

# “DE LA MECANISME PATOGENICE LA ASPECTE CLINICE, PROGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN BOLILE REUMATICE MEDIATE IMUN”

## REZUMAT

Teza de abilitare cu titlul “De la mecanisme patogene la aspecte clinice, prognostice și terapeutice în bolile reumatice mediate imun” are rolul de a descrie pe larg realizările științifice, academice și profesionale pe care le-am avut după conferirea titlului de “Doctor în Medicină”.

Conform recomandărilor în vigoare teza este structurată în patru părți distincte, fiecare cu subcapitole în care am discutat pe rând despre realizările științifice, realizările academice, parcursul profesional și în final am abordat planul de evoluție și dezvoltare al carierei mele academice.

Am împărțit realizările științifice în trei categorii distincte în raport cu titlul tezei de abilitare propusă:

1. Prima categorie este dedicată aspectelor clinice și evaluării factorilor de prognostic negativ în principalele boli reumatice mediate imun: sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, vasculitele sistemice, poliartrita reumatoidă, sclerodermia, toate domeniile în care activitatea mea științifică s-a concretizat prin articole publicate de cele mai multe ori în reviste de prestigiu. Aici se încadrează și lucrarea mea de doctorat, intitulată "**Evaluarea factorilor de prognostic negativ în evoluția Sindromului Sjögren**", susținută în anul 2010 și realizată sub conducerea domnului Prof Univ. Victor Stoica. Titlul de Doctor în Medicină mi-a fost conferit prin ordinul Ministerului Educației și Cercetării nr **5729 din 24.11.2010 Seria H Nr 0006178**. Lucrarea menționată a inclus 5 studii distincte care au evaluat caracteristicile clinice și paraclinice ale populației de pacienți, factorii care duc la întârzierea diagnosticului, elemente legate de stresul oxidativ și riscul cardiovascular, rolul polimorfismului genic al IL-6 precum și rolul limfocitelor T reglatoare. Preocupările mele legate de această patologie au continuat și după terminarea studiilor doctorale, fapt ce poate fi remarcat în câteva publicații, multe dintre ele recente, ce au în centru această patologie și fac referire în special la aspect clinice (manifestări extraglandulare, neurologice, etc). Activitatea științifică legată de lupusul eritematos sistemic a fost legată de aspecte clinice dar și de patologia asociată sarcinii, colaborarea cu diverse structuri internaționale concretizându-se în articole publicate în reviste cu factor de impact care a variat între 4 și 25. Aici merită menționat și articolul legat de rolul pe care evaluarea VSH îl are în evaluarea pacientului cu LES. Deși

o parte din cercetările legate de sclerodermie au inclus grupul de pacienți aflați în baza de date a Spitalului Clinic Sfânta Maria, inclusiv caracterizări legate de factorii de risc, nivelul seric de vitamina D, am avut o mare parte din activitatea științifică rezultată din colaborări internaționale, o parte axate pe afectarea cutanată din sclerodermie și o parte semnificativă legată de activitatea mea în cadrul EUSTAR. De asemenea, partea de evaluare clinică s-a concretizat și în diverse raportări de cazuri și review-uri de literatură pornind de la cazuri rare (boala Takayasu, vasculite, hemocromatoză, sindrom Sheehan etc). Participarea activă în rețeaua internațională AIDA (Autoinflammatory Diseases Alliances) s-a concretizat în publicarea până în momentul de față a unui număr de opt articole împreună cu grupurile de experți afiliate. Rețeaua AIDA, așa cum îi spune și numele, este o comunitate internațională de experți de top care se ocupă de bolile autoinflamatorii și inflamatorii.

