MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Student-doctorand: GOJE IACOB-DANIEL

Anul înmatriculării: 2021

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. LIGHEZAN DANIEL FLORIN

Titlul tezei de doctorat: EFECTUL INHIBITORILOR DE SGLT2 ÎN PREVENȚIA CARDIOTOXICITĂȚII INDUSE DE ANTRACICLINE: STUDIU EXPERIMENTAL INTEGRATIV PE MODEL ANIMAL

1. MOTIVAREA CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE

Prezenta teză de doctorat abordează una dintre cele mai importante provocări din practica cardio-oncologică contemporană: cardiotoxicitatea indusă de antracicline. Deşi schemele terapeutice bazate pe doxorubicină rămân un pilon fundamental în tratamentul curativ al neoplaziilor agresive, succesul lor pe termen lung este grevat de o toxicitate cardiovasculară cumulativă, dependentă de doză. Această realitate impune o paradigmă clinică marcată de un compromis inacceptabil: limita dozei curative de antraciclină nu mai este dictată de răspunsul biologic al tumorii, ci de rezerva funcțională a miocardului.

În practica medicală curentă, monitorizarea cardiotoxicității se bazează predominant pe evaluarea ecocardiografică a fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS). Totuşi, declinul funcției sistolice reprezintă un marker tardiv al leziunii cardiace. În momentul în care FEVS scade semnificativ, alterările microstructurale, apoptoza miocitară şi remodelarea fibrotică maladaptativă sunt deja ireversibile. De asemenea, arsenalul farmacologic cardioprotector clasic (dexrazoxan, betablocante, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină) oferă, în cel mai bun caz, un beneficiu profilactic parțial.

În acest context, inhibitorii co-transportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2) au declanşat o schimbare majoră de paradigmă în tratamentul insuficienței cardiace, iar datele clinice observaționale sugerează un rol profilactic promițător şi la pacienții oncologici. Cu toate acestea, dovezile preclinice care pot explica mecanismul cardioprotecției la nivel electromecanic şi tisular *in vivo* sunt limitate. Mai mult, a existat o lipsă acută a unui instrument obiectiv, neinvaziv şi independent de operator, capabil să cuantifice precoce tulburările mecanice miocardice înainte de instalarea disfuncției sistolice globale.

Plecând de la aceste premise, motivația fundamentală a cercetării a fost dublă. Pe de o parte, s-a dorit demonstrarea eficienței, a mecanismelor şi a cardio-selectivității protecției conferite de empagliflozină împotriva toxicității doxorubicinei. Pe de altă parte, cercetarea a propus o inovație metodologică majoră: crearea primei platforme de fenotipare mecanică optică *in vivo*. Ipoteza centrală a fost aceea că decuplarea electromecanică indusă de chimioterapie poate fi captată tridimensional (3D) şi cuantificată obiectiv prin intermediul algoritmilor de inteligență artificială (Machine Learning), transformând dinamica epicardică într-un biomarker cinematic nesupervizat.

2. DESFĂŞURAREA, EVOLUŢIA ŞI REZULTATELE CERCETĂRII ŞTIINŢIFICE

Pentru atingerea obiectivelor propuse, cercetarea s-a desfăşurat pe parcursul a cinci ani, urmând un design experimental multidisciplinar extrem de riguros, divizat în etape succesive de complexitate:

Faza I: Fundamentarea teoretică şi conceptualizarea fiziopatologică

Cercetarea a debutat prin sistematizarea literaturii de specialitate referitoare la mecanismele de toxicitate ale antraciclinelor (stres oxidativ, disfuncţie mitocondrială, alterarea homeostaziei calciului) şi la cardioprotecţia oferită de inhibitorii SGLT2. Această etapă s-a concretizat prin elaborarea unui articol de tip review comprehensiv, care a stabilit baza teoretică a tezei, argumentând raţionamentul translaţional al utilizării empagliflozinei independent de efectul său hipoglicemiant.

Faza II: Designul modelului experimental *in vivo* şi protocoalele farmacologice

Sub avizul Comitetului de Etică al UMF "Victor Babeş" Timişoara, a fost conceput un model animal pe un lot de 30 de şobolani masculi Sprague-Dawley, adulţi (400-450 g). Lotul a fost împărţit în 5 grupuri: I. Control, II. EMPA (empagliflozină 10 mg/kg/zi, 14 zile), III. EMPA+DOX (administrare concomitentă, 14 zile), IV. DOX (2,5 mg/kg i.p. la 48 h → 15 mg/kg cumulativ), V. EMPA-pre+DOX (precondiţionare cu EMPA timp de 14 zile, apoi EMPA+DOX concomitent). Translatarea dozelor umane s-a realizat prin scalare alometrică precisă pe baza suprafeţei corporale (DOX: doza cumulativă 15 mg/kg i.p.; EMPA: 10 mg/kg/zi prin gavaj per os).

