

---

**Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest**

**Doctoral School**

**Domain – Medicine**



# **HABILITATION THESIS**

CANDIDATE

**Lect. Daniel Octavian Costache MD, Ph.D., MBA**

Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

**2024**



**Carol Davila University of Medicine and Pharmacy**

**Doctoral School**

**Medicine**

**DERMATOLOGY**  
**Holistic Medicine – Going Beyond Skin**

Presented by

**Lect. Daniel Octavian Costache MD, Ph.D., MBA**

**2024**

---

---

## SUMMARY

The Habilitation Thesis entitled “Dermatology – Holistic Medicine – Going Beyond Skin” represents a synthesis of my career in academic, scientific, and professional fields after obtaining the Ph.D.

The Habilitation Thesis was written according to the recommendations of the National Council for Attestation of University Titles, Diplomas, and Certificates (CNATDCU) and the Regulation of the Council of Doctoral University Studies of the University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” from Bucharest on obtaining the habilitation attestation.

The first part of the habilitation thesis briefly describes my scientific achievements.

I started my research activities with my Ph.D. thesis with the title “The Study of Skin Microcirculation in Cutaneous Pathology”. At that time my thesis was the only one that studied that subject on a national level. In my Ph.D. thesis, an entire chapter is dedicated to the study of microcirculation in psoriatic plaques, trying to quantify the subclinical activity in apparently healthy skin. I raised concerns about a degree of inflammation incompletely understood and quantified at that time.

Psoriasis is a chronic inflammatory skin condition, proliferative, with genetic determinism. If it was initially considered a benign dermatological condition, now it is increasingly considered a systemic inflammatory condition rather than limited to the skin and joints. These extracutaneous disorders that have been linked to psoriasis include psoriatic arthritis, metabolic syndrome, obesity, cardiovascular disease, various malignancies, autoimmune diseases, chronic kidney disease, psychiatric disorders, smoking or alcohol abuse. Despite evidence supporting an increased prevalence of these risk factors among patients with psoriasis, data suggest that patients are under-screened and under-treated.

With the advent of biological therapies, the treatment of psoriasis has changed dramatically due to its high efficacy and safety, leading to greater persistence, greater patient satisfaction, and minimizing the impact of psoriatic disease.

All those determined my colleagues and me to deeply study psoriasis and the various particularities of this disease, and the last 15 years of study emerged in several articles published in national and internationally recognized journals: Costache DO, et al. *Skin inflammation modulation via TNF- $\alpha$ , IL-17, and IL-12 family inhibitors therapy and cancer control in patients with psoriasis*; Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(9): 5198, <https://doi.org/10.3390/ijms23095198>; Costache RS, Costache DO, et al. *The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Psoriasis*; Rom. J. Mil. Med. 2023, 126(3): 245-253, <https://doi.org/10.55453/rjmm.2023.126.3.2>; Costache DO, et al. *Skin Cancer Correlations in Psoriatic Patients*; Cancers, 2023, 15(09): 2451, <https://doi.org/10.3390/cancers15092451>; Costache DO, et al. *Intersecting Pathways: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis Duet – A Comprehensive Review*; Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(5): 2660, <https://doi.org/10.3390/ijms25052660>; Bucur S, Costache DO, et al. *Correlations between Etiopathogenic Factors and Persistence on Anti-IL-17 Therapies in Patients with Psoriasis Vulgaris*; Rom. J. Mil. Med. 2024, 127(4): 255-262, <https://doi.org/10.55453/rjmm.2024.127.4.1>.

---

In psoriasis, the interaction between cells of the innate immune system (macrophages, neutrophils), cells belonging to adaptive immunity (T and B cells), and resident cells (keratinocytes, melanocytes) support chronic inflammation.

All theoretical data are tightly linked with emerging new therapies. Because of the fast development of numerous biological therapeutic molecules, physicians are now facing a new dilemma, namely which molecules will deliver better results in a specific patient. That dilemma comes both from patients' particularities and also from drugs' different target points. As we are aware psoriasis involves both regulatory cytokines, such as IL-23, and effector cytokines, such as IL-17, my primary interest was in trying to define an algorithm for drug selection.

The COVID-19 pandemic offered an interesting study theme, as patients with generalized psoriasis vulgaris are included at an increased risk of developing the infection with Coronavirus because of the pathogenic mechanism of the disease. We performed a study on psoriasis patients under biological treatment who were diagnosed with COVID-19 infection. Despite the important number of COVID patients hospitalized during pandemics, only a relatively small number of psoriatic patients were included in the study; although patients with generalized psoriasis vulgaris on biologic immunosuppressive treatment fall within the high-risk category of the coronavirus infection, no hospital admission or higher death rates were observed. We observed that our patients with generalized psoriasis vulgaris on biologic immunosuppressive treatment and SARS-CoV-2 infection did not develop a more severe form of COVID-19 than the general population.

