

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"

TIMIȘOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DEPARTMENTUL DE CARDIOLOGIE



**DE LA STRATIFICAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A RISCULUI
PÂNĂ LA MITOCONDRIE CA ȚINTĂ TERAPEUTICĂ
LA PACIENȚII CU AFECȚIUNI CARDIACE**

TEZĂ DE ABILITARE - REZUMAT

MORNOȘ CRISTIAN

TIMIȘOARA

2019

Teza de Abilitare prezintă într-o manieră sintetică activitatea mea științifică, profesională și academică. Ea reprezintă o dovadă a calificării mele de a efectua cercetări originale, vizibile la nivel internațional, precum și a independenței mele științifice sub aspectul proiectelor de cercetare derulate după susținerea tezei de doctorat în 2009 și mai ales după obținerea titlului de conferențiar universitar. Direcțiile principale de cercetare sunt următoarele:

- valoarea prognostică a ecocardiografiei Doppler tisular (TDI) la pacienții cu insuficiență cardiacă;
- rolul ecocardiografiei Speckle Tracking (STE) în stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă;
- identificarea precoce a cardiotoxicității induse de antraciline utilizând noi tehnici imagistice;
- monoamino-oxidazele (MAO) ca potențiali contributori la stresul oxidativ la pacienții cu boală coronariană.

Menționez că studiul privind identificarea precoce a cardiotoxicității induse de antraciline prin utilizarea STE, în principal prin combinarea strainului global longitudinal cu torsionarea ventriculului stâng, a reprezentat principala contribuție științifică originală, ipoteza fiind propusă în premieră internațional de către grupul nostrum de studiu.

Această teză este structurată în 3 părți și respectă pe deplin recomandările CNATDCU.

PRIMA PARTE se adresează realizărilor științifice, profesionale și academice și cuprinde trei secțiuni: prima secțiune rezumă succint contribuțiile științifice în cadrul domeniilor de cercetare sus-menționate, iar următoarele două prezintă de o manieră sintetică, principalele realizări academice și profesionale. Primul capitol reprezintă o scurtă trecere în revistă a tezei de doctorat intitulată *"Noi modalități de evaluare a funcției ventriculare prin utilizarea ecocardiografiei Doppler tisular"*.

Cel de-al doilea capitol prezintă pe scurt principalele realizări în conformitate cu cele patru direcții de cercetare menționate anterior. Pentru început sunt prezentate rezultatele finale după 3 ani de urmărire a pacienților cu disfuncție ventriculară stângă incluși în proiectul de doctorat. Cele mai importante rezultate subliniază valoarea prognostică a unui parametru original, raportul $E/(E' \times S')$. Acesta este util pentru a estima decompensarea ulterioară a insuficienței cardiace și respectiv decesul de cauză cardiacă indiferent de valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF). Raportul $E/(E' \times S')$ la externarea din spital a reprezentat cel mai puternic predictor al viitoarelor evenimente cardiace în comparație cu alți parametri

ecocardiografici, prezența bolii coronariene, clasa funcțională NYHA și nivelul peptidelor natriuretice, mai ales dacă a fost asociată cu reducerea valorii după o lună de la externare. Grupul nostru de cercetare a fost primul care a investigat valoarea acestui indice TDI original pentru identificarea pacienților cu risc de a dezvolta fibrilație atrială în viitor. Raportul $E/(E' \times S')$ a reprezentat cel mai puternic predictor al fibrilației atriale într-o analiză comparativă ce a inclus o serie de variabile clinice și paraclinice.

Un alt studiu a analizat valoarea combinării strainului global longitudinal al VS (LV_{ϵ} sau GLS) cu torsiunea VS (LV_{tor}) pentru urmărirea imagistică a pacienților cu insuficiență cardiacă cu LVEF redusă. În comparație cu indicele de performanță miocardică, LVEF, E/E' , S' , LV_{tor} sau LV_{ϵ} , indicele combinat $LV_{tor} \times LV_{\epsilon}$ a fost strâns corelat cu nivelul seric al peptidelor natriuretice. De asemenea, în cardiomiopatia dilatativă, evaluarea funcției LV poate fi realizată cu o bună acuratețe prin combinarea LV_{tor} cu LV_{ϵ} .

Grupul nostru a analizat pentru prima dată rolul unui alt nou indice ecocardiografic determinat prin STE (GLS/dispersia mecanică, MD) pentru estimarea evenimentelor aritmice ventriculare majore la pacienții cu insuficiență cardiacă. Raportul GLS/MD a reprezentat cel mai puternic predictor al morții subite cardiace sau al aritmiilor ventriculare maligne într-un studiu comparativ ce a analizat o serie de parametri ecocardiografici. GLS/MD poate îmbunătăți stratificarea riscului cardiovascular la subiecții cu insuficiență cardiacă, indiferent de nivelul FEVS.

