

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**MEDICINA RESPIRATORIE ȘI A SOMNULUI
ÎNTÂLNEȘTE ȘTIINȚA REȚELELOR: DE LA
FENOTIPARE LA PREDICȚIA SEVERITĂȚII,
COMORBIDITĂȚI ȘI MANAGEMENT PERSONALIZAT**

REZUMAT

Conf. Univ. dr. Mihăicuță Ștefan

**Timișoara
2022**

Teza de abilitare "**RESPIRATORY AND SLEEP MEDICINE MEET NETWORK SCIENCE: FROM PHENOTYPING TO SEVERITY PREDICTION, COMORBIDITIES AND PERSONALIZED MANAGEMENT**" (**MEDICINA RESPIRATORIE ȘI A SOMNULUI ÎNTÂLNESTE ȘTIINȚA REȚELOR: DE LA FENOTIPARE LA PREDICȚIA SEVERITĂȚII, COMORBIDITĂȚI ȘI MANAGEMENT PERSONALIZAT**) prezintă realizările științifice, academice, profesionale ale autorului în perioada post-doctorală 2008-2021, împreună cu direcțiile principale de cercetare și dezvoltare academică.

Lucrările publicate au adus contribuții în medicina somnului, astm, controlul fumatului. **Contribuțiile cele mai importante** sunt: un scor nou și o nouă aplicație de tip Network Science în medicina somnului cu un software pentru indicele de apnee – hipopnee și de predicție a severității; algoritm de tip clustering bazat pe știința rețelilor; evaluarea prin rețele complexe în combinație cu simptome, vârstă, gen și indice de masă corporală este cel mai bun indicator calitativ de răspuns la tratament; prima evaluare a strategiilor de diagnostic în SAS în Europa; o nouă analiză a unui grup de experți despre provocările și perspectivele în SAS; impactul SAS pe riscul cardioembolic la pacienții cu fibrilație atrială din ESADA, cea mai mare cohortă europeană de somnologie; primul studiu retrospectiv care descrie profilul pacienților cu SAS și comorbidități din Ungaria și România; prima analiză a indexului aterosclerotic al plasmei ca biomarker predictiv de boală cardiovasculară în Europa Centrală; folosirea de lungă durată a CPAP este asociată cu scăderea ponderală la cei cu SAS; pacienții cu SAS și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție mid-range reprezintă un grup nou cu risc crescut de boală cronică de rinichi, diabet zaharat, insuficiență tricuspidiană și aortică; patru predictorii pot identifica pacienții vârstnici cu astm necontrolat și facilita intervenții precoce; definirea fenotipurilor astmului și a mecanismelor asociate sunt esențiale în dezvoltarea noilor tratamente; strategiile de succes pentru aderența în astm trebuie să combine diferite intervenții (educația, consilierea, îngrijire adecvată, automonitorizare, recompensare); un grup multidisciplinar este necesar, împreună cu conceptul de sindrom multimorbid în boala căilor aeriene unificate; obezitatea asociată astmului face astmul mai sever, mai dificil de controlat, mai puțin responsiv la medicația standard de tip control; recunoașterea factorilor ocupaționali în astmul profesional, diagnostic precoce, evitarea expunerii, educarea și dezvoltarea de programe instituționale medicale de supraveghere; prima analiză care arată incertitudinile legate de folosirea terapiei biologice în astm la nivel mondial; un manifest care descrie dovezile legăturii dintre căile aeriene superioare (rinita, rinosinusita și polipoza nazala) și bolile de căi inferioare concomitente (astm, BPOC, bronșiectazii, fibroză chistică, SAS); programul de prevenție a fumatului, de tip

multimedia Web-based, este eficient în prevenirea inițierii fumatului în rândul adolescenților din grupuri etnice multiple; primul studiu care prezintă prevalența, corelații și tipare de utilizare a țigărilor electronice la elevii de liceu din centrul României.

Primul capitol prezintă **realizările științifice**. Primul subcapitol descrie motivațiile, liniile de cercetare, ariile multiple de cercetare în echipe, granturile și cele mai importante lucrări indexate ISI (articole ISI Web of Science, cărți și capitole în cărți, abstracte la congrese publicate în reviste ISI). Conform cu Web of Science Citation Report (Clarivate Analytics), autorul are H-index 8, cu 269 citări; baza de date Scopus citation listează un H-index de 9 bazat pe 394 citări, iar Google Scholar indică un H-index de 10 bazat pe 435 citări. Autorul are 51 de lucrări listate în PubMed.

În calitate de autor principal, sunt prezentate 14 articole ISI, cu un factor de impact de 1.8 - 11.6, și cu factor de impact cumulat de 52.882. În calitate de coautor, există 14 articole ISI cu factor de impact 0.83 - 12.83. În calitate de autor și coautor, sunt listate 78 lucrări prezentate la conferințe internaționale și publicate în jurnale ISI Web of Science cu impact factor 3.1 -16.5.

