



**Universitatea *Transilvania* din Brașov**

# TEZĂ DE ABILITARE

## Rezumat

**Astmul la adult și la copil și co-morbidități –  
de la cercetare la practica clinică și la educația ce își atinge obiectivele**

**Domeniul: Medicină**

**Autor: Ioana Agache**

**Universitatea *Transilvania* din Brașov**

**Brașov, 2017**

Teza de abilitare "Astmul la adult și la copil și co-morbidități – de la cercetare la practica clinică și la educația ce își atinge obiectivele" este chintesența activității științifice și academice în ultimii 12 ani și include realizările majore științifice, profesionale și academice, cu obiectiv al activității de cercetare astmul la adult și la copil și co-morbidități.

Provocările în managementul astmului de la cercetarea fundamentală și clinică la activitățile educaționale și de asigurare a sprijinului și angajamentului social și politic sunt deopotrivă dificile și provocatoare. Le-am abordat cu entuziasm, tenacitate și dedicație, cu dorința de a dezvolta și implementa noi metode de analiză și a oferi soluții inovatoare care să țină pasul cu mediul științific, academic și medical în continua schimbare. Dezvoltarea mea științifică, profesională și academică în ultimii 12 ani reflectă implicarea profundă în direcțiile de management ale astmului detaliate mai jos, cu realizări remarcabile:

- a. **Programe de cercetare și dezvoltare bazate pe prevenție, mecanismele bolii și biomarkeri, abordare personalizată și descoperirea de noi tratamente curative pentru astm**
- b. **Managementul integrativ al pacientului astmatic** la nivel global incluzând ghiduri de noua generație aplicabile la toate nivelele și în toate țările, registre pentru astm, facilitarea accesului la diagnostic precoce și îngrijire de calitate, controlul mediului și al co-morbidităților, educația pacientului și a societății, utilizarea cost-eficientă a resurselor și modele de îngrijire centrate pe pacient
- c. **Recunoașterea astmului ca problemă majoră de sănătate** de către societate și factori de decizie politică, cu focus pe povara economică uriașă, afectarea calității vieții și impactul pe dezvoltarea copilului într-un adult sănătos valoros pentru societate
- d. **Parteneriat strategic între toate părțile implicate** (pacienți și familiile acestora, profesioniști în domeniul sanitar, profesori, factori de decizie politică, industria farmaceutică și de dispozitive medicale) rezultând într-o **abordare comunitară pentru a rezolva o problemă comunitară** așa cum este astmul

**Partea I** prezintă realizările științifice, profesionale și academice

**Activitatea de cercetare**, descrisă în **Capitolul 1**, s-a concentrat în principal pe:

1. descrierea și validarea fenotipurilor, endotipurilor și biomarkerilor;
2. tratamentul astmului ghidat de endotip și noi metode de abordare terapeutică cu potențial curativ;
3. controlul mediului (infecții, poluare), a stilului de viață (dieta, efort fizic regulat) și a co-morbidităților astmului (rinită alergică, obezitate, alergii alimentare);
4. prevenția și controlul astmului;
5. dezvoltarea și implementarea de noi modele de management cost-eficient al astmului.

Am publicat 58 articole, cu 2567 citări în ISI Web of Science și 8590 citări în Google Scholar. Am un h-index de 18 în ISI Web of Science și 20 în Google Scholar și i10-index de 32.

**Capitolul 1.1** detaliază contribuția personală în domeniul fenotipurilor și endotipurilor astmului. Definirea relației fenotip-endotip-biomarkeri a constituit o temă fundamentală de cercetare din 2009 reflectată prin publicarea a 12 articole cu 268 citări în reviste cu factor de impact semnificativ, conferințe, comunicări orale și postere susținute la manifestări internaționale prestigioase și de proiectul PN II pe care îl conduc ce va endotipa pacienții cu astm non-eozinofilic.