2. A doua categorie este dedicată cercetărilor în înțelegerea mecanismului molecular al bolilor reumatologice mediate imun, aici trebuie menționate și cercetările din timpul studiilor doctorale cu evaluarea rolului limfocitelor T reglatoare în patogenia sindromului Sjögren. Analiza statistică a datelor a arătat că, în cazul pacienților cu SS, procentul de celule Tregs este semnificativ mai redus în timp ce nivelul de expresie a receptorului CD25 este semnificativ mai crescut pe celulele Tregs comparativ cu subiecții grupului de control. Așa cum am arătat mai înainte, celulele T odată activate exprimă gradual receptorul CD25. De aceea, CD25 nu poate fi considerat un marker de elecție pentru celulele Tregs. Cercetările legate de acest aspect au continuat și postdoctoral în cadrul proiectului **POSDRU/159/1.5/S/137390** „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării - Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc)”, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013. Studiul a presupus creșterea lotului de pacienți cu sindrom Sjogren și a celui de control și a evaluării extensive a rolului limfocitelor T reg. Tot la capitolul cercetări moleculare se înscrie și participarea mea ca și membru în echipa de cercetare a **Grantului Național SSCHELP – NPII 41021/2007** – Cercetări de genomică și proteomică în patogenia Sclerozei Sistemice în vederea deschiderii de noi perspective terapeutice care s-a finalizat cu o publicație *Peripheral blood lymphocytes analysis detects CD100/SEMA4D alteration in systemic sclerosis patients. Autoimmunity. 2011 Aug;44(5):427-36. doi: 10.3109/08916934.2010.541171. PMID: 2124433.*

3. A treia categorie este dedicată abordării terapeutice în bolile inflamatoare reumatice. Începând din anul 2008 am participat în calitate de membru în cadrul Programului 4/Parteneriate în domenii prioritare – Contract CNMP 42152/2008-2011, director de proiect

Prof. Dr. Andra Bălănescu, intitulat “Dezvoltarea unor metode inovatoare de cercetare a mecanismelor de acțiune și de evaluare precoce a toxicității terapiilor imunosupresoare în unele boli reumatice autoimune”, fapt ce a rezultat în mai multe teme de cercetare ce au fost expuse în teză. Utilizarea agenților biologici în poliartrita reumatoidă în bolile reumatologice mediate imun a impus necesitatea evaluării pe termen lung a eficienței și siguranței acestor terapii. Registrele de pacienți sunt folosite frecvent pentru a furniza informații din practica medicală, fără constrângerile criteriilor restrictive din studiile clinice. Datele provenite din registrele din Centrul și Estul Europei au fost destul de limitate, mai ales anterior publicării rezultatelor înregistrate în Registrul Român de Boli Reumatologice. Prelucrarea datelor incluse în registru a fost publicată în câteva articole la care am fost autor principal sau coautor. Imunogenicitatea tratamentelor biologice este un aspect care m-a preocupat profund, lucru concretizat în numeroase articole, postere precum și prezentări orale la diverse congrese naționale și internaționale. Evaluarea eficacității dozei scăzute de glucocorticoizi la pacienții cu poliartrită reumatoidă a fost analizată în proiectul GLORIA. În acest sens am participat ca și Director de proiect din partea UMF Carol Davila într-un grant internațional #63488 reunit sub denumirea de GLORIA, Glucocorticoid Low-dose Outcome in Rheumatoid Arthritis care a fost câștigat în cadrul European Union Horizon 2020 research and innovation programme, sub topicul “Personalizing Health and Care”. Scopul studiului a fost compararea eficacității și siguranței adăugării unei doze mici de glucocorticoizi la strategiile de tratament actuale pacienții vârstnici (definiți cu vârsta peste 65 de ani) cu poliartrită reumatoidă. Rezultatele, începând cu protocolul au fost publicate în mai multe articole printre ai căror autor m-am numărat, printre ele se remarcă două în Ann Rheum Dis, revista cu factor de impact de peste 20. Unul dintre articolele pe care le-am publicat la începutul acestui an se referă la un alt domeniu de interes important în activitatea mea și anume, vasculitele sistemice. Articolul s-a intitulat *Current Perspectives in Giant Cell Arteritis: Can We Better Connect Pathogenesis and Treatment?*, articol care tratează această vasculită de vas mare din perspectivă patogenică și terapeutică.