Subcapitolul următor ilustrează cercetările efectuate în cadrul proiectului postdoctoral ce a analizat rolul STE în detectarea precoce a afectării miocardice la pacienții tratați cu citostatice. Rezultatele studiului au demonstrat că la pacienții tratați cu antraciline, o deteriorare precoce a deformării longitudinale și a rotației LV prezice apariția ulterioară a cardiotoxicității, înainte ca LVEF să scadă. Mai mult, analiza imagistică prin STE tridimensională (3D) pare a reprezenta o metodă neinvazivă cu unele avantaje privind detectarea precoce a leziunilor miocardice induse de antraciline. Deteriorarea precoce a 3DGLS, strainului global radial tridimensional și strainului global circumferențial tridimensional a fost identificată înainte de scăderea LVEF la pacienții care au dezvoltat cardiotoxicitate. Acest studiu ***a demonstrat pentru prima dată că 3DSTE este o metodă de screening pentru identificarea precoce a cardiotoxicității***, putând preveni progresia către o etapă ireversibilă a disfuncției cardiace.

Următorul subcapitol prezintă cele mai importante realizări din cadrul proiectului PIII-C1-CFI-2014/2015-04 care a evaluat funcția respiratorie mitocondrială și aportul MAO miocardice la stresul oxidativ al pacienților coronarieni diabetici/nediabetici și respectiv fără afecțiuni coronariene. Studiul documentează afectarea funcției respiratorii mitocondriale la pacienții coronarieni diabetici, indiferent de substratul utilizat și contribuția MAO, în special a izoformei MAO-B, la stresul oxidativ la pacienți cu afecțiuni coronariene, cu și fără diabet. Studiul arată că blocarea activității endogene a MAO a redus parțial contractilitatea și a îmbunătățit relaxarea dependentă de endoteliu în inele vasculare recoltate de la pacienți cu boală coronariană, indiferent de prezența sau absența diabetului. O altă importantă constatare este legată de lipsa efectelor benefice a inhibitorilor MAO (IMAO) în absența unui endoteliu normofuncțional.

Din 2009, am participat la un total de 4 proiecte de cercetare câștigate prin concurs: două în calitate de director, unul în calitate de responsabil local de proiect și respectiv unul în calitate de membru al echipei. Proiectele derulate în ultimul deceniu ne-au permis să modernizăm infrastructura de cercetare a Departamentului de Cardiologie și, respectiv al Departamentului de Fiziopatologie. Activitatea mea științifică cuprinde un număr de 10 cărți/capitole, 52 de lucrări în extenso dintre care 25 au fost publicate în reviste cu factor de impact ISI (18 ca autor principal) și 26 în reviste indexate BDI (10 în calitate de autor principal), rezultând un indice Hirsch de 10 (Web of Science, Core Collection) și un factor de impact cumulativ ca autor principal (FCIAP) de 42.61.

Următoarele două secțiuni prezintă realizările academice și profesionale: participarea la cursuri/ateliere/școli de vară pentru dezvoltarea profesională, managementul resurselor umane, competențe organizatorice, lector invitat, premii obținute la evaluări/conferințe naționale și internaționale, referent al unor lucrări de doctorat, evaluator al unor reviste peer-review, activitate didactică și respectiv afiliere la organizații profesionale.

PARTEA A DOUA ilustrează perspectivele dezvoltării academice și de continuare a cercetării. Numărul de lucrări științifice publicate, proiectele naționale de cercetare pe care le-am coordonat, conferințele științifice la care am fost lector invitat sau chairman, precum și afilierea mea la societățile profesionale de prestigiu reprezintă argumente puternice privind continuarea activității de cercetare, asigurarea unor contribuții semnificative în domeniile noastre de cercetare și respectiv creșterea vizibilității internaționale a Universității de Medicină și Farmacie

"Victor Babeș" din Timișoara. Sunt motivat să continuăm implementarea tehnicilor de cercetare moderne în centrul nostru, în special în domeniul ecocardiografiei, cardiologiei intervenționale și a analizei disfuncției mitocondriale și endoteliale.

Pe termen scurt, creșterea competitivității echipei de cercetare prin recrutarea tinerilor cercetători interesați, ne va permite să ne alăturăm rețelelor de cercetare naționale și internaționale și să oferim cadrul pentru a solicita finanțare din partea Uniunii Europene. Pe termen lung, oferirea unor perspective mai bune de dezvoltare a carierei reprezintă o cale menită să împiedice exodul oamenilor de știință către țările occidentale.

Cea de **A TREIA PARTE** enumeră referințele bibliografice care susțin datele prezentate în această teză.