Prin cercetarea în acest domeniu am dezvoltat următoarele concepte-cheie:

1. Necesitatea de a lega mecanismele patogenetice fundamentale (endotip) cu fenotipul clinic al astmului (proprietățile vizibile)
2. Validitatea unui endotip trebuie demonstrată prin replicare longitudinală în populații diferite și prin evidențierea diferențelor revelatorii între indivizi; endotipul trebuie să reflecte biologia și evoluția naturală a bolii și să prevadă răspunsul la tratament; endotipul trebuie să fie ușor de aplicat în practica clinică curentă și să fie cost-eficient
3. Conceptul de endotip simplu versus complex, utilizând ca prototip pentru endotip complex astmul de tip 2. Pe baza intervențiilor țintite în astm sunt descrise 3 căi majore în astmul de tip 2 mediate de IL-5, de IL-4/IL-13 și de IgE
4. Conceptul de endotip variabil ca răspuns la factorii modulatori externi și interni
5. Efectul disociat al terapiei țintite în astm reprezentând variabilitatea de răspuns la același individ și între indivizi în funcție de parametrii măsurați
6. Abordarea în trepte pentru clasificarea astmului ce încorporează fenotiparea de precizie, încorporarea datelor longitudinale cum ar fi rata exacerbărilor și analiza fluctuației funcției pulmonare sau a NO în aerul expirat, bazat pe cercetarea originală a autoarei, împreună cu identificarea de noi mecanisme și biomarkeri corespondenți (clasificarea astmului bazată pe endotip) și translatarea biomarkerilor în teste de diagnostic specific pentru fiecare mecanism patogenetic
7. Au fost descrise ariile insuficient acoperite de cercetarea fundamentală și clinică cum ar fi astmul non tip 2 și compartimentul celulelor rezidente (unitatea trofică epitelio-mezenchimală – EMTU)
8. Tratamentul astmului ghidat de endotip a fost descris pentru astmul de tip 2, non-tip 2 (neutrofilic, influențat de microbiom și de EMTU) și pentru astmul asociat cu obezitatea
9. Legătura dintre clasificarea și managementul astmului ghidat de endotip și conceptul de medicină de precizie în astm
10. Importanța descrierii și validării de noi fenotipuri: epigenetice, neurofenotipuri, etc și de endotipuri evolutive ce se adresează inițierii și progresiei bolii, necesitate majoră pentru a aplica măsuri de prevenție și strategii ce modifică evoluția bolii ca parte a principiului celor 4P din medicina de precizie

**Capitolul 1.2** se concentrează pe cercetarea asupra biomarkerilor astmului. Fiind în strânsa legătura cu fenotipurile și endotipurile aceasta linie de cercetare a autoarei a completat realizările în descrierea fenotipurilor și endotipurilor bolii și a fost apreciată de către comunitatea științifică internațională prin articole înalt citate, invitații pentru lucrări de sinteză și conferințe și comunicări orale. În 2010 autoarea publică cercetarea de pionierat asupra valorii IL-17 seric ca biomarker pentru astmul sever, urmată de demonstrația recentă a valorii IL-5 și IL-13 serice ca cei mai buni marker predictivi ai eozinofiliei sanguine. În paralel sunt dezvoltate concepte-cheie cum ar fi legătura dintre biomarker și endotip (biomarkerul poate fi marker pentru endotip sau mecanism patogenetic fundamental al acestuia), validitatea (reproductibilitate, ușurința de mă-

surare și accesibilitatea) și relevanța (specificitatea pentru endotip și relația cu end-point-urile clinic relevante).

**Capitolul 1.3** trasează contribuția autoarei la dezvoltarea de noi terapii țintite în astm, cum ar fi quilizumab și imunoterapia specifică cu alergen (AIT). AIT are potențialul de a modifica mecanismele fundamentale ale bolii și are un efect clinic susținut. Autoarea a evaluat recent beneficiile AIT în câteva lucrări de sinteză și consensuri internaționale și este lidera grupului de lucru asupra imunoterapiei specifice cu alergen în astm ca parte a ghidurilor internaționale dezvoltate de Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI).

