuni, evidențiind faptul că afectarea unui organ nu poate fi interpretată izolat, ci în contextul unei rețele dinamice de comunicare între sisteme.

În acest cadru, fibrilația atrială, bolile cardiometabolice și interacțiunile multisistemice reprezintă modele relevante pentru studierea acestor mecanisme, oferind oportunitatea de a integra date clinice, biologice și imagistice într-un model unitar de analiză.

Cercetarea contemporană se îndreaptă către dezvoltarea unor modele integrative, capabile să depășească limitările abordărilor tradiționale bazate pe analiza izolată a organelor. Astfel, conceptul de medicină sistemică propune evaluarea pacientului ca un ansamblu dinamic de interacțiuni între sisteme biologice, în care modificările la nivel molecular, celular și tisular se reflectă în manifestările clinice.

În acest cadru, biomarkerii nu mai sunt interpretați ca indicatori izolați, ci ca elemente integrate într-un sistem complex, capabil să ofere informații asupra stării

globale a organismului. De asemenea, dezvoltarea tehnologiilor moderne, inclusiv a inteligenței artificiale și a analizelor de tip multi-omic (combinarea genomicii, transcriptomicii, proteomicii, epigenomicii, și a metabolomicii), permite integrarea unor volume mari de date și identificarea unor pattern-uri dificil de evidențiat prin metodele clasice.

Direcțiile principale ale cercetării realizate

1. Fibrilația atrială și complicațiile sale neuropsihiatrice

Prima direcție majoră de cercetare a vizat studiul fibrilației atriale din perspectiva complicațiilor sale neurologice și neuropsihiatrice, depășind modelul clasic centrat exclusiv pe riscul tromboembolic.

Dincolo de manifestările clinice evidente, fibrilația atrială poate fi interpretată ca un model de boală sistemică, în care interacțiunile dintre inflamație, disfuncția endotelială și dezechilibrele neurohormonale contribuie la dezvoltarea unui substrat patologic complex. În acest sens, afectarea cerebrală asociată fibrilației atriale nu este exclusiv rezultatul fenomenelor tromboembolice, ci poate reflecta și mecanisme subclinice, precum microembolizarea repetată sau hipoperfuzia cerebrală cronică.

Această perspectivă extinde semnificația clinică a fibrilației atriale, transformând-o dintr-o simplă tulburare de ritm într-un model de interacțiune între sistemul cardiovascular și sistemul nervos central.

Rezultatele obținute au evidențiat relația complexă dintre fibrilația atrială și afectarea cerebrală, sugerând că această aritmie poate contribui nu doar la evenimente ischemice acute, ci și la modificări subclinice, inclusiv declin cognitiv și tulburări neuropsihiatrice. În acest context, a fost subliniată importanța evaluării integrate a pacientului, care să includă nu doar riscul embolic, ci și impactul asupra funcției cerebrale.

De asemenea, cercetările au evidențiat rolul inflamației sistemice și al disfuncției autonome în apariția și menținerea aritmiei, contribuind la conturarea unui model neurocardiac integrat.

2. Mecanisme cardiometabolice, inflamatorii și endoteliale

A doua direcție de cercetare a fost orientată către analiza mecanismelor cardiometabolice și inflamatorii implicate în patologia cardiovasculară, cu accent pe identificarea unor biomarkeri relevanți clinic.

Interpretarea acestor biomarkeri în context integrat evidențiază faptul că disfuncția metabolică, inflamația și afectarea endotelială nu reprezintă procese independente, ci componente ale unui continuum fiziopatologic. În acest model, modificările metabolice favorizează inflamația sistemică, care la rândul său contribuie la disfuncția endotelială și la progresia bolii cardiovasculare.

Această abordare susține dezvoltarea unor modele de evaluare bazate pe integrarea mai multor biomarkeri, capabile să reflecte complexitatea stării pacientului și să permită o stratificare mai precisă a riscului.

Studiile realizate au evidențiat rolul raportului trigliceride/HDL-colesterol ca marker al disfuncției metabolice și al riscului de accident vascular cerebral, precum și utilitatea raportului neutrofile/limfocite ca indicator al inflamației sistemice și predictor al evoluției clinice la pacienții cu fibrilație atrială.

