

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



**INVESTIGAȚII CLINICE ȘI PARACLINICE ÎN MEDICINA
INTERNĂ ȚINTIND ÎN PARTICULAR PATOLOGIA
GASTROINTESTINALĂ**

REZUMAT

Conferențiar Universitar Banciu Christian Dragoș

Timișoara

2024

Teza de abilitare, intitulată „Investigații clinice și paraclinice în medicina internă ținând în particular patologia gastrointestinală”, prezintă parcursul meu academic din ultimii 21 de ani (2003-2024) în urma susținerii tezei mele de doctorat 28 iunie 2002 (OMS 3896/24.04.2003). Teza de abilitare este împărțită în 4 capitole principale. Primul capitol oferă o expunere succintă a realizărilor mele științifice, în timp ce al doilea și al treilea capitol prezintă realizările mele academice, respectiv activitatea profesională. Ultimul capitol descrie perspectivele mele academice și științifice. Realizările științifice prezentate au rezultat în urma studiilor efectuate și cercetării multidisciplinare întreprinse în domeniul științelor biomedicale, care cuprind patru direcții principale de cercetare descrise în 4 subcapitole.

Primul subcapitol prezintă investigații clinice în medicina internă, în primul rând în gastroenterologie, fiind abordate aspecte de co-morbiditate ale unor patologii specifice. În acest sens, a fost descrisă implicarea articulară în cazul bolilor inflamatorii intestinale, sindromul Crohn și colita ulcerativă, stabilindu-se cu exactitate procentul de pacienți care au dezvoltat ulterior complicații articulare precum și relația dintre severitatea bolii sistemice (tip, stadiu) și incidența unui anumit tip de afectare articulară. Au fost prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv multicentric realizat la nivel național al cărui scop a fost evaluarea siguranței, eficacității și complianței pacienților la tratament în cazul utilizării unor terapii inovative, inclusiv biologice. Studiul a arătat că medicația cu efect de inhibare TNF α este preferată în prezent ca primă linie în cazul pacienților care încep tratament biologic. Un aspect important este potențialul acestei medicații de a declanșa unele efecte adverse grave, inclusiv neurodegenerative, care pot restrange indicația lor la acei pacienți care nu prezintă antecedente familiale sau individuale neurologice. Un alt tratament eficient în colita ulcerativă este mesalazina; subcapitolul prezintă rezultatele studiului Momentum care a evaluat eficacitatea tratamentului de întreținere cu mesalazină la pacienții aflați în remisie completă sau parțială. Un alt tratament constă în administrarea acotiamidei cu efect antimuscarinic și anticolinesterazic; într-un studiu clinic de fază III a fost analizată siguranța administrării acesteia pe termen lung. Subcapitolul abordează și tratamentul hepatitei C cu Peg-Interferon și ribavirină, fiind studiată relația dintre profilul genetic al pacienților și efectele adverse dezvoltate în timpul tratamentului.

În sens invers, complicațiile gastrointestinale pot apărea ca urmare a unor patologii asociate; sunt descrise două astfel de cazuri, un caz de fistulă bronho-esofagiană și o tumoră metastatică de intestine subțire, ambele apărute ca și complicație a unor tumori pulmonare primare.

Al doilea subcapitol prezintă unele evaluări anatomice topografice și sistematice realizate în scopul evidențierii unor cazuri particulare care pot influența intervențiile chirurgicale și succesul acestora; de asemenea, astfel de studii prezintă importanță deosebită în domeniul didactic, pentru instruirea studenților și rezidenților. Subcapitolul prezintă vena portă hepatică, a cărei morfologie este esențială în recoltarea parenchimului hepatic în vederea operației de transplant, și arterele renale, ale căror variații anatomice pot afecta siguranța cateterizării sau introducerea de stent-uri, precum și intervențiile chirurgicale la acest nivel. Este prezentată și importanța unor proceduri de laborator, cum este plastinația, o tehnică anatomică ce utilizează diverse tipuri de silicon pentru a crea modele anatomice tridimensionale cu utilitate clinică și didactică.