Various studies show that there is a correlation between psoriasis and neoplasia. Furthermore, modern biological therapies for psoriasis are known as immunomodulators and immune inhibitors. Concerns regarding the eventual implications of biological therapies have been raised in the last several years.

Assessing the baseline risk of skin cancer in psoriasis patients is difficult. Patients with severe forms of psoriasis have to take systemic immunosuppressive medication and/or phototherapy, which may in turn increase the risk of cancer.

Biologic therapy is increasingly used to treat severe forms of psoriasis. Although biological therapies target only the part of the immune system that is overacting, concerns about the possible risk of cancer are justified. The risk of NMSC and melanoma following the use of TNFi has been extensively studied among patients with rheumatoid arthritis and Crohn's disease, but less so among patients with psoriasis.

The systemic inflammatory syndrome concept is one of the foundations that stand at the basis of revolutionary modern and future therapies. It stands on the in-depth understanding of the delicate mechanisms that govern the collaboration between the systems and organs of the human body and the fine balance that ensures a reproach-free operation. The relatively recent discovery of the intricate and complex role of cytokines in the pathophysiology of various diseases (previously considered locally determined and manifested) shaped a new understanding and approach to so many diseases, psoriasis being only one of them.

The environment-inadequacy status is a concept that we propose, one that incorporates all the situations of the organism's response disorders (be they immune or hormonal or otherwise) in the face of imprecisely defined situations of the environment. As long as we do not know the specific (eventual) trigger factor of inflammation in different situations, we will probably make only minor steps in our understanding. Furthermore, our understanding will probably be based on experiments and pharmacologic breakthroughs. The correlation between these two concepts will likely shape the future of modern medicine, along with the gene-adjustment mechanisms.

---

Another subject of interest is hidradenitis suppurativa, a disease poorly understood and with limited therapeutic resources – Vişan MA, Costache DO, et al. *Hidradenitis Suppurativa: Detangling Phenotypes and Identifying Common Denominators*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2024; 38(1): 62-76, <https://doi.org/10.1111/jdv.19481>. Hidradenitis suppurativa (HS) is considered a chronic inflammatory skin disorder with a recurrent and debilitating trajectory. Currently, there is recognition that inflammation-related pathways are *primum movens* of follicular destruction and hyperkeratosis. The pathogenesis, albeit incompletely understood, is considered multifactorial, including gene mutations involved in autoinflammatory disorders, upregulation of cytokines, disruption to the microbial ecosystem, and amplification of manifestations through environmental and physiological factors.

Nomenclature is considered an important obstacle in HS research, as reflected by the lack of global agreement in lesion definition, which might contribute to the heterogeneity of current phenotypes. Efforts are made to enable simplified recognition of lesions and allow for more precise severity scoring, as clinical observation is fundamental for diagnosis. Finally, facilitating the process of documenting lesions using digitalizing could also ease phenotyping. One attempt is the Lesion Identification Scheme for Acne Inversa (LISAI), a self-assessment procedure for patients to diagnose their lesion types, with a large IRR for certain forms (fistulas and double-ended comedones). These measures, along with efforts to create global unified registries to facilitate the participation of patients and doctors in gaining homogenous information will help unify diagnostic measures and link lesions to disease burden, comorbidities, and treatment responses, integrating phenotypes and longitudinal information.

Specific medical benefits of cannabinoids have been unveiled even from ancient times, and the relatively recent discovery of the endocannabinoid system (ECS) has led to a target-based drug discovery approach as emerging research strives to expand the applications of cannabinoids for different diseases, and new cannabinoid molecules are developed to target specific receptors with various affinities – Scheau C, Costache DO, et al. *Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation*; *Molecules*, 2020, 25(3): 652, <https://doi.org/10.3390/molecules25030652>. The last decade has been marked by a large number of phase I and II studies aiming to introduce various cannabinoids as potential treatments in conditions such as Alzheimer's disease, tuberous sclerosis, epilepsy, glioma, schizophrenia, type 2 diabetes, anxiety disorder, multiple sclerosis, graft-versus-host disease, and many others. Their adjuvant or curative potential was also assessed in several neuropsychiatric disorders, but also in oncological and dermatological diseases. The antitumor effects of cannabinoids have been investigated in populational studies, with encouraging results in cancers with rising incidence and prevalence, such as skin melanoma, leukemia, thyroid, and liver cancers. New research into the anti-inflammatory properties of cannabinoids has shown mixed but overall positive results.

The concept of dermal neurogenic inflammation was further refined using capsaicin, a molecule that represented the groundstone of inflammation and pain pathogenesis research in the skin, and was subsequently promoted for also having anticarcinogenic and immunomodulatory roles – Popescu GDA, Costache DO, et al. *The effects of capsaicin on gastrointestinal cancers*; *Molecules*, 2021, 26(1): 94, <https://doi.org/10.3390/molecules26010094>; Dumitrache MD, Costache DO, et al. *Comparative effects of capsaicin in chronic obstructive pulmonary disease and asthma*; *Exp. Ther. Med.* 2021, 22(3): 917, <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10349>. Cannabinoids have proven effective as protective agents in neuro-inflammatory disorders, and their anti-inflammatory and immunomodulating effects have also proven beneficial in inflammatory skin disorders.

