

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**Abordări integrative intra- și interdisciplinare ale inflamației și neoplaziei în
gastroenterologie: de la practica clinică la cercetare**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

CANDIDAT:

Șef Lucrări Bucurică Sândica Nicoleta

Universitatea De Medicină Și Farmacie Carol Davila București

2025

Teza de abilitare intitulată „*Abordări integrative intra- și interdisciplinare ale inflamației și neoplaziei în gastroenterologie: de la practica clinică la cercetare*” este structurată în 4 capitole mari care reflectă parcursul științific, academic, profesional medical și direcțiile de cercetare viitoare.

Prima secțiune, Traectoria științifică, sintetizează în 3 subcapitole activitatea de cercetare dedicată aprofundării mecanismelor inflamatorii și transformărilor neoplazice în bolile gastrointestinale. În cadrul studiilor doctorale, cercetarea s-a concentrat pe caracterizarea endomicroscopică a leziunilor colonice, având ca obiect atât aspectele inflamatorii, cât și cele neoplazice, și s-a concretizat prin susținerea tezei cu tema “Endomicroscopia confocală laser în diagnosticul leziunilor neoplazice de tract digestiv inferior”, în ianuarie 2015.

O contribuție originală a constat în extrapolarea clasificării Kudo a deschiderilor criptale la endomicroscopia confocală laser, permițând o vizualizare in vivo îmbunătățită a arhitecturii mucoasei și a modificărilor celulare. Acest aport a primit recunoaștere internațională, fiind prezentat ca expunere orală invitată la United European Gastroenterology Week în 2015 și nominalizată pentru National Scholar Award for Best Paper, reprezentând România. Profesorul Shin-ei Kudo, autorul clasificării utilizate ca bază pentru această extensie, a asistat la prezentare, iar ulterior am fost invitată la Showa University Northern Yokohama Hospital din Japonia, unde am efectuat în aprilie 2016, sub mentoratul profesorului Kudo. Această experiență a consolidat semnificativ expertiza în caracterizarea neoplaziilor colorectale și a leziunilor inflamatorii ale mucoasei.

Ulterior, cercetările s-au extins către expresii ale inflamației în aria complexă a gastroenterologiei și identificarea unor biomarkeri alternativi ca expresie a inflamației în bolile pancreatice. O contribuție originală a fost propunerea raportului feritină-hemoglobină ca marker prognostic în pancreatita acută. Acest parametru, sugerat anterior ca posibil indicator al severității bolilor acute, nu fusese studiat în contextul inflamației pancreatice. Rezultatele au demonstrat că atât raportul feritină-hemoglobină, s-au evidențiat ca un predictor independent pentru formele moderate-severe de pancreatită acută, evidențiind potențialul său ca biomarker util pentru stratificarea timpurie a riscului de evoluție către forme severe.

Direcția de cercetare a inclus și studii comparative privind mecanismele inflamatorii etiopatogenice specifice în pancreatita acută. Studiul „Hypertriglyceridemia-Induced and Alcohol-Induced Acute Pancreatitis-A Severity Comparative Study” a analizat diferențele dintre mecanismele citotoxice și inflamatorii în funcție de etiologie. Cercetarea a subliniat faptul că, deși pancreatita se manifestă ca o afecțiune inflamatorie cu răspunsuri sistemice, mecanismele implicate diferă în funcție de factorul etiologic. Pancreatita acută indusă de alcool și cea indusă de hipertrigliceridemie împărtășesc caracteristici comune, precum stresul oxidativ și afectarea celulelor acinare, dar prezintă și particularități distincte în răspunsul inflamator, care pot influența evoluția bolii și ratele de complicații.

În contextul explorării moleculelor implicate în inflamație, un alt studiu original a evaluat relațiile dintre metabolismul lipidic, statusul inflamator și nivelurile de vitamina D la pacienții spitalizați. Rezultatele au fost publicate în articolul „Exploring the Relationship between Lipid

Profile, Inflammatory State and 25-OH Vitamin D Serum Levels in Hospitalized Patients”. Lucrarea a adus în atenție o perspectivă tridimensională elaborată, relevând interacțiuni între dislipidemie, deficitul de vitamina D și inflamația sistemică. În timp ce studiile anterioare au examinat în principal asocieri individuale între aceste variabile, cercetarea a evidențiat interconectivitatea lor și a sugerat posibile direcții pentru intervenții terapeutice integrate. În privința procesului neoplazic, am concentrat asupra provocărilor legate de acuratețea diagnostică în neoplaziile pancreatice și pe indicatorii de calitate în diagnosticul cancerului colorectal.