Autorul a fost director sau membru în 7 proiecte de cercetare finanțate prin granturi: 3 internaționale și 4 naționale. Cel mai mare dintre acestea este în derulare, în calitate de director național de la nivelul singurei universități din România: "Revolution of sleep diagnostics and personalized health care based on digital diagnostics and therapeutics with health data integration" - SLEEP REVOLUTION, ID 965417, din competiția europeană HORIZON 2020 (perioada de derulare martie 2021 – februarie 2025).

Următoarele subcapitole prezintă rezultate din cele trei arii de cercetare: medicina somnului, astmul bronșic, controlul fumatului.

Analiza cu ajutorul științei rețelelor poate contribui la screening și la o mai bună predicție a răspunsului la tratament în OSA. Sunt prezentate 4 subiecte cu contribuție semnificativă și cu noutăți care au fost publicate în jurnale cu factor de impact mare: un nou scor și o nouă aplicație a Network Science în medicina somnului cu un software pentru predicția indicelui de apnee – hipopnee; un nou algoritm de clusterizare care a descoperit fenotipuri specifice de gen; abordarea prin rețelele complexe în combinație cu simptomele, vârsta, genul și indicele de masă corporală reprezintă cel mai bun indicator de calitate al răspunsului terapeutic.

În calitate de membru al unui grup de experți ai European Respiratory Society și European Sleep Research Society, este coautor la aducerea la zi a standardelor de

proceduri din laboratoarele din Europa, la prima evaluare a standardelor de scorare a evenimentelor din somnografii și a unei noi analize a provocărilor și perspectivelor în apneea în somn.

Autorul este membru din 2019 în ESADA, cea mai mare bază de date europeană de medicina somnului, publicând împreună date noi despre impactul OSA asupra riscului cardiometabolic în fibrilația atrială (pe un lot cu cele mai multe somnografii din literatură) și date noi despre somnolența reziduală la pacienții tratați cu CPAP.

Împreună cu colegi de la Universitatea Semmelweis din Budapesta și de la Manchester University au fost publicate date noi: primul studiu care descrie profilul comorbidităților la pacienții cu OSA din Ungaria și România; primele date publicate care evaluează indicele aterosclerotic al plasmei ca biomarker predictiv al bolilor cardiovasculare în Centrul Europei; o aducere la zi a celor mai noi informații despre apneea în somn și astmul la adulți și copii publicat într-un jurnal cu mare factor de impact; date care arată că CPAP de lungă durată se asociază cu scăderea semnificativă în greutate; pacienții cu OSAS și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție mijlocie reprezintă un grup nou cu risc crescut de apariție a bolii cronice de rinichi, diabet zaharat, insuficiență tricuspidiană și aortică.

În legătură cu astmul bronșic, în echipa locală, dar și într-o cooperare internațională în rețeaua Inter Asthma, sunt prezentate rezultatele publicate în reviste cu factor de impact crescut. Aspectele noi și originale descrise: 4 noi predictorii pot identifica vârstnicii cu astm necontrolat cu posibile intervenții preventive; descrierea fenotipurilor și endotipurilor stă la baza noilor regimuri terapeutice; strategiile de succes care cresc aderența la tratament trebuie să combine diferite intervenții (educația, consilierea, îngrijire adaptată individual, auto-monitorizarea, bonificarea, recompensa); este nevoie de un grup multidisciplinar centrat pe pacient și pe conceptul multimorbid și boala căilor aeriene unite; astmul cu obezitatea asociată este mai sever, mai dificil de controlat, cu răspuns mai scăzut la terapia standard de control; nevoia de recunoaștere a triggerilor în astmul ocupațional, evitarea acestora la locul de muncă, educația și dezvoltarea de programe instituționale de supraveghere; prima analiză publicată care arată incertitudinile și lipsa de consistență în terapia biologică în astm la nivel mondial; un manifest care descrie dovezile legate de bolile căilor aeriene unificate (rinita, rinosinusita, polipoza nazală), și bolile concomitente ale căilor aeriene inferioare (astm, BPOC, bronșiectazia, fibroza chistică, SASO) cu scopul de a schimba viziunea.

Lucrările legate de renunțarea la fumat și cercetarea cu o echipă internațională au adus câteva noutăți: programele de prevenire a fumatului, prin web-multimedia pot fi instrumente eficiente de prevenire a inițierii fumatului în rândul adolescenților multietnici; este primul studiu care a raportat prevalența, corelațiile și modelele de utilizare a țigărilor electronice în rândul elevilor de liceu multietnici din centrul României.