We tried to study the use of kaempferol against pathogens, namely protozoa, fungi, and

---

bacteria, describing the molecular mechanisms of action, where literature data is available – Periferakis A, Costache DO, et al. *Kaempferol: Antimicrobial Properties, Sources, Clinical, and Traditional Applications*. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(23): 15054. doi: 10.3390/ijms232315054. We explained the relative importance of the pathogens described to justify the importance of the studies on kaempferol as a novel basis for therapies and drug design.

Regarding the focus of our research, in light of the promising effects of kaempferol compounds in the field of clinical microbiology, it can be said with a degree of certainty that it represents a novel potential for drug design. We proposed, from a future research perspective, that these formulas should be tested, initially in vitro, to ascertain the relative efficacy of their components, and whether the kaempferol compounds of the ingredients can exert their actions on their own or in tandem with some of the other contained compounds.

Dermatology is a borderline medical specialty, comprising important components from surgical, medical, and imaging branches. Predominantly using direct inspection as a tool, recent decades have seen a flowering of techniques for imaging assessment of skin lesions. The study of cutaneous microcirculation was my Ph.D. topic, at that time being the only work on this subject in the country, a real first.

Since 2000, we have developed the first laboratory for the investigation of cutaneous microcirculation, which at that time was equipped with an air plethysmograph, an infrared plethysmograph, a LASER Doppler flowmeter, a capillaroscope, and last but not least, a skin ultrasound with a mechanical probe. The results of my work were communicated at numerous congresses, both national and international, and published in medical journals.

Cutaneous ultrasonography has very specific advantages: is a non-invasive, real-time dynamic examination that can be used regardless of patient age or pregnancy, allowing the simultaneous visualization of lesional tissue, perilesional tissue, and vascularization + neuronal infiltration – Nedelcu D, Costache DO, Nedelcu I. *Utilitatea ecografiei în diagnosticul tumorilor cutanate*. Aeronautical Medicine and Psychology Revue, 2003, 6, 4(25): 36-40, ISSN 1454-6205; Nedelcu D, Costache DO, Nedelcu I. *Aportul ultrasonografiei în diagnosticul tumorilor cutanate*. Revista de Medicină Militară, 2003, 106(1-2): 143-150, ISSN 1222-5126.

Systemic scleroderma is one of the best examples of vascular modification-inducing disease, mostly on arteries, both spastic and organic – Costache D, Costache R. *Systemic scleroderma - example of microvascular disease*; Aeronautical Medicine and Psychology Revue, 2011, 15, 1(54): 65-72, ISSN 1454-6205; Costache DO, Costache RS. *Capillaroscopia intravitală dinamică - metodă diagnostică*; Revista de Medicină Militară, 2006, 109(4): 293-304, ISSN 1222-5126. We proved that capillaroscopy is one of the best tools for observing scleroderma patients. Furthermore, based on capillaroscopic aspects, it is feasible to define the three stages of scleroderma, namely early, active, and late. The cornerstone of this classification is the five capillaroscopic patterns.

The second and third parts of my habilitation thesis described my academic and professional activities.

I started my dermatology residency at Central Emergency Military University Hospital in 2000 as a result of opportunities that changed my life, and I have been employed as a dermatologist at the same hospital ever since.

In 2002 I had the tremendous opportunity to study for 4 months acupuncture and traditional Chinese medicine in Guangzhou. It was a chance to understand a different way of medical thinking, to learn new professional skills, and to master new ways of seeing and understanding health, people,

---

and the universe.

Between 2007 and 2008 I was involved in 2 years Master's Program at Bucharest University of Economic Studies, Faculty of Management. I graduated in March 2008 with the title of Master in Healthcare Services Management.

In 2011 I finished the research for my Ph.D. thesis being interested in the evaluation of skin microcirculation, and modalities to better evaluate subclinical or post-therapeutic phases of different diseases.

I established the Military Hospital's Research Department in 2016 and assumed leadership of it in 2017. My main scientific interests were easy to maintain, as they derived from both priorities. However, I was able to collaborate closely on a variety of projects and keep close working relationships with colleagues from diverse disciplines while working in the Research Department. Starting in 2016 I was appointed as the representative of the Military Health system in the National Council of Romanian College of Physicians. From 2022 I am a member of the Dermatology Commission of the Romanian College of Physicians.

