



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA



ȘCOALA DOCTORALĂ MEDICINĂ GENERALĂ

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Privind teza de doctorat cu titlul

„ALGORITMI NON-CLASICI DE APRECIERE A
HIPERCOAGULABILITĂȚII UTILI CA FACTOR DE PROGNOSTIC ÎN
PRACTICA MEDICALĂ CURENTĂ”

Conducător doctorat : PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI

Doctorand : Mihai-Emanuel Himcinschi

1. Motivarea cercetării:

Motivația cercetării doctorale derivă din necesitatea unei caracterizări mai precise a dezechilibrelor hemostatice asociate afecțiunilor hematologice rare, în care testele convenționale

CONSILIUL PENTRU STUDII UNIVERSITARE DE DOCTORAT

P-ța Eftimie Murgu, nr. 2, cod 300041, Timișoara, România
Tel: +40256293389; Fax: +40256490626
Email: rectorat@umft.ro

www.umft.ro



de coagulare nu reflectă întotdeauna fidel riscul trombotic sau hemoragic individual. Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL) și purpura trombotică trombocitopenică (TTP), deși distincte prin mecanismele fiziopatologice, reprezintă modele relevante de perturbare complexă a hemostazei, în care interacțiunea dintre afectarea endotelială, proteinele plasmatică, activarea plachetară, inflamație și particularitățile terapeutice poate genera fenotipuri clinice dinamice și dificil de anticipat.

În amiloidoza AL, asocierea dintre discrazia plasmocitară, disfuncția de organ și modificările sistemului coagulant justifică evaluarea funcțională globală a hemostazei, dincolo de timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial activată. Integrarea testării generării de trombină și a metodelor vâscoelastice poate furniza o apreciere mai fidelă a capacității nete de coagulare și a cineticii cheagului. În TTP, deficitul sever de ADAMTS13 determină acumularea multimerilor ultramari ai factorului von Willebrand, cu agregare plachetară microvasculară și ischemie multiorganică, ceea ce impune diagnostic și stratificare prognostică rapidă.

Cercetarea își propune să integreze parametrii biologici, testele funcționale și datele clinice într-un model translațional aplicabil practicii medicale. Introducerea selectivă a conceptelor de NET-oză și tromboinflamație oferă un cadru mecanistic suplimentar pentru înțelegerea influenței inflamației asupra fenotipului hemostatic. Finalitatea cercetării este dezvoltarea unei abordări robuste, reproductibile și clinic utile, capabile să susțină evaluarea individualizată a riscului, optimizarea deciziei terapeutice și reducerea întârzierilor diagnostice în aceste patologii cu morbiditate și mortalitate semnificative. Această direcție răspunde totodată orientării actuale a hematologiei către fenotipare de precizie, medicină personalizată și biomarkeri funcționali integrați.

2. Lista de lucrări care fac parte integrantă din teza de doctorat

1. Himcinschi, M.E.; Uscatescu, V.; Gherghe, G.; Stoian, I.; Vlad, A.; Popa, D.C.; Coriu, D.; Anghel, A. The Role of Neutrophil Extracellular Traps in the Outcome of Malignant Epitheliomas: Significance of CA215 Involvement. *Diagnostics* 2024, 14, 328. doi: 10.3390/diagnostics14030328;
2. Himcinschi ME, Popa DC, Badelita S, Uta M, Coriu D, Anghel A. Dual Hemostatic Disruption in Light Chain Amyloidosis : A Comparative Analysis of Platelet Adhesion and Thrombin Generation. *Documenta Haematologica* 2024;2(4):159–66. doi: 10.59854/dhrrh.2024.2.4.159
3. Preda, D.O.; Himcinschi, M.E.; Vlad, A.; Gauianu, F.A.; Murariu, D.-N.; Croitoru, O.-R.; Coriu, D.; Badelita, S.N. Predicting Outcomes and Optimizing Therapy



in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Insights on Caplacizumab Use from a Romanian Hematology Center. J. Clin. Med. 2025, 14, 8211. doi: 10.3390/jcm14228211;
4. Himcinschi ME, Uta M, Jercan A, Murariu D, Popa DC, Uscatescu V, et al. Hypercoagulability in Light Chain Amyloidosis and the Importance of Predictive Value of TEG and TGT for Thrombosis Recurrence in Inflammatory States. *Diagnostics* 2026; 1-14. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics16070987>