Al treilea subcapitol descrie unele evenimente cardiovasculare în corelație cu patologii sistemice. Remodelarea ventriculului stâng este un indicator important pentru evenimentele adverse cardiace pe termen lung și scurt în urma unui infarct miocardic tratat prin intervenție coronară percutană primară; a fost evaluată valoarea predictivă a unor aberații ușoare ale indicelui de travaliu miocardic pentru remodelarea ventriculului stâng și embolism aortic miocardic la pacienții care au suferit un prim infarct de miocard, cu păstrarea fracției de ejeție ventriculară stângă în urma revascularizării miocardului prin intervenție coronară percutană. Infarctul de miocard, împreună cu diabetul și atacul vascular cerebral, sunt patologii corelate direct cu prezența sindromului metabolic care afectează aproximativ 25% din populația adultă a globului; au fost prezentate rezultatele unui studiu care arată o corelație direct între sindromul metabolic și afectarea funcției cardiace precum și dezvoltarea fibrozei și steatozei hepatice. Ateroscleroza este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare, care apare în multe cazuri de artrită psoriazică, patologie care poate fi considerată un factor de risc pentru procesul aterosclerotic; în plus, artrita psoriazică a fost corelată cu rezistența la insulină și disfuncția endotelială.

Al patrulea subcapitol tratează potențialul de tratament al unor patologii maligne utilizând probiotice; în acest sens, au fost studiate efectele antiproliferative in vitro ale

unor tulpini bacteriene probiotice (*Lactocaseibacillus plantarum*, *Clostridium butyricum*, *L. rhamnosus*) asupra unor linii celulare canceroase (colon, melanom, plaman) sau normale (keratinocyte umane). Probioticele au demonstrat o activitate anticanceroasă selectivă, cu o minimă afectare a celulelor normale și un potential iritativ foarte redus; aceste aspecte le recomandă ca alternativă de tratament în cazurile devenite rezistente la chimioterapia convențională sau care au dezvoltat efecte adverse grave, precum și ca terapie adjuvantă anticanceroasă.

Un ultim subcapitol abordează unele cercetări paraclinice multidisciplinare, realizate în colaborare cu alte colective de cercetare; sunt prezentate posibilitatea de optimizare ale profilului farmacologic al unor substanțe farmaceutice prin includerea în vectori hidrofilii precum și potențialul activ al unor fitocompuși, inclusiv în patologii gastrointestinale.

După finalizarea tezei de doctorat mi-am continuat activitatea de cercetare științifică care s-a concretizat în publicarea a 27 articole in extenso, dintre care 19 publicate în reviste indexate ISI cu factor de impact, 11 ca autor principal; dintre acestea, 8 articole au fost publicate în reviste din cuartila Q1(zona roșie) sau Q2 (zona galbenă) conform scorului de influență sau factorului de impact. Totalul factorului de impact ca prim autor este 34,844 iar factorul de impact cumulat ca autor principal este 56,452. Relevanța activității științifice este reflectată de indexul Hirsch: 7 (WOS), 7 (Scopus). Am participat ca și autor principal/co-autor la peste 300 rezumate științifice publicate cu ocazia unor manifestări științifice naționale/internaționale. Sunt coautor a 16 capitole/cărți de specialitate. Ca recunoaștere a valorii mele profesionale, am făcut parte din echipa de investigație a numeroase studii clinice la nivel național (9 studii post-marketing) și internațional (34 ca investigator principal, 2 ca și coordonator, 2 ca investigator secundar).

Al doilea capitol al tezei de abilitare este dedicat realizărilor mele academice. Mi-am început cariera academică în octombrie 1992 ca preparator la Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara, Facultatea de Medicină, Disciplina de Medicină Internă IV. În 1997 am promovat asistent universitar și apoi șef de lucrări, în 2003 la aceeași disciplină; în 2023 am ocupat prin concurs poziția de conferențiar universitar. În 2002 am susținut teza de doctorat cu titlul: “Aportul tehnicilor endoscopice moderne în etiologia, diagnosticul și terapia hemoragiilor digestive superioare”. În

această perioadă am susținut cursuri și stagii practice la seriile în limba română și engleză ale Facultății de Medicină Dentară și Colegiului de Asistență Medicală: Semiologie medical, Medicină internă; Noțiuni de bază în nursing; Principii teoretice și practice în nursing; am introdus unele cursuri opționale postuniversitare adresate rezidenților și medicilor specialiști. Am revizit și completat cursurile și stagiile de semiologie și medicină internă, fiind co-autor al unor materiale didactice destinate studenților și rezidenților. Am coordonat lucrările de diplomă a 13 studenți. În perioada 1995-2002 am făcut parte din echipa de supraveghere a examenelor de admitere și licență; în 2004 am fost membru în comisia de evaluare practică a examenului de licență al secției de Asistență Medicală Generală (AMG). Din 2023 am participat ca membru în comisiile de concurs pentru ocuparea unor poziții didactice și de cercetare în cadrul Facultății de Medicină a UMFVBT precum și în comisiile de evaluare pentru obținerea titlurilor de medic specialist sau primar în medicină internă. Am activat ca îndrumător de stagiu pentru rezidenții în medicină internă iar în 2022 am devenit coordonator de rezidențiat în aceeași specialitate. Sunt membru în numeroase societăți științifice (Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology, Romanian Society of Digestive Endoscopy, European Association for Gastroenterology and Endoscopy, European Association for the Study of the Liver, European Crohn's and Colitis Organisation, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology).