In 2022 I stepped up and decided to begin my academic career through competitions, as a Lecturer in the Colentina Clinical Hospital Dermatology Discipline. Starting from the academic year 2022-2023, the Discipline of Dermatology has recognized new developments with the opening of a new clinical base at the Central Military Hospital as a result of my position. Because of that, the Discipline of Dermatology gained access to the Military Hospital's research base as well as its teaching facilities. My academic career helps me develop as a teacher, physician, and person.

I published 15 articles as the principal author in Web of Science Core Collections ISI-indexed journals. I published 10 articles as a co-author in Web of Science Core Collections indexed journals. I published 24 articles in journals indexed in international databases as the principal author or co-author.

Since the beginning of my activity, I tried to manage both my clinical and scientific research and the result was also visible in 5 books that I co-authored.

My first involvement in a research project was during my student years, as coordinator of the medical healthcare and counseling module in the HIV Prevention National Program undertaken by the Romanian Association against AIDS, during 1993-1995, financed by USAID.

After graduating from university, my scientific research activity begins with my involvement in clinical trials, alongside my colleagues.

I was involved as a researcher in a project named "Study of dermatological disorders involved in the use of building materials and products", conducted by The Romanian Association of the Producers of Materials for Construction, project number 1807/ 04.09.2015.

Closer to my heart are the last two projects. One of them was focused on increasing the quality and level of professional training for the medical personnel from the National Defense, Public Order, and National Security System. Here I was the logistics coordinator for the Central Emergency Military University Hospital as a partner in the project for both physicians and nurses. It was mainly a teaching project, with outstanding results.

The ROCCAS II Bucharest Ilfov project was focused on prevention, early discovery, diagnosis, and early treatment for pre-neoplastic colorectal lesions. The Carol Davila Central Emergency Military University Hospital is the coordinator of the project and I was the manager of the project.

---

The recognition of the merits in scientific and professional activity also consists in the number of prizes and distinctions received through years of activity at national and international conferences.

Several of the articles published in Web of Science-indexed journals were awarded by UEFISCDI.

The impact of research activity is reflected by data from international databases. The impact of scientific activity is recognized by the Web of Science Core Collection with a Hirsch Index of 7, by Scopus with a Hirsch index of 5, and by Google Scholar metrics with a Hirsch Index of 9.

In the future, I consider it a priority to combine teaching activity with research activity and clinical activity, as these three indispensable pillars of professional excellence work together to create a successful professional identity. Medical professional development includes professional competence, professional identity, and good teaching skills. I tried to guide my future development plan after a deep look inside of personal aspirations, interests, strengths, values, priorities, current and desired roles, and program and department priorities.



---

## REZUMAT

Teza de abilitare intitulată "Dermatologie – Medicina holistică - Dincolo de piele" reprezintă o sinteză a carierei mele în domeniul academic, științific și profesional după obținerea doctoratului.

Teza de abilitare a fost redactată în conformitate cu recomandările Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și cu Regulamentul Consiliului Studiilor Universitare de Doctorat al Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București privind obținerea atestatului de abilitare.

În prima parte a tezei de abilitare sunt descrise pe scurt realizările mele științifice.

Mi-am început activitatea de cercetare cu teza de doctorat cu titlul "Studiul microcirculației cutanate în patologia cutanată". La acea vreme, teza mea era singura care studia acest subiect la nivel național. În teza mea de doctorat, un întreg capitol este dedicat studiului microcirculației în leziunile psoriazice, încercând să cuantific activitatea subclinică în pielea aparent sănătoasă. Mi-am exprimat îngrijorarea cu privire la un grad de inflamație incomplet înțeles și cuantificat la acel moment.

Psoriazisul este o afecțiune inflamatorie cronică a pielii, proliferativă, cu determinism genetic. Dacă inițial a fost considerat o afecțiune dermatologică benignă, în prezent este considerat din ce în ce mai mult o afecțiune inflamatorie sistemică, mai degrabă decât limitată la piele și articulații. Printre aceste afecțiuni extracutanate care au fost legate de psoriazis se numără artrita psoriazică, sindromul metabolic, obezitatea, bolile cardio-vasculare, diverse tumori maligne, bolile autoimune, bolile renale cronice, tulburările psihiatrice, fumatul sau abuzul de alcool. În ciuda dovezilor care susțin o prevalență crescută a acestor factori de risc în rândul pacienților cu psoriazis, datele sugerează că pacienții sunt insuficient depistați și insuficient tratați.

Odată cu apariția terapiilor biologice, tratamentul psoriazisului s-a schimbat radical datorită eficacității și siguranței ridicate, ceea ce a dus la o mai mare persistență, la o mai mare satisfacție a pacienților și la minimizarea impactului bolii psoriazice.