Parcursul academic și profesional sunt prezentate în capitolele distincte și ilustrează parcursul meu medical și academic de peste două decenii formarea profesională, activitățile academice și realizările științifice. Am început studiile medicale în 1996 la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, absolvind în 2002 cu lucrarea de diplomă „pH-metria esofagiană la copil”, care a reflectat interesul timpuriu pentru gastroenterologie și diagnostic funcțional. În perioada 2003–2007, am urmat rezidențiatul în gastroenterologie la Spitalul Clinic Colentina, unde am acumulat experiență în managementul clinic al bolilor digestive, endoscopie diagnostică și terapeutică.

Am devenit medic specialist gastroenterolog în 2007 și medic primar în 2014, iar în 2015, am obținut titlul de doctor în științe medicale.

Perfecționarea profesională a inclus stagii internaționale: fellowship în endomicroscopie și endocitoscopie la Showa University Hospital, Yokohama (2016) sub îndrumarea Prof. Shin-ei Kudo, și training avansat în ecoendoscopie. Am urmat cursuri de perfecționare atât în manometrie și pH-metrie esofagiană, examinarea cu videocapsulă endoscopică, cât și pentru noi aplicații ale endomicroscopiei confocale laser și nutriției clinice, consolidând astfel o abordare integrativă în gastroenterologie. Certificările suplimentare în endoscopie terapeutică (2020) și ultrasonografie generală (2024), precum și Masterul în Nutriție Clinică și Comunitară (2022–2024), au extins competențele mele clinice.

Realizările mele profesionale sunt întărite de formarea extensivă și susținută, iar activitatea a fost recunoscută prin multiple burse și premii, cum ar fi Bursa Sevda Hassan – European Society for Organ Transplantation (2023), Premiul pentru cea mai bună prezentare orală – 20th Congress of the Balkan Military Medical Committee (2015), participarea la Young Clinicians Program – British Society of Gastroenterology (2009), Premiul I la a 33-a Săptămână a Uniunii Medicale Balcanice (2014) și Bourse de Formation et Perfectionnement de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (2007). Am fost implicată activ în echipele de cercetare a 2 proiecte, și în studii clinice în calitate de investigator principal și subinvestigator, contribuind la dezvoltarea unor direcții intradisciplinare în gastroenterologie, iar aceste colaborări au facilitat extinderea rețelelor academice naționale și internaționale.

Prin combinarea experienței clinice cu cercetarea și educația medicală, am contribuit la dezvoltarea unor abordări noi și multidisciplinare în gastroenterologie, susținând integrarea acestora în practica medicală curentă. Activitatea mea de cercetare după susținerea tezei de doctorat s-a concretizat prin publicarea a 17 articole în calitate de autor principal și 7 articole ca și

coautor, toate publicate în extenso în reviste cotate Thomson Scientific ISI Web of Knowledge cu factor de impact calculat de Thomson. De asemenea am fost autor și coautor în capitole de carte în edituri naționale și internaționale, și am avut activitate ca recenzor în reviste cotate ISI.

În prezent, indicii scientometrici relevă impactul activității mele științifice: indice Hirsch 6 (Web of Science Core Collection) cu 106 citări și h-index 10 (Google Scholar) cu 163 de citări.

Planurile de dezvoltare a cercetării viitoare propun integrarea datelor clinice, biochimice și imagistice pentru a dezvolta un model predictiv bazat pe biomarkeri, destinat evaluării severității și evoluției pancreatitei. Acest model ar putea facilita stratificarea timpurie a riscului și ar putea ghida strategii de management personalizat, contribuind astfel la îmbunătățirea îngrijirii pacienților. Mai mult, rezultatele acestui studiu ar putea oferi o înțelegere mai amplă a rolului metabolismului fierului în inflamație, deschizând noi direcții pentru aplicații translaționale dincolo de domeniul pancreatologiei. Printr-un design prospectiv și o metodologie riguroasă, studiul aspiră să genereze dovezi de înaltă calitate care să informeze atât practica clinică, cât și direcțiile viitoare de cercetare în managementul pancreatitei.

Ca parte a acestei investigații intradisciplinare, va fi explorat modul în care integritatea barierei intestinale și metabolizii microbieni modulează inflamația sistemică și progresia bolii în patologia pancreatică, având în vedere interesul deja demonstrat pentru implicarea microbiotei în bolile pancreatice. Având la dispoziție capabilitățile diagnostice avansate ale laboratorului, inclusiv manometria de înaltă rezoluție, monitorizarea pH-impedanță și testările respiratorii, există o oportunitate valoroasă de a dezvolta cercetări translaționale care să conecteze testarea funcției gastrointestinale cu modelele de boli sistemice și neurologice. În această direcție, investigațiile au fost deja inițiate în colaborare cu departamentul de neurologie și au primit aprobarea Comitetului de Etică local.