Tot în primul capitol legat de parcursul științific sunt menționate granturile internaționale precum și elementele de recunoaștere ale calității științifice h-Index Web of Science de 16, peste 2000 de citări, activitatea editorială, de review, organizare de manifestări științifice, cărți și capitole de carte publicate.

Activitatea academică și realizările academice reprezintă cel de-al doilea capitol. Mi-am început activitatea didactică în anul 2002 ca preparator la Disciplina Medicină Internă, Clinica Medicină Internă și Reumatologie, a Spitalului “Sf. Maria”, Universitatea de Medicină

și Farmacie București, post obținut prin concurs (sesiunea ianuarie 2002). În perioada 2005–2013 am fost asistent universitar tot la Disciplina Medicină Internă, Clinica Medicină Internă și Reumatologie, a Spitalului “Sf. Maria” București. În octombrie 2013 am obținut prin concurs postul de șef de lucrări, Disciplina Medicină Internă și Reumatologie, Clinica Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul “Sf. Maria” București, poziție deținută până în octombrie 2015. Din 01.10.2015 și până în prezent dețin funcția de conferențiar universitar la Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, Disciplina Medicină Internă și Reumatologie, Clinica Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul “Sf. Maria” București, post obținut prin concurs în sesiunea din septembrie (conform deciziei UMF “Carol Davila” București nr. 24032/01.10.2015).

Până în momentul actual evoluția carierei mele profesionale se întinde pe o durată de peste douăzeci și trei de ani, de la momentul absolvirii Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila din București în anul 2000, după finalizarea celor 6 ani de studiu ai Facultății de Medicină și susținerea examenului de licență (media examenului de licență 9,85, diplomă seria S Nr.0015333). Mi-am început activitatea profesională propriu-zisă ca medic stagiar la Spitalul Clinic “Sfânta Maria” din București (01 ianuarie-31 decembrie 2001), unde am urmat 6 luni de stagiu de medicină internă, urmate de 6 luni de chirurgie generală. În noiembrie 2001 în urma susținerii concursului national de rezidențiat am devenit medic rezident de medicină internă, centrul de pregătire Spitalul Clinic Sfânta Maria din București. Evoluția a urmat etapele succesive ale dezvoltării profesionale medicale din România, astfel încât în anul 2007, în urma susținerii și promovării examenului de specialitate cu media generală de 9.77, am devenit **medic specialist medicină internă**. În anul 2012 am susținut examenul de promovare ca **medic primar medicină internă**, media obținută fiind de 9,88 (certificat serie P1 nr 005808, OMS 848/iunie 2018). Începând din anul 2009 am început în paralel pregătirea la cel de-al doilea rezidențiat, cu taxă, iar sesiunea din octombrie 2012 am susținut și promovat cu media generală 9,80 examenul pentru a obține titlul de **medic specialist reumatologie** (certificat serie S1 nr 017156, OMS 780 din 2013).

Ultima parte prezintă planul de evoluție și dezvoltare a carierei academice în care discut despre evoluția și dezvoltarea cunoașterii, modalitățile de îmbunătățire a carierei didactice, îmbunătățirea colaborării interdisciplinare pe mai multe planuri, dar și despre direcțiile de cercetare viitoare.

**"FROM PATHOGENIC MECHANISMS TO CLINICAL, PROGNOSTIC  
AND THERAPEUTIC ASPECTS IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC  
DISEASES"**

**ABSTRACT**

The habilitation thesis with the title "From pathogenic mechanisms to clinical, prognostic and therapeutic aspects in immune-mediated rheumatic diseases" has the role of broadly describing the scientific, academic and professional achievements that I had after I was conferred the title of "Doctor of Medicine".

According to the recommendations in force, the thesis is structured in four distinct parts, each with sub-chapters in which I discussed in turn the scientific achievements, the academic achievements, the professional course and finally I addressed the evolution and development plan of my academic career.