Următoarele două capitole prezintă cele mai importante realizări academice și profesionale de la absolvirea Facultății de Medicină, specializarea Medicină Generală a „Institutului de Medicină Timișoara” în anul 1990 și până în prezent, precum și elemente de recunoaștere a activității profesionale, reflectate de citările în reviste științifice de impact, precum și activitatea de reviewer pentru reviste științifice din grupuri editoriale prestigioase și poziția de redactor academic invitat la reviste medicale.

Autor de capitole în 3 tratate internaționale, 18 monografii, ghiduri și cursuri, capitole în 16 cărți. Autorul a coordonat 38 de lucrări de licență pentru studenți de la secțiile română și engleză și 16 de masterat - Licență în Științe, Departamentul de Master, Prevenire și Reabilitare în boli cardio-pulmonare.

Investigator principal în peste 40 de studii clinice internaționale legate de astm, BPOC, pneumonie, bronșiectazie. Unele rezultate pot fi găsite în PubMed în lucrări publicate în New England Journal of Medicine în calitate de membru al Flame Investigators, Galathea Study Investigators, Terranova Study Investigators.

Poziție executivă la Societatea Europeană de Cercetare a Somnului pentru 3 mandate. Președinte al Secției Somnologie a Societății Române de Pneumologie.

Competențe (Atestate): 4 la nivel național, una la nivel european (Sleep Medicine Expert Somnologist din 2013). Recenzor pentru reviste de la edituri cunoscute și recunoscute: 52 de recenzii verificate în Web of Science.

Ultimul capitol prezintă proiectul de dezvoltare academică și științifică ce urmează a fi întreprins după obținerea calificării de abilitare. Există propuneri de dezvoltare a predării prin diversificarea temelor de licență, recomandarea cursurilor opționale și postuniversitare. Un al doilea plan este cel al propunerii de dezvoltare a cercetării, axat în principal pe OSA și BPOC.

OSA este în curs de cercetare în cadrul grantului Sleep Revolution, care a început în 2021 și va fi finalizat în 2024 într-o echipă multidisciplinară și multinațională de experți în medicina somnului, tehnologia datelor, învățarea automată de ultimă

generație și reprezentanți din industrie. Acesta propune o revoluție a diagnosticului somnului și a îngrijirii medicale personalizate bazate pe diagnosticare și terapie digitale cu integrarea datelor de sănătate cu crearea unei rețele integrate care se extinde în toată Europa, incluzând părțile interesate majore pentru a transforma medicina somnului în Europa, cu lideri de opinie în medicina somnului, ingineri de date, reprezentanții pacienților și cele două organizații de experți europene de top (Societatea Europeană de Cercetare și Societățile Europene de Cercetare a Somnului).

În următorii ani, voi lucra într-o echipă internațională (România este reprezentată de universitatea noastră și de Universitatea Politehnica din Timișoara) pentru standardizarea polisomnografiei auto-aplicate de ultimă generație, utilizând scorarea automată a somnului, care permite mai multe studii de somn la domiciliu, construirea unui chestionar european privind somnul care să integreze măsuri standardizate ale rezultatelor raportate de pacient și crearea unei baze de date în cloud pentru analize multicentrice și a unei platforme digitale care să permită integrarea sursei de date necesare pentru gestionarea completă a bolilor clinice din centrele de medicină a somnului din întreaga Europă.

Studiile pilot vor valida un nou PSG auto-aplicat, folosind o configurație simplă de trei nopți acasă, în loc de cea tradițională de o noapte în laborator sau acasă. Vom implementa metodologiile de învățare profundă (deep learning) de ultimă generație care au obținut deja rezultate remarcabile în stadializarea automată a somnului. Vom fi unul dintre cele 25 de centre clinice reprezentând 15 țări europene care vor efectua un amplu studiu clinic prospectiv standardizat pe 1000 de pacienți cu OSA tratați cu CPAP sau dispozitive de avansare mandibulară.

Pentru cercetarea BPOC dorim să construim un model complex de rețea pentru gruparea pacienților pentru a prezice traiectoria de evoluție a bolii pentru indivizii care au fost deja diagnosticați cu BPOC. Scopul constă în prezicerea exacerbărilor și emiterea de alerte atunci când semnalele fiziologice se degradează. Abordarea în rețea va oferi, sperăm, o identificare precisă a fenotipului pacientului. O primă lucrare (Fractional dynamics foster deep learning of COPD stage prediction) împreună cu o echipă de la University of Southern California condusă de profesorul Paul Bogdan este în curs de revizie la Science Advances.

Acest proiect ne va ajuta să dezvoltăm infrastructura de cercetare a universității noastre și va continua parteneriatele pentru realizarea experimentelor pe care le implică temele de cercetare propuse în această teză de abilitare.