În completarea acestor rezultate, a fost analizat rolul acidului uric seric ca marker al disfuncției endoteliale și al stresului oxidativ, evidențiind legătura dintre metabolism, inflamație și afectarea vasculară.

Această direcție de cercetare susține conceptul conform căruia mecanismele cardiometabolice și inflamatorii reprezintă un substrat comun pentru multiple patologii, contribuind la dezvoltarea unui model integrat de evaluare a riscului cardiovascular.

3. Interacțiuni multisistemice și conceptul de organ cross-talk

A treia direcție majoră de cercetare a vizat explorarea interacțiunilor multisistemice în cadrul conceptului de *organ cross-talk*, cu accent pe relațiile dintre sistemul cardiovascular și alte sisteme.

Studiile realizate au evidențiat interdependența dintre cord și creier în contextul fibrilației atriale, precum și rolul imagisticii în înțelegerea relației dintre sursa cardiacă și expresia neurologică a bolii.

De asemenea, au fost analizate interacțiunile dintre sistemul cardiovascular și ficat, în special în contextul patologiei metabolice, precum și rolul microbiotei intestinale în modularea inflamației și a riscului cardiovascular.

Această perspectivă este susținută de dovezi tot mai numeroase care indică rolul microbiotei intestinale ca regulator al inflamației sistemice și al metabolismului, contribuind la dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Interacțiunea dintre microbiotă, sistemul imun și metabolismul gazdei reprezintă un exemplu relevant de organ cross-talk, în care modificările la nivel intestinal pot avea consecințe sistemice semnificative.

În acest context, explorarea relației dintre microbiotă și patologia cardiovasculară deschide noi direcții de cercetare, cu potențial atât diagnostic, cât și terapeutic.

Integrarea acestor rezultate susține necesitatea unei abordări sistemice a bolii, în care pacientul este evaluat ca un sistem complex, caracterizat prin interacțiuni multiple și dinamice între organe.

Contribuții științifice complementare

Pe lângă direcțiile principale analizate, este important de subliniat că aceste mecanisme nu acționează izolat, ci se influențează reciproc, contribuind la dezvoltarea unui tablou clinic complex. Astfel, interacțiunea dintre inflamație, metabolism și disfuncția endotelială reprezintă un element central în patologia cardiovasculară, justificând necesitatea unei abordări integrate.

În acest context, activitatea științifică a inclus și o serie de contribuții complementare, care au permis explorarea unor domenii interdisciplinare și adaptarea la contexte clinice specifice.

Acestea includ studii privind impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra sistemului cardiovascular, analiza factorilor comportamentali asociați riscului pentru sănătate, precum și abordarea unor patologii rare sau complexe, cum este miocardita cu celule gigante.

Aceste contribuții completează profilul științific prin diversitate și prin capacitatea de a integra observațiile clinice într-un cadru conceptual mai larg, contribuind la dezvoltarea unei perspective medicale integrate.

Integrarea în cercetarea actuală

Activitatea de cercetare se aliniază tendințelor actuale ale medicinei, care promovează o abordare sistemică și personalizată a bolii, bazată pe integrarea datelor provenite din multiple surse.

Rezultatele obținute contribuie la dezvoltarea conceptului de medicină integrativă, în care mecanismele fiziopatologice sunt analizate în contextul interacțiunilor dintre sisteme, iar evaluarea pacientului este adaptată complexității acestuia.

Această poziționare a activității de cercetare în contextul tendințelor actuale reflectă o convergență între medicina clinică și cercetarea fundamentală, în care rezultatele obținute contribuie la dezvoltarea unor modele explicative capabile să integreze date provenite din multiple niveluri de organizare biologică.

Direcții viitoare de cercetare

Direcțiile viitoare de cercetare vizează aprofundarea relației dintre fibrilația atrială și afectarea neurologică, dezvoltarea unor modele integrate bazate pe biomarkeri cardiometabolici și inflamatori, precum și explorarea conceptului de *organ cross-talk* în contextul medicinei sistemice.

De asemenea, se urmărește integrarea tehnologiilor moderne, precum inteligența artificială, în analiza datelor clinice și dezvoltarea unor modele predictive aplicabile în practica medicală.