Toate acestea ne-au determinat, pe mine și pe colegii mei, să studiem în profunzime psoriazisul și diferitele particularități ale acestei boli, iar ultimii 15 ani de studiu s-au concretizat în mai multe articole publicate în reviste naționale și internaționale recunoscute: Costache DO, et al. *Skin inflammation modulation via TNF- $\alpha$ , IL-17, and IL-12 family inhibitors therapy and cancer control in patients with psoriasis*; Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(9): 5198, <https://doi.org/10.3390/ijms23095198>; Costache RS, Costache DO et al. *The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Psoriasis*; Rom. J. Mil. Med. 2023, 126(3): 245-253, <https://doi.org/10.55453/rjmm.2023.126.3.2>; Costache DO, et al. *Skin Cancer Correlations in Psoriatic Patients*; Cancers, 2023, 15(09): 2451, <https://doi.org/10.3390/cancers15092451>; Costache DO, et al. *Intersecting Pathways: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis Duet - A Comprehensive Review*; Int. J. Mol. Sci, 2024, 25(5): 2660, <https://doi.org/10.3390/ijms25052660>; Bucur S, Costache DO, et al. *Correlations between Etiopathogenic Factors and Persistence on Anti-IL-17 Therapies in Patients with Psoriasis Vulgaris*; Rom. J. Mil. Med. 2024, 127(4): 255-262, <https://doi.org/10.55453/rjmm.2024.127.4.1>.

---

În psoriazis, interacțiunea dintre celulele sistemului imunitar înăscut (macrofage, neutrofile), celulele aparținând imunității adaptative (celule T și B) și celulele rezidente (keratinocite, melanocite) susțin inflamația cronică.

Toate datele teoretice sunt strâns legate de noile terapii emergente. Din cauza dezvoltării rapide a numeroase molecule terapeutice biologice, medicii se confruntă acum cu o nouă dilemă, și anume care molecule vor da rezultate mai bune la un anumit pacient. Această dilemă provine atât din particularitățile pacienților, cât și din diferitele puncte țintă ale medicamentelor. Deoarece suntem conștienți că psoriazisul implică atât citokine reglatoare, cum ar fi IL-23, cât și citokine efectoare, cum ar fi IL-17, interesul meu principal a fost să încerc să definesc un algoritm de selecție a medicamentelor.

Pandemia COVID-19 a oferit o temă de studiu interesantă, deoarece pacienții cu psoriazis vulgar generalizat sunt incluși la un risc crescut de a dezvolta infecția cu Coronavirus din cauza mecanismului patogen al bolii. Am realizat un studiu pe pacienții cu psoriazis sub tratament biologic care au fost diagnosticați cu infecție cu COVID-19. În ciuda numărului important de pacienți cu COVID spitalizați în timpul pandemiilor, doar un număr relativ mic de pacienți psoriazici au fost incluși în studiu; deși pacienții cu psoriazis vulgar generalizat aflați sub tratament biologic imunosupresor se încadrează în categoria de risc ridicat al infecției cu Coronavirus, nu au fost observate internări în spital sau rate mai mari de deces. Am observat că pacienții noștri cu psoriazis vulgar generalizat sub tratament imunosupresor biologic și infecție cu SARS-CoV-2 nu au dezvoltat o formă mai severă de COVID-19 decât populația generală.

Diverse studii arată că există o corelație între psoriazis și neoplazie. În plus, terapiile biologice moderne pentru psoriazis sunt cunoscute sub numele de imunomodulatori și inhibitori imunitari. În ultimii ani au apărut îngrijorări cu privire la eventualele implicații ale terapiilor biologice.

Evaluarea riscului inițial de cancer de piele la pacienții cu psoriazis este dificilă. Pacienții cu forme severe de psoriazis trebuie să ia medicamente imunosupresoare sistemice și/sau fototerapie, ceea ce, la rândul lor, poate crește riscul de cancer.

Terapia biologică este din ce în ce mai mult utilizată pentru a trata formele severe de psoriazis. Deși terapiile biologice vizează doar partea sistemului imunitar care acționează în exces, îngrijorările legate de posibilul risc de cancer sunt justificate. Riscul de NMSC și de melanom în urma utilizării TNFi a fost studiat pe larg în rândul pacienților cu poliartrită reumatoidă și cu boala Crohn, dar mai puțin în rândul pacienților cu psoriazis.

Conceptul de sindrom inflamator sistemic este unul dintre fundamentele care stau la baza terapiilor revoluționare moderne și viitoare. Acesta se bazează pe înțelegerea profundă a mecanismelor delicate care guvernează colaborarea dintre sistemele și organele corpului uman și pe echilibrul fin care asigură o funcționare fără reproșuri. Descoperirea relativ recentă a rolului complicat și complex al citokinelor în fiziopatologia diferitelor boli (considerate anterior ca fiind determinate și manifestate la nivel local) a conturat o nouă înțelegere și abordare a atâtor boli, psoriazisul fiind doar una dintre ele.