Capitolul III prezintă realizările mele profesionale începând cu absolvirea Facultății de Medicină din cadrul UMFVBT în anul 1992. În 1993 mi-am început specializarea în medicină internă, devenind specialist în 1996; în anul 2000 am finalizat specializarea în gastroenterologie. Am devenit medic primar în medicină internă în 2001 iar în gastroenterologie în 2008. În toată această perioadă am obținut numeroase competențe în ecografie generală, endoscopie terapeutică și diagnostică, managementul sănătății, enteroscopie spirală motorizată. Din 2018 ocup poziția de șef de secție Medicină Internă la Spitalul Clinic CFR Timișoara iar în 2023 am devenit șef al Clinicii universitare Medicină Internă IV a UMFVBT.

Capitolul patru este dedicat perspectivelor mele academice și științifice. Din punct de vedere academic, doresc să mă perfecționez în continuare în domeniul gastroenterologiei și medicinei interne, acționând simultan în trei direcții: didactic, clinic și

științific. Obiectivul principal constă în modernizarea continuă a cursurilor de medicină internă și editarea de materiale didactice în domeniu, cu abordarea în particular a aspectelor și aptitudinilor practice. Intenționez să lărgesc paleta de cursuri postuniversitare oferite rezidenților și să mențin un stil didactic centrat pe student și care integrează abordări interactive. În plus, odată cu obținerea atestatului de abilitare, doresc să coordonez studiile doctorale în domeniu.

În plan științific, doresc să continui direcțiile de cercetare abordate până în prezent dar și să abordez noi opțiuni în domeniul endoscopiei și ultrasonografiei gastrointestinale, endoscopiei metabolice și bariatrice, diagnosticul și tratamentul unor patologii severe (boala inflamatorie intestinală, hipertensiunea portală, ciroza hepatică). Intenționez să continui publicarea unor articole științifice în colaborare cu colegii din disciplină dar și din alte facultăți sau universități și să particip la implementarea și desfășurarea unor proiecte de cercetare naționale și internaționale. Un obiectiv important este înființarea și acreditarea unui centru de excelență în endoscopia digestivă diagnostică și terapeutică care să include toate aspectele acestei supraspecializări, inclusiv instruirea teoretică și practică a viitorilor endoscopiști. Doresc să contribui la crearea unor echipe interdisciplinare, în colaborare cu specialiști din universitatea noastră dar și din alte universități din țară sau din afară, pentru detecția precoce a cancerelor de tract digestiv, în principal colorectale și esofagiene, utilizând diverse tehnici și metode. În plus, colaborarea cu discipline preclinice (biochimie, morfopatologie, farmacologie clinică) ar putea conduce la identificarea unor noi markeri tumorali care ar putea fi utilizați în detectarea precoce ale modificărilor la nivel molecular produse de tumorile digestive, făcând astfel posibilă intervenția rapidă endoscopică sau chirurgicală.

Secțiunea finală a tezei de abilitare este dedicată referințelor care au servit drept fundament pentru elaborarea prezentei teze, împreună cu lista principalelor publicații științifice.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE DOMAIN**



**CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS
IN INTERNAL MEDICINE PARTICULARLY
FOCUSING ON GASTROINTESTINAL
PATHOLOGIES**

ABSTRACT

Conferențiar Universitar Banciu Christian Dragoș

Timișoara

2024

The habilitation thesis, entitled "Clinical and laboratory investigations in internal medicine particularly focusing on gastrointestinal pathologies", presents my academic path in the last 21 years (2003-2024) following the defense of my doctoral thesis in June 28, 2002 (MHO 3896/24.04.2003). The habilitation thesis is divided into 4 main chapters. The first chapter provides a brief account of my scientific achievements, while the second and third chapters present my academic achievements and professional activity, respectively. The last chapter describes my academic and scientific perspectives. The scientific achievements presented resulted from the studies carried out and the multidisciplinary research undertaken in the field of biomedical sciences, which include four main research directions described in 4 subchapters.