We have divided the scientific achievements into three distinct categories in relation to the title of the proposed thesis:

The first category is dedicated to the clinical aspects and the evaluation of negative prognostic factors in the main immune-mediated rheumatic diseases: Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis, scleroderma, all areas in which my scientific activity has materialized through articles published by the most or in prestigious magazines. This also includes my doctoral thesis, entitled "Evaluation of negative prognostic factors in the evolution of Sjögren's Syndrome", supported in 2010 and carried out under the direction of Mr. Univ. Prof. Victor Stoica. The title of Doctor of Medicine was conferred on me by order of the Ministry of Education and Research No. 5729 of 24.11.2010 Series H No. 0006178. The mentioned paper included 5 distinct studies that evaluated the clinical and paraclinical characteristics of the patient population, the factors that lead to delay in diagnosis, elements related to oxidative stress and cardiovascular risk, the role gene polymorphism of IL-6 as well as the role of regulatory T lymphocytes. My concerns related to this pathology continued even after finishing my doctoral studies, a fact that can be noted in several publications, many of them recent, that have this pathology at the center and refer especially in terms of clinical aspects (extraglandular, neurological manifestations, etc.). The scientific activity related to systemic lupus erythematosus was related to clinical aspects but also to the pathology associated with pregnancy, the collaboration with various international structures materializing in articles published in journals with an impact factor that varied between 4 and 25. Here it is also worth mentioning the article related to the role that ESR

evaluation has in the evaluation of the patient with SLE. Although part of the research related to scleroderma included the group of patients in the database of the Saint Mary's Clinical Hospital, including characterizations related to risk factors, the serum level of vitamin D, we had a large part of the scientific activity resulting from international collaborations, a part focused on skin damage from scleroderma and a significant part related to my work within EUSTAR. Also, the clinical evaluation part has also materialized in various case reports and literature reviews starting from rare cases (Takayasu's disease, vasculitis, hemochromatosis, Sheehan's syndrome, etc.). Active participation in the international network AIDA (Autoinflammatory Diseases Alliances) has resulted in the publication up to now of a number of eight articles together with the affiliated expert groups. The AIDA Network, as its name suggests, is an international community of leading experts dealing with autoinflammatory and inflammatory diseases.

The second category is dedicated to research in the understanding of the molecular mechanism of immune-mediated rheumatological diseases, here we should also mention the research during the doctoral studies with the evaluation of the role of regulatory T lymphocytes in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. The statistical analysis of the data showed that, in the case of patients with SS, the percentage of Tregs cells is significantly lower, while the expression level of the CD25 receptor is significantly higher on Tregs cells compared to the subjects of the control group. As we showed before, once activated T cells gradually express the CD25 receptor. Therefore, CD25 cannot be considered a marker of choice for Tregs cells. The research related to this aspect also continued postdoctoral within the project POSDRU/159/1.5/S/137390 "Doctoral and post-doctoral programs in support of research - Priority doctoral and postdoctoral research of the Romanian higher education (Doc-Postdoc)", co-financed project from the European Social Fund through the Sectoral Operational Program Human Resources Development 2007 - 2013. The study assumed the increase of the group of patients with Sjogren's syndrome and the control group and the extensive evaluation of the role of T reg lymphocytes. My participation as a member of the research team of the SSCHELP National Grant - NPII 41021/2007 - Genomics and proteomics research in the pathogenesis of Systemic Sclerosis in order to open new therapeutic perspectives is also included in the molecular research chapter, which was completed with a Peripheral publication blood lymphocytes analysis detects CD100/SEMA4D alteration in systemic sclerosis patients. Autoimmunity. 2011 Aug;44(5):427-36. doi: 10.3109/08916934.2010.541171. PMID: 2124433.

The third category is dedicated to the therapeutic approach in rheumatic inflammatory diseases. Starting from 2008, I participated as a member in Program 4/Partnerships in priority areas - Contract CNMP 42152/2008-2011, project director Prof. Dr. Andra Bălănescu, entitled "Development of innovative methods for researching mechanisms of action and early evaluation of the toxicity of immunosuppressive therapies in some autoimmune rheumatic diseases", which resulted in several research topics that were exposed in the thesis. The use of biologic agents in rheumatoid arthritis in immune-mediated rheumatologic diseases has necessitated long-term evaluation of the efficacy and safety of these therapies. Patient registries are frequently used to provide information from medical practice without the constraints of the restrictive criteria of clinical trials. The data from the Central and Eastern European registers were quite limited, especially before the publication of the results recorded in the Romanian Register of Rheumatic Diseases. The processing of the data included in the registry has been published in several articles in which I was the main author or co-author. The immunogenicity of biological treatments is an aspect that has deeply concerned me, materialized in numerous articles, posters as well as oral presentations at various national and international congresses.