Mai mult, se va urmări dezvoltarea unor abordări interdisciplinare, care să permită corelarea datelor provenite din diferite domenii și să contribuie la o mai bună înțelegere a bolii.

Concluzii

În ansamblu, teza reflectă o evoluție coerentă de la analiza unor entități clinice specifice către dezvoltarea unei perspective integrative asupra bolii în medicina internă și cardiologie.

Contribuțiile aduse susțin necesitatea depășirii limitelor tradiționale dintre specialități și adoptarea unui model de gândire orientat către interconectivitate, complexitate și individualizare.

Prin această abordare, activitatea de cercetare se poziționează la intersecția dintre medicina internă, cardiologie și medicina sistemică modernă, contribuind la redefinirea modului de evaluare și management al pacientului complex.

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



**CARDIOVASCULAR DISEASE BEYOND THE HEART:
ORGAN CROSS-TALK IN INTERNAL MEDICINE FROM
BIOMARKERS TO CARDIOMETABOLIC AND SYSTEMIC
INTERACTIONS**

ABSTRACT

University Lecturer Dr. Roșca Ciprian Ilie

**Timișoara
2026**

Introduction

The habilitation thesis entitled “*Cardiovascular Disease Beyond the Heart: Organ Cross-Talk in Internal Medicine from Biomarkers to Cardiometabolic and Systemic Interactions*” reflects a scientific approach aimed at integrating modern concepts from internal medicine, cardiology, and systems medicine, with the primary objective of moving beyond the traditional organ-centered paradigm and developing an integrative vision of disease.

In the context of contemporary biomedical research, characterized by a growing emphasis on personalized medicine and the analysis of complex inter-system interactions, this work proposes an approach that identifies and correlates the underlying pathophysiological mechanisms of cardiovascular disease, beyond the conventional boundaries of medical specialties.

Scientific and Conceptual Background

Over recent decades, cardiovascular pathology has increasingly been recognized as the result of complex interactions between metabolic, inflammatory, neurohormonal, and immune mechanisms. The concept of *organ cross-talk* has become central to understanding these interactions, highlighting that organ dysfunction cannot be interpreted in isolation, but rather within a dynamic network of inter-system communication.

In this framework, atrial fibrillation, cardiometabolic diseases, and multisystem interactions serve as relevant models for studying these mechanisms, offering an opportunity to integrate clinical, biological, and imaging data into a unified analytical model.

Contemporary research is moving toward the development of integrative models capable of overcoming the limitations of traditional organ-based approaches. Systems medicine proposes the evaluation of the patient as a dynamic network of biological interactions, in which molecular, cellular, and tissue-level changes are reflected in clinical manifestations.

Within this paradigm, biomarkers are no longer interpreted as isolated indicators, but as components of complex systems that provide insights into the overall physiological state. Furthermore, advances in modern technologies, including

artificial intelligence and multi-omics approaches (the combination of genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics, and metabolomics), enable the integration of large datasets and the identification of patterns that are difficult to detect using conventional methods.

Main research directions

1. Atrial Fibrillation and Neuropsychiatric Complications

The first major research direction is focused on atrial fibrillation from the perspective of its neurological and neuropsychiatric complications, extending this approach beyond the classical thromboembolic risk model.

Beyond its evident clinical manifestations, atrial fibrillation can be interpreted as a systemic disease model, in which interactions between inflammation, endothelial dysfunction, and neurohormonal imbalance contribute to the development of a complex pathological substrate. In this context, cerebral involvement is not solely the result of thromboembolic events, but may also reflect subclinical mechanisms such as repeated microembolization and chronic cerebral hypoperfusion.

This perspective extends the clinical significance of atrial fibrillation, transforming it from a simple rhythm disorder into a model of interaction between the cardiovascular system and the central nervous system.

The results obtained by the contemporary research demonstrated a complex relationship between atrial fibrillation and cerebral dysfunction, suggesting that this arrhythmia may contribute not only to acute ischemic events but also to subclinical changes, including cognitive decline and neuropsychiatric disorders. In this context, the importance of integrated patient evaluation was emphasized, including not only embolic risk but also the impact on brain function.