The first subchapter presents clinical investigations in internal medicine, primarily in gastroenterology, addressing aspects of co-morbidity of specific pathologies. In this respect, joint involvement in inflammatory bowel diseases, Crohn's syndrome and ulcerative colitis was described, establishing precisely the percentage of patients who subsequently developed joint complications as well as the relationship between the severity of systemic disease (type, stage) and the incidence of a certain type of joint involvement. The results of a multicenter retrospective study conducted at national level were presented, whose purpose was to evaluate the safety, efficacy and compliance of patients with treatment in case of using innovative therapies, including biologics. The study showed that TNF α -inhibiting medication is currently preferred as the first line in patients entering biologics. An important aspect is the potential of this medication to trigger some serious adverse effects, including neurodegenerative, which may restrict their indication to those patients who have no family or individual neurological history. Another effective treatment in ulcerative colitis is mesalazine; the subchapter presents the results of the Momentum study which evaluated the effectiveness of mesalazine maintenance therapy in patients in complete or partial remission. Another treatment consists of the administration of acotiamide with antimuscarinic and anticholinesterase effect; the long-term safety of the phase III clinical trial was investigated. The chapter also addresses the treatment of hepatitis C with Peg-Interferon and ribavirin, studying the relationship between the genetic profile of patients and adverse effects developed during treatment.

Conversely, gastrointestinal complications may occur as a result of associated pathologies; two such cases are described, a case of broncho-esophageal fistula and a metastatic tumor of the small intestine, both occurring as a complication of primary lung tumors.

The second subchapter presents some anatomical, topographic and systematic evaluations carried out in order to highlight particular cases that can influence surgical interventions and their success; also, such studies are of particular importance in the teaching field, for the training of students and residents. The subchapter presents the hepatic portal vein, whose morphology is essential in harvesting the liver parenchyma for transplantation operation, and renal arteries, whose anatomical variations may affect the safety of catheterization or the insertion of stents, as well as surgery at this level. The importance of laboratory procedures such as plastination, an anatomical technique that uses various types of silicone to create three-dimensional anatomical models with clinical and didactic utility, is also presented.

The third subchapter describes some cardiovascular events in correlation with systemic pathologies. Left ventricular remodeling is an important indicator for long- and short-term cardiac adverse events following a myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention; The predictive value of mild myocardial labor index aberrations for left ventricular remodeling and myocardial aortic embolism was evaluated in patients who suffered a first myocardial infarction, preserving the left ventricular ejection fraction following myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention. Myocardial infarction, together with diabetes and stroke, are pathologies directly correlated with the presence of metabolic syndrome affecting approximately 25% of the adult population worldwide; the results of a study showing a direct correlation between metabolic syndrome and impaired heart function as well as the development of liver fibrosis and steatosis were presented. Atherosclerosis is a risk factor for cardiovascular diseases, which occurs in many cases of psoriatic arthritis, pathology which can be considered a risk factor for the atherosclerotic process; in addition, psoriatic arthritis has been correlated with insulin resistance and endothelial dysfunction.

The fourth subchapter treats the treatment potential of some malignant pathologies using probiotics; in this respect, the in vitro antiproliferative effects of some probiotic

bacterial strains (*Lactocaseibacillus plantarum*, *Clostridium butyricum*, *L. rhamnosus*) on cancer cell lines (colon, melanoma, lung) or normal (human keratinocyte) were studied. Probiotics have demonstrated selective anticancer activity with minimal damage to normal cells and very little irritative potential; these aspects recommend them as an alternative treatment in cases that have become resistant to conventional chemotherapy or have developed serious adverse effects, as well as as adjuvant anticancer therapy.

A final subchapter addresses some multidisciplinary laboratory research, conducted in collaboration with other research groups; it shows the possibility of optimizing the pharmacological profile of some pharmaceutical substances by inclusion hydrophilic vectors as well as the active potential of some phytocompounds, including in gastrointestinal pathologies.

After completing my doctoral thesis, I continued my scientific research activity which resulted in the publication of 27 articles in extenso, of which 19 published in ISI indexed journals with impact factor, 11 as main author; of these, 8 articles were published in quartilla journals Q1 (red area) or Q2 (yellow zone) according to influence score or impact factor. The total impact factor as first author is 34,844 and the cumulative impact factor as main author is 56,452. The relevance of scientific activity is reflected in the Hirsch index: 7 (WOS), 7 (Scopus). I participated as main author / co-author in over 300 scientific abstracts published on the occasion of national/international scientific events. I am co-author of 16 specialized chapters/books. In recognition of my professional value, I have been part of the investigation team of numerous clinical trials at national (9 post-marketing studies) and international level (34 as principal investigator, 2 as coordinator, 2 as secondary investigator).