Evaluation of the efficacy of low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis was analyzed in the GLORIA project. In this sense, I participated as Project Director from UMF Carol Davila in an international grant #63488 under the name of GLORIA, Glucocorticoid Low-dose Outcome in Rheumatoid Arthritis which was won within the European Union Horizon 2020 research and innovation program, under the topic "Personalizing Health and Care". The aim of the study was to compare the efficacy and safety of adding low-dose glucocorticoids to current treatment strategies in elderly patients (defined as over 65 years of age) with rheumatoid arthritis. The results, starting with the protocol, were published in several articles of which I was the author, among them two stand out in *Ann Rheum Dis*, the journal with an impact factor of over 20. One of the articles that I published at earlier this year concerns another important area of interest in my work, namely, systemic vasculitis. The article was titled *Current Perspectives in Giant Cell Arteritis: Can We Better Connect Pathogenesis and Treatment?*, which discusses this large vessel vasculitis from a pathogenic and therapeutic perspective.

Also in the first chapter related to the scientific course are mentioned the international grants as well as the recognition elements of the scientific quality h-Index Web of Science of 16, over 2000 citations, the editorial activity, review, organization of scientific events, books and book chapters published.

Academic activity and academic achievements represent the second chapter. I started my teaching activity in 2002 as a trainer at the Internal Medicine Discipline, Internal Medicine and Rheumatology Clinic, of the "St. Maria", University of Medicine and Pharmacy Bucharest, position obtained through competition (January 2002 session). Between 2005 and 2013, I was also a university assistant at the Internal Medicine Discipline, Internal Medicine and Rheumatology Clinic, of the "St. Maria" Bucharest. In October 2013, I obtained the position of head of works, Internal Medicine and Rheumatology Discipline, Internal Medicine and Rheumatology Clinic, "St. Maria" Bucharest, position held until October 2015. From 01.10.2015 until now I hold the position of university lecturer at "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Discipline of Internal Medicine and Rheumatology, Clinic of Internal Medicine and Rheumatology, Hospital "St. . Maria" Bucharest, position obtained through competition in the September session (according to the decision of UMF "Carol Davila" Bucharest no. 24032/01.10.2015).

Until now, the evolution of my professional career spans over twenty-three years, since graduating from the Carol Davila University of Medicine and Pharmacy in Bucharest in 2000, after completing 6 years of study at the Faculty of Medicine and taking the license exam (average of the license exam 9.85, diploma series S No. 0015333). I started my actual professional activity as an intern at the "Sfânta Maria" Clinical Hospital in Bucharest (January 1-December 31, 2001), where I followed 6 months of internal medicine internship, followed by 6 months of general surgery. In November 2001, after passing the national residency competition, I became a resident doctor of internal medicine, training center at the Sfânta Maria Clinical Hospital in Bucharest. The evolution followed the successive stages of medical professional development in Romania, so that in 2007, after taking and passing the specialty exam with a general average of 9.77, I became a specialist in internal medicine. In 2012, I took the promotion exam as a primary internal medicine doctor, the average obtained being 9.88 (certificate series P1 no 005808, OMS 848/June 2018). Starting from 2009, I started parallel preparation for the second residency, with a fee, and in the October 2012 session I took and passed the exam to obtain the title of rheumatology specialist doctor (certificate series S1 no. 017156), WHO 780 of 2013).

The last part presents the plan for the evolution and development of the academic career in which I discuss the evolution and development of knowledge, the ways to improve the teaching career, the improvement of interdisciplinary collaboration on several levels, but also about future research directions.