Faza III: Abordul anestezic-chirurgical şi interceptarea digitală electrofiziologică

La momentul terminal al protocoalelor (ziua 14, respectiv ziua 28), animalele au fost supuse unui abord invaziv complex. Sub anestezie generală, cu intubaţie endotraheală şi ventilaţie mecanică, s-a practicat toracotomie laterală stângă cu pericardiotomie, expunând ventriculul stâng *in situ*, sub normotermie strictă. O inovaţie tehnică majoră a tezei a constat în monitorizarea ECG (derivaţia DII): pentru a elimina zgomotul conversiei analog-digitale, s-a recurs la interceptarea digitală brută a pachetelor de date direct din ieşirea Ethernet a monitorului de funcţii vitale (prin Wireshark). Analiza a dovedit că doxorubicina induce o prelungire masivă, proaritmogenă, a intervalului QTc (de la 168 ms la 269 ms), efect prevenit complet şi semnificativ statistic de ambele regimuri cu empagliflozină.

Faza IV: Imagistică optică şi dezvoltarea instrumentului de inteligenţă artificială (Machine Learning)

Pentru evaluarea performanţei mecanice fără a altera hemodinamica prin sonde intracardiace, s-a utilizat achiziţia video stereoscopică de înaltă rezoluţie (60 fps) a cordului expus. Fluxul de date a fost procesat printr-un pipeline algoritmic complex: modelul SAM2 a realizat segmentarea miocardului, iar modelul MiDaS a generat hărţi de adâncime, transformând fiecare cadru într-un nor de puncte tridimensional (point cloud). Utilizând clustering-ul spaţial nesupervizat (DBSCAN), a fost generat un „Scor Cinematic de

Cardiotoxicitate" (1-10). Fără a fi instruit cu etichete de diagnostic predefinite, algoritmul a reprodus fidel ierarhia electromecanică a decuplării cardiace.

Faza V: Analiza biochimică, histopatologică și de imunofluorescență

La finalul experimentului, s-au recoltat probe de sânge și de țesut miocardic. Rezultatele au evidențiat un aspect fundamental al studiului: cardio-selectivitatea. Deși empagliflozina a redus semnificativ injuria miocardică acută (scăderea nivelului troponinei I serice), nu a atenuat scăderea ponderală și mielosupresia severă (leucopenie, trombocitopenie) induse de antraciclină, ceea ce demonstrează că nu interferează cu citotoxicitatea antitumorală sistemică.

Examenul histopatologic (H&E, Tricromă Masson) a arătat că empagliflozina suprimă vacuolizarea citoplasmatică și limitează semnificativ fibroza interstițială. Dinamica microambientului a fost confirmată prin imunofluorescență: empagliflozina a conservat aparatul contractil (cTnI) și cuplajul electric (connexină 43), blocând concomitent activarea fibroblastelor stromale (alfa-SMA și vimentină).

Faza VI: Integrarea biostatistică și validarea modelului

Validarea instrumentului AI s-a realizat prin corelarea directă cu anomaliile electrofiziologice individuale. S-au obținut corelații extrem de puternice între Scorul Cinematic Point-Cloud și un indice ECG compozit (Pearson $r = 0,954$; Spearman $\rho = 0,924$), demonstrând o acuratețe translațională excepțională a metodei optice de stadializare a cardiotoxicității.

3. DISEMINAREA REZULTATELOR: CONGRESE ȘI PUBLICAȚII ȘTIINȚIFICE

A. Prezentări la manifestări științifice naționale / internaționale:

Datele fundamentale rezultate din cercetarea doctorală au fost validate de comunitatea academică medicală: G.-I. Goje, I.-D. Goje, F.M. Bojin, V.L. Ordodi, D.F. Lighezan. Inteligența artificială în cuantificarea cardioprotecției mediate de inhibitorii SGLT2 împotriva cardiotoxicității induse de antracicline – model experimental animal. Sesiunea Tinerilor Cercetători, Congresul Național de Cardiologie, 16-19 septembrie 2026, Sinaia, România.

Distincție obținută: Lucrarea a fost recompensată cu Premiul I „Young Investigator Award", recunoscând inovația tehnologică și rigoarea execuției preclinice.

B. Lista publicațiilor în extenso care fac parte integrantă din teza de doctorat:

Cercetarea s-a materializat prin publicarea a 3 articole științifice în jurnale internaționale indexate în Web of Science (ISI), lucrări care acoperă obiectivele tezei:

1. **Goje, I.-D.**; Ordodi, V.L.; Bojin, F.M.; Goje, G.-I.; Bătrîn, A.H.; Buica, T.P.; Iordache, M.; Grijincu, M.; Păunescu, V.; Lighezan, D.-F. Empagliflozin Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity: Integrative Assessment of Cardiac Kinetics and Electrophysiology Using Machine Learning in a Rat Model. Med. Sci. 2026, 14, 342. https://doi.org/10.3390/medsci14030342. (Impact Factor = 5,9)
2. **Goje, I.-D.**; Ordodi, V.L.; Goje, G.-I.; Bojin, F.M.; Crăciun, A.-D.; Crîsnic, D.; Derban, M.; Barbulescu, A.S.; Ciobotaru, V.G.; Păunescu, V.; et al. Empagliflozin