Starea de inadecvare la mediu este un concept pe care îl propunem, un concept care încorporează toate situațiile de tulburări de răspuns ale organismului (fie ele imune, hormonale sau de altă natură) în fața unor situații imprecis definite de mediu. Atâta timp cât nu cunoaștem factorul declanșator specific (eventual) al inflamației în diferite situații, probabil că nu vom face decât pași mărunți în înțelegerea noastră. Mai mult, înțelegerea noastră se va baza probabil pe experimente și pe descoperiri farmacologice. Corelația dintre aceste două concepte va modela probabil viitorul medicinei moderne, împreună cu mecanismele de ajustare genetică.

---

Un alt subiect de interes este hidradenita supurativă, o boală slab înțeleasă și cu resurse terapeutice limitate - Vișan MA, Costache DO, et al. *Hidradenitis Suppurativa: Detangling Phenotypes and Identifying Common Denominators*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2024; 38(1): 62-76, <https://doi.org/10.1111/jdv.19481>. Hidradenita supurativă (HS) este considerată o afecțiune inflamatorie cronică a pielii cu o traiectorie recurentă și debilitantă. În prezent, se recunoaște că căile legate de inflamație sunt primum movens al distrugerii foliculare și al hiperkeratozei. Patogenia, deși incomplet înțeleasă, este considerată multifactorială, incluzând mutații genetice implicate în tulburările autoinflamatorii, suprareglarea citokinelor, perturbarea ecosistemului microbial și amplificarea manifestărilor prin factori de mediu și fiziologici.

Nomenclatura este considerată un obstacol important în cercetarea în domeniul SH, așa cum reiese din lipsa unui acord global în definirea leziunilor, ceea ce ar putea contribui la eterogenitatea fenotipurilor actuale.

Se depun eforturi pentru a permite o recunoaștere simplificată a leziunilor și pentru a permite o notare mai precisă a severității, deoarece observația clinică este fundamentală pentru diagnostic. În cele din urmă, facilitarea procesului de documentare a leziunilor cu ajutorul digitalizării ar putea facilita, de asemenea, fenotiparea. O tentativă este schema de identificare a leziunilor pentru acnee inversă (Lesion Identification Scheme for Acne Inversa - LISAI), o procedură de autoevaluare pentru ca pacienții să își diagnosticheze tipurile de leziuni, cu un IRR mare pentru anumite forme (fistule și comedoane cu două capete). Aceste măsuri, împreună cu eforturile de a crea registre globale unificate pentru a facilita participarea pacienților și a medicilor în vederea obținerii de informații omogene, vor contribui la unificarea măsurilor de diagnosticare și la corelarea leziunilor cu povara bolii, comorbiditățile și răspunsurile la tratament, integrând fenotipurile și informațiile longitudinale.

Beneficiile medicale specifice ale canabinoizilor au fost dezvăluite încă din cele mai vechi timpuri, iar descoperirea relativ recentă a sistemului endocannabinoid (ECS) a condus la o abordare de descoperire a medicamentelor bazată pe ținte, pe măsură ce cercetarea emergentă se străduiește să extindă aplicațiile canabinoizilor pentru diferite boli, iar noi molecule canabinoide sunt dezvoltate pentru a viza receptori specifici cu diferite afinități - Scheau C, Costache DO, et al. *Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation*; *Molecules*, 2020, 25(3): 652, <https://doi.org/10.3390/molecules25030652>. Ultimul deceniu a fost marcat de un număr mare de studii de fază I și II care vizează introducerea diferitelor canabinoide ca potențiale tratamente în afecțiuni precum boala Alzheimer, scleroza tuberoasă, epilepsia, gliomul, schizofrenia, diabetul de tip 2, tulburările de anxietate, scleroza multiplă, boala grefa contra gazdă și multe altele. Potențialul lor adjuvant sau curativ a fost, de asemenea, evaluat în mai multe afecțiuni neuropsihiatrice, dar și în boli oncologice și dermatologice. Efectele antitumorale ale canabinoizilor au fost investigate în studii populaționale, cu rezultate încurajatoare în cancere cu incidență și prevalență în creștere, cum ar fi melanomul cutanat, leucemia, cancerul tiroidian și cel hepatic. Noile cercetări privind proprietățile antiinflamatorii ale canabinoizilor au prezentat rezultate mixte, dar în general pozitive.

Conceptul de inflamație neurogenă dermică a fost rafinat în continuare cu ajutorul capsaicinei, o moleculă care a reprezentat piatra de temelie a cercetărilor privind inflamația și patogeneza durerii la nivelul pielii, și care a fost ulterior promovată pentru că are și roluri anticancerigene și imunomodulatoare - Popescu GDA, Costache DO, et al. *The effects of capsaicin on gastrointestinal cancers*; *Molecules*, 2021, 26(1): 94, <https://doi.org/10.3390/molecules26010094>; Dumitrache MD, Costache DO, et al. *Comparative effects of capsaicin in chronic obstructive pulmonary disease and asthma*; *Exp. Ther. Med.* 2021, 22(3):917, <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10349>. Canabinoizii s-au dovedit eficienți ca agenți protectori în tulburările neuroinflamatorii, iar efectele lor antiinflamatorii și imuno-modulatoare s-au dovedit benefice și în tulburările inflamatorii ale pielii.