3. Date despre evoluția cercetării, congrese și conferințe la care s-au prezentat date din teza de doctorat

Cercetarea doctorală s-a desfășurat progresiv, având ca direcție centrală identificarea și evaluarea unor algoritmi non-clasici de apreciere a hipercoagulabilității cu potențial prognostic și aplicabilitate în practica medicală curentă. Demersul științific a urmărit integrarea parametrilor clinici și biologici convenționali cu metode funcționale avansate de investigare a hemostazei, în două patologii hematologice complexe — amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL) și purpura trombotică trombocitopenică (PTT) — utilizând, complementar, conceptul de NEToză și tromboinflamație drept fundament fiziopatologic pentru relația dintre inflamație, activarea coagulării și tromboză.

Prima etapă a cercetării a avut rolul de a consolida fundamentul fiziopatologic al tezei prin analiza Neutrophil Extracellular Traps (NETs), NETozei și tromboinflamației, cu accent asupra relației dintre inflamație, activarea endotelială, trombocite și cascada coagulării. Această componentă a urmărit integrarea dovezilor privind rolul NETs în micromediul tumoral, progresia neoplazică, rezistența la chimioterapie, imunoterapie și radioterapie, precum și în inițierea și amplificarea trombozei. Analiza evidențiază axa NETs–inflamație–tromboză drept un mecanism biologic autoîntreținut, capabil să ofere un cadru explicativ pentru modul în care inflamația sistemică poate modifica fenotipul hemostatic. Această etapă s-a concretizat în lucrarea publicată în *Diagnostics* în anul 2024, „The Role of Neutrophil Extracellular Traps in the Outcome of Malignant Epitheliomas: Significance of CA215 Involvement”.

Prin succesiunea acestor etape, cercetarea doctorală a evoluat de la caracterizarea funcțională a hipercoagulabilității și identificarea unor biomarkeri predictivi, către stratificarea prognostică și optimizarea terapeutică într-o microangiopatie trombotică acută, fiind completată de integrarea mecanismelor de tromboinflamație și NEToză. Ansamblul rezultatelor susține faptul că evaluarea riscului trombotic în patologii hematologice complexe nu poate fi limitată la testele convenționale de screening, ci necesită integrarea testelor funcționale globale, a markerilor biologici, a contextului inflamator și a variabilelor clinice. Contribuția tezei este astfel una predominant translațională, orientată către dezvoltarea unor modele de evaluare biologic



plauzibile, reproductibile și aplicabile clinic, capabile să faciliteze predicția riscului, stratificarea precoce a pacienților și individualizarea conduitei terapeutice.

A doua etapă a cercetării a vizat prognosticul și optimizarea terapiei în purpura trombocitopenică, prin analiza experienței utilizării caplacizumabului într-un centru hematologic de referință din România. Studiul a fost retrospectiv, observațional și unicentric și a inclus 31 de pacienți consecutivi cu diagnostic confirmat de PTT, tratați în cadrul Institutului Clinic Fundeni în perioada 2013–2024. Cercetarea a integrat activitatea ADAMTS13, scorul PLASMIC, parametrii hematologici și biochimici disponibili la diagnostic și variabilele asociate evoluției terapeutice, urmărind identificarea unor modele predictive pentru severitatea bolii, complicațiile acute și refractaritatea terapeutică. Analiza a evidențiat posibilitatea utilizării unor parametri biologici accesibili — inclusiv hemoglobina, numărul trombocitelor și LDH — pentru stratificarea precoce a riscului, precum și relevanța monitorizării ADAMTS13. Totodată, utilizarea caplacizumabului a fost asociată cu o evoluție terapeutică favorabilă, inclusiv reducerea duratei spitalizării și accelerarea recuperării hematologice. Datele acestei cercetări au fost prezentate la Conferința Societății Române de Hematologie din anul 2024, iar rezultatele au fost ulterior valorificate prin publicarea lucrării „Predicting Outcomes and Optimizing Therapy in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Insights on Caplacizumab Use from a Romanian Hematology Center” în *Journal of Clinical Medicine*.