Mitigates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Electrocardiographic, Biochemical, and Histopathological Evidence. Int. J. Mol. Sci. 2026, 27, 3090. https://doi.org/10.3390/ijms27073090. (Impact Factor = 4,9)

3. **Goje, I.-D.**; Goje, G.-I.; Ordodi, V.L.; Ciobotaru, V.G.; Ivan, V.S.; Buzaş, R.; Tunea, O.; Bojin, F.; Lighezan, D.-F. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and the Emerging Role of SGLT2 Inhibitors: From Glycemic Control to Cardio-Oncology. Pharmaceuticals 2025, 18, 681. https://doi.org/10.3390/ph18050681. (Impact Factor = 4,8)

4. APRECIEREA CONDUCĂTORULUI DE DOCTORAT

Subsemnatul, Prof. Univ. Dr. Lighezan Daniel Florin, în calitate de conducător de doctorat al studentului-doctorand Goje Iacob-Daniel, formulez următoarea apreciere ştiinţifică şi profesională asupra rezultatelor cercetării cuprinse în teza de doctorat:

Activitatea ştiinţifică a domnului dr. Goje Iacob-Daniel, pe parcursul anilor de stagiu doctoral, s-a remarcat printr-o abordare riguroasă, o metodologie bine fundamentată şi o înţelegere clară a contextului clinic. Tema tezei abordează o problemă de actualitate şi de o importanţă majoră în cardio-oncologie: protejarea rezervei funcţionale cardiace în timpul administrării terapiilor antineoplazice pe bază de antracicline. Doctorandul a reuşit să transpună această necesitate clinică într-un model experimental coerent, cu aplicabilitate translaţională directă.

Un aspect central al tezei îl constituie abordarea sa inter- şi multidisciplinară. Domnul dr. Goje Iacob-Daniel a integrat eficient metode de fiziologie invazivă şi chirurgie experimentală cu instrumente computaţionale avansate, specifice bioingineriei. Standardizarea modelului animal *in vivo* – care a presupus toracotomie, expunerea cordului sub ventilaţie mecanică şi menţinerea strictă a normotermiei – demonstrează o bună stăpânire a tehnicilor de laborator fundamentale şi o planificare atentă a etapelor de cercetare.

Direcţia inovatoare a lucrării este susţinută de implementarea tehnicilor de procesare digitală a semnalului şi de viziune computerizată. Interceptarea digitală brută a semnalului electrocardiografic, alături de utilizarea algoritmilor de machine learning (SAM2, MiDaS, DBSCAN), i-a permis doctorandului să genereze un scor cinematic nesupervizat, derivat dintr-un nor de puncte 3D (point cloud). Această metodă a reflectat cu o acurateţe statistică foarte bună decuplarea electromecanică precoce, oferind o perspectivă utilă şi fezabilă pentru dezvoltarea unor mijloace preclinice viitoare de evaluare non-invazivă.

În paralel cu componenta tehnologică, doctorandul a asigurat o validare biologică detaliată a ipotezelor de lucru la nivel tisular şi celular. Analiza comparativă a biomarkerilor serici (evaluarea troponinei I în raport cu markerii de mielosupresie), împreună cu examenele histopatologice (H&E, Tricromă Masson) şi panourile de imunofluorescenţă (cTnI, Cx43, alfa-SMA, vimentină), a generat date consistente privind cardio-selectivitatea empagliflozinei. Rezultatele susţin că empagliflozina protejează ultrastructura şi cuplajul electric miocardic, fără a bloca efectul citotoxic sistemic al doxorubicinei.

O concluzie cu valoare practică derivată din acest studiu este că precondiţionarea miocardică nu aduce beneficii net superioare faţă de administrarea concomitentă a tratamentului cardioprotector cu un inhibitor de SGLT2. Această observaţie poate contribui la

simplificarea designului viitoarelor studii clinice umane, sugerând viabilitatea administrării simultane a ambelor terapii.

Validitatea şi calitatea datelor obţinute pe parcursul stagiului doctoral sunt susţinute de diseminarea lor eficientă. Munca de cercetare s-a concretizat prin publicarea în extenso a trei articole ştiinţifice în reviste internaţionale indexate în Web of Science (ISI). De asemenea, relevanţa subiectului a fost confirmată şi la nivel naţional, prin obţinerea Premiului I în cadrul Sesiunii Tinerilor Cercetători a Congresului Naţional de Cardiologie (2026).

În concluzie, domnul dr. Goje Iacob-Daniel a demonstrat că deţine abilităţile necesare unui cercetător matur, capabil să planifice, să execute şi să interpreteze studii cu un grad ridicat de complexitate metodologică. Datele prezentate în teză sunt originale, analizate obiectiv şi respectă standardele academice cerute. Prin urmare, avizez favorabil depunerea memoriului şi susţinerea publică a tezei în vederea obţinerii titlului ştiinţific de doctor în domeniul medicinei.

Data: 21 / 10 / 2026

Conducător de doctorat,

Prof. Univ. Dr. LIGHEZAN DANIEL FLORIN

(semnătura)

Student-doctorand,

GOJE IACOB-DANIEL

(semnătura)