---

Am încercat să studiem utilizarea kaempferolului împotriva agenților patogeni, și anume protozoare, ciuperci și bacterii, descriind mecanismele moleculare de acțiune, acolo unde sunt disponibile date din literatura de specialitate - Periferakis A, Costache DO, et al. *Kaempferol: Antimicrobial Properties, Sources, Clinical, and Traditional Applications*. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(23): 15054. doi: 10.3390/ijms23231315054. Am explicat importanța relativă a agenților patogeni descriși pentru a justifica importanța studiilor privind kaempferolul ca bază nouă pentru terapii și proiectarea de medicamente.

În ceea ce privește obiectivul cercetării noastre, având în vedere efectele promițătoare ale compușilor de kaempferol în domeniul microbiologiei clinice, se poate spune cu un grad de certitudine că reprezintă un potențial nou pentru proiectarea de medicamente.

Am propus, din perspectiva viitoarelor cercetări, ca aceste formule să fie testate, inițial in vitro, pentru a stabili eficacitatea relativă a componentelor lor și dacă compușii kaempferol din ingrediente își pot exercita acțiunile singuri sau în tandem cu unii dintre ceilalți compuși conținuți.

Dermatologia este o specialitate medicală de graniță, cuprinzând componente importante din ramurile chirurgicale, medicale și imagistice. Utilizând în mod predominant inspecția directă ca instrument, în ultimele decenii s-a înregistrat o înflorire a tehnicilor de evaluare imagistică a leziunilor cutanate.

Studiul microcirculației cutanate a fost tema mea de doctorat, fiind la acea vreme singura lucrare pe această temă din țară, o adevărată premieră.

Începând cu anul 2000, am dezvoltat primul laborator pentru investigarea microcirculației cutanate, care la acea vreme era echipat cu un pletismograf cu aer, un pletismograf cu infraroșu, un debitmetru LASER Doppler, un capilaroscop și, nu în ultimul rând, un ecograf cutanat cu o sondă mecanică.

Rezultatele muncii mele au fost comunicate la numeroase congrese, atât naționale cât și internaționale, și publicate în reviste medicale.

Ecografia cutanată are avantaje foarte specifice: este un examen dinamic non-invaziv, în timp real, care poate fi utilizat indiferent de vârsta pacientului sau de sarcină, permițând vizualizarea simultană a țesutului lezional, a țesutului perilesional și a vascularizației + infiltrație neuronală - Nedelcu D, Costache DO, Nedelcu I. *Utilitatea ecografiei în diagnosticul tumorilor cutanate*. Revista de Medicină și Psihologie Aeronautică, 2003, 6, 4(25): 36-40, ISSN 1454-6205; Nedelcu D, Costache DO, Nedelcu I. *Aportul ecografiei în diagnosticul tumorilor cutanate*. Revista de Medicină Militară, 2003, 106(1-2): 143-150, ISSN 1222-5126.

Sclerodermia sistemică este unul dintre cele mai bune exemple de boală care induce modificări vasculare, mai ales pe artere, atât spastice cât și organice - Costache D, Costache R. *Sclerodermia sistemică - exemplu de boală microvasculară*; Revista de Medicină și Psihologie Aeronautică, 2011, 15, 1(54): 65-72, ISSN 1454-6205; Costache DO, Costache RS. *Capilaroscopia intravitală dinamică - metodă diagnostică*; Revista de Medicină Militară, 2006, 109(4): 293-304, ISSN 1222-5126.

Am demonstrat că capilaroscopia este unul dintre cele mai bune instrumente de observare a pacienților cu sclerodermie. Mai mult, pe baza aspectelor capilaroscopice, este posibil să se definească cele trei stadii ale sclerodermiei, și anume precoce, activă și tardivă. Piatra de temelie a acestei clasificări este reprezentată de cele cinci modele capilaroscopice.

A doua și a treia parte a tezei mele de abilitare au descris activitățile mele academice și profesionale.

---

Mi-am început rezidențiatul în dermatologie la Spitalul Universitar Militar Central de Urgență în anul 2000, ca urmare a unor oportunități care mi-au schimbat viața, iar de atunci am fost angajat ca dermatolog la același spital.

În 2002 am avut ocazia extraordinară de a studia timp de 4 luni acupunctura și medicina tradițională chineză în Guangzhou.

A fost o șansă de a înțelege un mod diferit de gândire medicală, de a învăța noi competențe profesionale și de a stăpâni noi moduri de a vedea și de a înțelege sănătatea, oamenii și universul.