Viziunea pe termen lung este de a înființa o platformă de cercetare integrativă concentrată pe caracterizarea modificărilor funcționale gastrointestinale în bolile neurodegenerative și sistemice prin utilizarea testărilor funcționale avansate pentru detectarea precoce a alterărilor motilității și a căilor senzoriale. De asemenea, se urmărește investigarea compoziției microbiotei intestinale și a metabolizilor acesteia pentru identificarea semnelor microbiene și a metabolizilor corelați cu tulburările funcționale gastrointestinale și progresia bolilor neurodegenerative, cu accent pe mediatorii inflamatori. Pe baza acestor descoperiri, se vor dezvolta și testa intervenții țintite asupra microbiotei (modulații dietetice, probiotice, prebiotice) pentru a evalua potențialul acestora în ameliorarea simptomelor gastrointestinale și neurologice.

În concluzie, formarea mea profesională în centre de excelență din țară și străinătate, dublată de o activitate academică și de cercetare constantă, cu un accent deosebit pe inflamație și neoplazii, a consolidat nu doar competențele clinice și științifice, ci și capacitatea de a coordona echipe interdisciplinare și de a lucra eficient în colaborare cu diverse specialități. Experiența acumulată, implicarea în formarea tinerilor medici și orientarea către inovare reflectă o viziune academică actuală și o abordare integrativă a gastroenterologiei, cu impact pozitiv pe termen lung, atât în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, cât și în Spitalului Universitar de Urgență Militar „Dr. Carol Davila”.

SUMMARY

The habilitation thesis entitled “*Intra- and Interdisciplinary Integrative Approaches to Inflammation and Neoplasia in Gastroenterology: From Clinical Practice to Research*” is structured into four major chapters reflecting my scientific, academic, and medical professional trajectory, as well as future research directions.

The first section, *Scientific Trajectory*, synthesizes in three subchapters my research activity dedicated to exploring inflammatory mechanisms and neoplastic transformations in gastrointestinal diseases. During my doctoral studies, the research focused on the endomicroscopic characterization of colonic lesions, addressing both inflammatory and neoplastic aspects, and culminated in the defense of the thesis entitled “*Laser Confocal Endomicroscopy in the Diagnosis of Lower Digestive Tract Neoplastic Lesions*” in January 2015.

An original contribution consisted of extrapolating the Kudo crypt opening classification to confocal laser endomicroscopy, enabling enhanced in vivo visualization of mucosal architecture and cellular changes. This innovation received international recognition, being presented as an invited oral presentation at the United European Gastroenterology Week in 2015 and nominated for the National Scholar Award for Best Paper, representing Romania. Professor Shin-ei Kudo, the author of the classification used as the basis for this extension, attended the presentation. Subsequently, I was invited to Showa University Northern Yokohama Hospital in Japan, where I undertook a fellowship in April 2016 under Professor Kudo’s mentorship. This experience significantly consolidated my expertise in characterizing colorectal neoplasia and mucosal inflammatory lesions.

Following this, my research expanded toward investigating inflammatory expressions within the complex field of gastroenterology and identifying alternative biomarkers of inflammation in pancreatic diseases. An original contribution was the proposal of the ferritin-to-hemoglobin ratio as a prognostic marker in acute pancreatitis. This parameter, previously suggested as a potential indicator of acute illness severity, had not been studied in the context of pancreatic inflammation. Results demonstrated that both serum ferritin and the ferritin-to-hemoglobin ratio emerged as independent predictors for moderate-to-severe forms of acute pancreatitis, underscoring their potential as useful biomarkers for early risk stratification.

My research also included comparative studies of pathogenetic inflammatory mechanisms in acute pancreatitis, such as the study “*Hypertriglyceridemia-Induced and Alcohol-Induced Acute Pancreatitis—A Severity Comparative Study*”, which analyzed differences in cytotoxic and inflammatory mechanisms depending on etiology. This research highlighted that, although pancreatitis manifests as an inflammatory condition with systemic responses, the mechanisms involved differ based on the etiological factor. Alcohol-induced and hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis share common features, such as oxidative stress and acinar cell injury, but also display distinct characteristics in the inflammatory response, which may influence disease progression and complication rates.

In exploring molecules involved in inflammation, another original study evaluated the relationships between lipid metabolism, inflammatory status, and vitamin D levels in hospitalized patients. Results, published in the article *“Exploring the Relationship between Lipid Profile, Inflammatory State and 25-OH Vitamin D Serum Levels in Hospitalized Patients,”* highlighted a sophisticated three-dimensional perspective, revealing interactions between dyslipidemia, vitamin D deficiency, and systemic inflammation. While previous studies had mainly examined individual associations among these variables, this research emphasized their interconnectedness and suggested potential directions for integrated therapeutic interventions. Regarding neoplastic processes, I also focused on diagnostic accuracy challenges in pancreatic neoplasia and quality indicators in colorectal cancer diagnosis.