The second chapter of my habilitation thesis is dedicated to my academic achievements. I started my academic career in October 1992 as an assistant at the Victor Babeș University of Medicine and Pharmacy in Timisoara, Faculty of Medicine, Internal Medicine Discipline IV. In 1997 I was promoted to assistant professor and then lecturer, in 2003 in the same discipline; In 2023 I took the position of associate professor by competition. In 2002 I defended my doctoral thesis entitled: "The contribution of modern endoscopic procedures to the ethiology, diagnosis and therapy of upper gastrointestinal bleeding". During this period, I held courses and internships at the Romanian and English

series of the Faculty of Dental Medicine and the College of Nursing: Medical Semiology, Internal Medicine, Theoretic and practical principles in nursing, Basics of nursing; I have introduced some optional postgraduate courses for residents and specialist doctors. I reviewed and completed the courses and internships in semiology and internal medicine, being co-author of teaching materials for students and residents. I coordinated the diploma studies of 13 students. During 1995-2002 I was part of the team supervising the entrance and license exams; in 2004 I was a member of the practical evaluation committee of the bachelor's exam of the General Medical Assistance (GMA) section. Since 2023, I have participated as a member in the competition committees for teaching and research positions within the Faculty of Medicine of UMFVBT, as well as in the evaluation committees for obtaining the titles of specialist or primary physician in internal medicine. I worked as an internship supervisor for internal medicine residents and in 2022 I became a residency coordinator in the same specialty. I am a member of numerous scientific societies (Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology, Romanian Society of Digestive Endoscopy, European Association for Gastroenterology and Endoscopy (UEG), European Association for the Study of the Liver (EASL), European Crohn's's and Colitis Organisation (ECCO), European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology EFSUMB).

Chapter III presents my professional achievements since graduating from the Faculty of Medicine at UMFVBT in 1992. In 1993 I started my specialization in internal medicine, becoming a specialist in 1996; In 2000 I completed my specialization in gastroenterology. I became a primary care physician in internal medicine in 2001 and in gastroenterology in 2008. During this period, I obtained numerous skills in general ultrasound, therapeutic and diagnostic endoscopy, health management, motorized spiral enteroscopy. Since 2018 I hold the position of Head of Internal Medicine Department at CFR Timisoara Clinical Hospital and in 2023 I became Head of the IVth University Internal Medicine Clinic of UMFVBT.

Chapter four is devoted to my academic and scientific perspectives. From an academic point of view, I want to further improve myself in the field of gastroenterology and internal medicine, acting simultaneously in three directions: didactic, clinical and scientific. The main objective is to continuously modernize internal medicine courses and

edit teaching materials in the field, with a particular approach to practical aspects and skills. I intend to broaden the range of postgraduate courses offered to residents and maintain a student-centered teaching style that integrates interactive approaches. In addition, once I obtain the habilitation certificate, I want to coordinate doctoral studies in the field.

Scientifically, I want to continue the research directions approached so far, but also to approach new options in the field of endoscopy and gastrointestinal ultrasonography, metabolic and bariatric endoscopy, diagnosis and treatment of severe pathologies (inflammatory bowel disease, portal hypertension, liver cirrhosis). I intend to continue publishing scientific articles in collaboration with colleagues from the discipline, but also from other faculties or universities and to participate in the implementation and development of national and international research projects. An important objective is the establishment and accreditation of a center of excellence in diagnostic and therapeutic digestive endoscopy that includes all aspects of this overspecialization, including theoretical and practical training of future endoscopists. I want to contribute to the creation of interdisciplinary teams, in collaboration with specialists from our university but also from other universities in the country or abroad, for the early detection of digestive tract cancers, mainly colorectal and esophageal, using various techniques and methods. In addition, collaboration with preclinical disciplines (biochemistry, morphopathology, clinical pharmacology) could lead to the identification of new tumor markers that could be used in the early detection of changes at the molecular level produced by digestive tumors, thus making possible rapid endoscopic or surgical intervention.

The final section of the habilitation thesis is dedicated to the references that served as a foundation for the elaboration of this thesis, together with the list of the main scientific publications.