A treia etapă a cercetării a fost reprezentată de studiul prospectiv, observațional și monocentric dedicat caracterizării hipercoagulabilității în amiloidoză AL și evaluării valorii predictive a trombelastografiei (TEG) și testului de generare a trombinei (TGT) pentru recurența trombozei. Studiul a inclus consecutiv 61 de pacienți cu amiloidoză AL confirmată, evaluați în cadrul Institutului Clinic Fundeni în perioada ianuarie 2024–iunie 2025. Investigația a urmărit caracterizarea integrată a profilului hemostatic, relația acestuia cu afectarea de organ, statusul terapeutic, nivelurile lanțurilor ușoare și intensitatea procesului inflamator. Analiza comparativă a demonstrat că parametrii convenționali de screening ai coagulării nu au avut valoare predictivă semnificativă pentru recurența trombozei, în timp ce parametrii TEG au prezentat o asociere semnificativă cu recurența trombotică, iar parametrii TGT au demonstrat o capacitate predictivă și mai pronunțată. De asemenea, inflamația sistemică s-a asociat semnificativ cu fenotipul hipercoagulabil identificat prin metode vâscoelastice, susținând necesitatea interpretării contextuale a testelor funcționale de coagulare. Datele acestei componente au fost prezentate în cadrul Conferinței Societății Române de Hematologie din anul 2025. Cercetarea s-a concretizat prin lucrările „Dual Hemostatic Disruption in Light Chain Amyloidosis: A Comparative Analysis of Platelet Adhesion and Thrombin Generation”, publicată în *Documenta Haematologica*, și



„Hypercoagulability in Light Chain Amyloidosis and the Importance of Predictive Value of TEG and TGT for Thrombosis Recurrence in Inflammatory States”, publicată în *Diagnostics*.

4. O apreciere a conducătorului de doctorat în ceea ce privește datele științifice din teza coordonată.

Datele științifice prezentate în cadrul tezei de doctorat evidențiază un demers de cercetare coerent, riguros și relevant pentru practica hematologică actuală, cu o componentă translațională bine definită. Lucrarea abordează problematica evaluării hipercoagulabilității în contexte hematologice complexe, prin integrarea metodelor convenționale de laborator cu teste funcționale globale și modele predictive aplicabile clinic.

Consider deosebit de valoroasă caracterizarea profilului hemostatic al pacienților cu amiloidoză AL prin utilizarea trombelastografiei și a testării generării de trombină, rezultatele demonstrând capacitatea acestora de a identifica un fenotip hipercoagulabil și de a furniza informații prognostice superioare testelor uzuale de screening. Totodată, analiza influenței inflamației asupra parametrilor funcționali aduce un element important de originalitate și susține necesitatea interpretării integrate a statusului coagulant.

Componenta dedicată purpurei trombotice trombocitopenice confirmă utilitatea parametrilor biologici accesibili și a monitorizării ADAMTS13 în stratificarea precoce a riscului, evidențiind concomitent beneficiile terapeutice asociate utilizării caplacizumabului.

În ansamblu, teza demonstrează maturitate științifică, capacitate de analiză critică și integrare a datelor clinice și paraclinice într-un cadru predictiv modern, cu potențial real de aplicabilitate în medicina personalizată.

Data: 20.08.2026

Semnătură conducător doctorat: PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI

Semnătură student doctorand: Mihai-Emanuel Himcinschi