The academic and professional trajectory is presented in separate chapters, illustrating my over two-decade medical and academic career. I began my medical studies in 1996 at the “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy in Bucharest, graduating in 2002 with a diploma thesis entitled *“Esophageal pH-Metry in Children”*, which reflected my early interest in gastroenterology and functional diagnostics. Between 2003 and 2007, I completed my gastroenterology residency at Colentina Clinical Hospital, where I gained extensive experience in managing digestive diseases, diagnostic and therapeutic endoscopy, and multidisciplinary clinical teamwork.

I became a specialist in gastroenterology in 2007 and a consultant physician (Senior Specialist) in 2014. In 2015, I earned the title of Doctor of Medical Sciences. My professional development included international fellowships, such as training in endomicroscopy and endocytoscopy at Showa University Hospital, Yokohama, in 2016 under Professor Shin-ei Kudo’s mentorship, and advanced training in endoscopic ultrasound (EUS) in 2013. I also attended courses in esophageal manometry and pH-metry, video capsule endoscopy, novel applications of confocal laser endomicroscopy, and clinical nutrition, thereby consolidating an integrative approach to gastroenterology. Additional certifications in therapeutic endoscopy (2020) and general ultrasonography (2024), along with a Master’s degree in Clinical and Community Nutrition (2022–2024), further expanded my clinical competencies.

My professional achievements are reinforced by extensive and sustained training, with my work recognized through multiple scholarships and awards, such as the Sevda Hassan Scholarship from the European Society for Organ Transplantation (2023), Best Oral Presentation Award at the 20th Congress of the Balkan Military Medical Committee (2015), participation in the Young Clinicians Program of the British Society of Gastroenterology (2009), First Prize at the 33rd Week of the Balkan Medical Union (2014), and the *Bourse de Formation et Perfectionnement* of the French National Society of Gastroenterology (2007). I have been actively involved in research teams for two projects and in clinical studies as principal investigator and sub-investigator, contributing to the development of intradisciplinary directions in gastroenterology and facilitating the expansion of national and international academic networks.

By combining clinical experience with research and medical education, I have contributed to the development of multidisciplinary approaches in gastroenterology and supported their

integration into current medical practice. Since defending my doctoral thesis, my research activity has resulted in 17 publications as first author and 7 as co-author in Thomson Scientific ISI Web of Knowledge-indexed journals with calculated impact factors. I have also contributed as an author and co-author to book chapters published by national and international publishers and acted as a peer reviewer for ISI-indexed journals. Currently, my scientometric indices reflect the impact of my scientific activity, with a Hirsch index of 6 (Web of Science Core Collection) and 106 citations, and an h-index of 10 (Google Scholar) with 163 citations.

My future research plans propose integrating clinical, biochemical, and imaging data to develop a biomarker-based predictive model for assessing the severity and progression of acute pancreatitis. This model could facilitate early risk stratification and guide personalized management strategies, ultimately improving patient care. Furthermore, the findings of this study may contribute to a broader understanding of the role of iron metabolism in inflammatory diseases, opening new directions for translational applications beyond pancreatology. As part of this intradisciplinary investigation, I plan to explore how gut barrier integrity and microbial metabolites modulate systemic inflammation and disease progression in pancreatic pathology, building on my previously demonstrated interest in the microbiota involvement in pancreatic diseases. Given the advanced diagnostic capabilities of my laboratory, including high-resolution manometry, impedance-pH monitoring, and breath testing, there is a valuable opportunity to develop translational research bridging gastrointestinal function testing with systemic and neurological disease models. Investigations have already begun in collaboration with the neurology department and have received approval from the local Ethics Committee.

My long-term vision is to establish an integrative research platform focused on characterizing gastrointestinal functional changes in neurodegenerative and systemic diseases through advanced functional testing, investigating gut microbiota composition and metabolic outputs to identify microbial signatures and metabolites correlated with FGIDs and neurodegenerative disease progression, and exploring neuroimmune mechanisms underlying gut-brain axis dysfunction, with a focus on inflammatory mediators and microbial-derived neuroactive compounds. Based on these findings, I aim to develop and pilot microbiota-targeted interventions such as dietary modulation, probiotics, and prebiotics to evaluate their potential for mitigating gastrointestinal and neurological symptoms.

In conclusion, my professional training in centers of excellence in Romania and abroad, combined with sustained academic and research activity with a particular focus on inflammation and neoplasia, has not only strengthened my clinical and scientific competencies but also enhanced my ability to coordinate interdisciplinary teams and collaborate effectively across specialties. The accumulated experience, commitment to training young physicians, and orientation toward innovation reflect a mature academic vision and an integrative approach to gastroenterology, with a positive long-term impact on both the Carol Davila University of Medicine and Pharmacy and the “Dr. Carol Davila” University Emergency Military Hospital.