Additionally, the studies highlighted the role of systemic inflammation and autonomic dysfunction in the onset and maintenance of atrial fibrillation, contributing to the development of an integrated neurocardiac model.

2. Cardiometabolic, Inflammatory, and Endothelial Mechanisms

The second research direction is focused on the analysis of cardiometabolic and inflammatory mechanisms involved in cardiovascular pathology, with an emphasis on identifying clinically relevant biomarkers.

The integrated interpretation of these biomarkers highlights that metabolic dysfunction, chronic low-grade inflammation, and endothelial impairment are not independent processes, but components of a pathophysiological continuum. In this model, metabolic disturbances promote systemic inflammation, which in turn contributes to endothelial dysfunction and disease progression.

This approach supports the development of integrated evaluation models based on multiple biomarkers, capable of reflecting patient complexity and enabling more precise risk stratification.

The studies demonstrated the role of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio as a marker of metabolic dysfunction and stroke risk, as well as the utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as an indicator of systemic inflammation and a predictor of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation.

In addition, the role of serum uric acid as a marker of endothelial dysfunction and oxidative stress was analyzed, highlighting the link between metabolism, inflammation, and vascular damage.

This research direction supports the concept that cardiometabolic and inflammatory mechanisms constitute a common substrate underlying multiple pathologies, thereby contributing to the development of integrated cardiovascular risk models.

3. Multisystem Interactions and the Organ Cross-Talk Concept

The third major research direction explored multisystem interactions within the framework of the organ cross-talk concept, focusing on the relationships between the cardiovascular system and other organ systems.

The studies demonstrated the interdependence between the heart and the brain in the context of atrial fibrillation, as well as the role of imaging techniques in understanding the relationship between cardiac sources and neurological manifestations.

Additionally, interactions between the cardiovascular system and the liver were analyzed, particularly in the context of metabolic disease, as well as the role of gut microbiota in modulating systemic inflammation and cardiovascular risk.

This perspective is supported by growing evidence indicating that gut microbiota acts as a regulator of systemic inflammation and host metabolism, contributing to the development of cardiovascular diseases. The interaction between

microbiota, the immune system, and metabolism represents a relevant example of organ cross-talk, in which intestinal alterations may have significant systemic consequences.

In this context, exploring the relationship between microbiota and cardiovascular pathology opens new research directions with both diagnostic and therapeutic potential.

Complementary scientific contributions

In addition to the main research directions, my scientific activity also included a series of complementary contributions that enabled the exploration of interdisciplinary domains and adaptation to specific clinical contexts.

These include studies on the cardiovascular impact of SARS-CoV-2 infection, analyses of behavioral risk factors, and investigations of rare or complex pathologies.

These contributions complement my scientific profile through thematic diversity and the ability to integrate clinical observations into a broader conceptual framework.

Integration into current research

The research activity I have conducted to date aligns with current trends in medicine that promote a systemic, personalized approach based on the integration of multi-source data.

The results contribute to the development of integrative medicine concepts, in which pathophysiological mechanisms are analyzed within the context of inter-system interactions, and patient evaluation is adapted to individual complexity.

This positioning reflects a convergence between clinical medicine and fundamental research, contributing to the development of explanatory models that integrate multiple levels of biological organization.

Future research directions

Future research directions aim to deepen understanding of the relationship between atrial fibrillation and neurological involvement, develop integrated models based on cardiometabolic and inflammatory biomarkers, and further explore the concept of organ cross-talk within systems medicine.

Additionally, the integration of modern technologies, such as artificial intelligence, will be pursued to enhance clinical data analysis and develop predictive models applicable in medical practice.

Furthermore, interdisciplinary approaches will be strengthened to enable the integration of data from multiple domains and improve the understanding of complex disease mechanisms.

Conclusions

Overall, the thesis reflects a coherent evolution from the analysis of specific clinical entities toward the development of an integrative perspective on disease in internal medicine and cardiology.

The contributions support the need to move beyond traditional specialty boundaries and adopt a model of thinking oriented toward interconnectivity, complexity, and individualization.

Through this approach, the research activity is positioned at the intersection of internal medicine, cardiology, and modern systems medicine, contributing to the redefinition of how complex patients are evaluated and managed.