Între 2007 și 2008 am fost implicat în programul de masterat de 2 ani la Universitatea de Studii Economice din București, Facultatea de Management. Am absolvit în martie 2008 cu titlul de Master în Managementul Serviciilor de Sănătate.

În 2011 am finalizat cercetările pentru teza de doctorat fiind interesată de evaluarea microcirculației cutanate, precum și de modalitățile de evaluare mai bună a fazelor subclinice sau post-terapeutice ale diferitelor boli.

Am înființat Departamentul de Cercetare al Spitalului Militar în 2016 și am preluat conducerea acestuia în 2017.

Principalele mele interese științifice au fost ușor de menținut, deoarece derivau din ambele priorități. Cu toate acestea, am reușit să colaborez îndeaproape la o varietate de proiecte și să păstrez relații de lucru strânse cu colegi din diverse discipline în timp ce lucram în cadrul Departamentului de cercetare. Începând cu anul 2016 am fost desemnat ca reprezentant al sistemului sanitar militar în Consiliul Național al Colegiului Medicilor din România. Din 2022 sunt membru al Comisiei de Dermatologie a Colegiului Medicilor din România.

În 2022 am făcut un pas înainte și am decis să îmi încep cariera academică prin concursuri, ca lector în cadrul Disciplinei de Dermatologie a Spitalului Clinic Colentina. Începând cu anul universitar 2022-2023, Disciplina de Dermatologie a recunoscut noi dezvoltări prin deschiderea unei noi baze clinice la Spitalul Militar Central, ca urmare a poziției mele. Datorită acestui fapt, Disciplina de Dermatologie a obținut acces la baza de cercetare a Spitalului Militar, precum și la facilitățile de predare ale acestuia. Cariera mea academică mă ajută să mă dezvolt ca profesor, medic și persoană.

Am publicat 15 articole în calitate de autor principal în reviste indexate ISI în Web of Science Core Collections.

Am publicat 10 articole în calitate de coautor în reviste indexate Web of Science Core Collections. Am publicat 24 de articole în reviste indexate în baze de date internaționale în calitate de autor principal sau coautor.

Încă de la începutul activității mele, am încercat să gestionez atât cercetarea clinică, cât și cea științifică, iar rezultatul a fost vizibil și în 5 cărți la care sunt coautor.

Prima mea implicare într-un proiect de cercetare a fost în anii studenției, ca coordonator al modulului de asistență medicală și consiliere în cadrul Programului Național de Prevenire HIV derulat de Asociația Română de Luptă împotriva SIDA, în perioada 1993-1995, finanțat de USAID.

După absolvirea facultății, activitatea mea de cercetare științifică începe cu implicarea în studii clinice, alături de colegii mei.

M-am implicat în calitate de cercetător în cadrul unui proiect intitulat "Studiul afecțiunilor dermatologice implicate în utilizarea materialelor și produselor de construcții", realizat de Asociația Română a Producătorilor de Materiale de Construcții, proiect cu numărul 1807/04.09.2015.

---

Mai aproape de sufletul meu sunt ultimele două proiecte. Unul dintre ele a fost axat pe creșterea calității și nivelului de pregătire profesională a personalului medical din Sistemul Național de Apărare, Ordine Publică și Siguranță Națională. Aici am fost coordonator logistic pentru Spitalul Universitar de Urgență Militar Central de Urgență, ca partener în proiect, atât pentru medici, cât și pentru asistenți. A fost în principal un proiect didactic, cu rezultate remarcabile.

Proiectul ROCCAS II București Ilfov a fost axat pe prevenția, descoperirea precoce, diagnosticul și tratamentul precoce al leziunilor colorectale pre-neoplazice. Spitalul Universitar de Urgență Militar Central de Urgență Carol Davila este coordonatorul proiectului, iar eu am fost managerul proiectului.

Recunoașterea meritelor în activitatea științifică și profesională constă, de asemenea, în numărul de premii și distincții primite de-a lungul anilor de activitate la conferințe naționale și internaționale.

Mai multe dintre articolele publicate în reviste indexate Web of Science au fost premiate de UEFISCDI.

Impactul activității de cercetare este reflectat de datele din bazele de date internaționale. Impactul activității științifice este recunoscut de Web of Science Core Collection, cu un indice Hirsch de 7, de Scopus, cu un indice Hirsch de 5, și de metricile Google Scholar, cu un indice Hirsch de 9.

În viitor, consider că este o prioritate să combin activitatea didactică cu activitatea de cercetare și activitatea clinică, deoarece acești trei piloni indispensabili ai excelenței profesionale lucrează împreună pentru a crea o identitate profesională de succes. Dezvoltarea profesională medicală include competența profesională, identitatea profesională și bunele abilități de predare. Am încercat să îmi orientez planul de dezvoltare viitoare după o privire profundă în interiorul aspirațiilor personale, intereselor, punctelor forte, valorilor, priorităților, rolurilor actuale și dorite, precum și a priorităților programului și departamentului.