**Capitolul 1.4** descrie contribuția la implementarea principiilor medicinei de precizie în astm ca o continuare convingătoare a cercetării de pionierat în domeniul fenotipurilor, endotipurilor și biomarkerilor începută în 2009. Ca o recunoaștere a realizărilor în acest domeniu autoarea a fost invitată în 2 Paneluri de Experți prestigioase ce au reunit academiile științifice din domeniul astmului și bolilor alergice – EAACI, Societatea Europeană de Boli Respiratorii (ERS), Societatea Europeană de Rinologie și Academia Americană de Alergologie, Astm și Imunologie Clinică (AAAAI).

**Capitolul 1.5** cuprinde contribuțiile în domeniul co-morbidităților astmului. Fiind o co-morbiditate majoră a astmului rinita alergică a constituit un focus special de cercetare, de la autor al ghidului internațional ARIA, la cercetarea în domeniul epidemiologiei, factorilor de risc și noi tratamente pentru rinita alergică evaluate în studii internaționale multicelulare, la implementarea în viața reală și la dezvoltarea de noi modele de îngrijire. Ca secretar al Secțiunii de Astm a EAACI am inițiat și condus grupul de lucru ce a evaluat impactul stilului de viață asupra astmului, evaluare consolidată în documente de consens și luări de poziție bazate pe revizuirea sistematică a dovezilor publicate. Ca membră a Panelului de Experți ce a elaborat ghidul internațional EAACI de Alergie Alimentară și Anafilaxie am adus expertiza asupra astmului în legătura bi-direcțională cu alergia alimentară. Am condus grupul de lucru ce a elaborat recomandările pentru managementul anafilaxiei în comunitate și am fost membră în grupurile de lucru asupra epidemiologiei și prevenției alergiei alimentare. Ca membră a proiectului GA<sup>2</sup>LEN-DARE finanțat de Comunitatea Europeană am evaluat dovezile pentru rolul virusurilor și bacteriilor în exacerbarea astmatică.

**Capitolul 1.6** furnizează informații asupra contribuțiilor autoarei la dezvoltarea de noi planuri de management ale astmului și noi modele de îngrijire. Aceasta direcție de cercetare a fost abordată în capitolul “Cele mai bune intervenții pentru prevenția și controlul astmului” inclus în Global Atlas of Asthma, pentru care am fost editor șef și co-autor. Sunt detaliate cele 10 puncte cheie ce trebuie incluse într-un plan de management eficient al astmului.

Un diagnostic mai performant al astmului este o cerință esențială al unui plan de management eficient. Cercetarea pe care am condus-o asupra diagnosticului in vivo și in vitro al bolilor alergice și al astmului a condus la crearea și conducerea unui grup de lucru în cadrul EAACI ce e evaluat rolul și standardizarea testelor de provocare în astm și boli alergice și includerea ca autor în ghidurile EAACI de diagnostic molecular.

Un standard înalt calitativ de îngrijire al astmului și bolilor alergice în rețeaua de asistență primară are o influență majoră asupra prevenției și controlului bolii, calității vieții și satisfacției pacientului. Nivelul de cunoaștere asupra astmului și bolilor alergice și accesibilitatea la control regulat sunt esențiale. Am condus grupul de lucru EAACI asupra managementului astmului și bolilor alergice în rețeaua de asistență primară ce a avut ca scop dezvoltarea și implementarea de protocoale de îngrijire înalt calitative pentru medicii de medicina de familie și generaliști ca parte integrate a planului de management al astmului și al bolilor alergice.

Prioritatea anodină acordată astmului de către programele de sănătate publică datorită întâietății acordate altor boli și lipsei de cunoaștere a bolii de către societate și de către factorii de decizie politică este o barieră apreciabilă în implementarea eficientă a planurilor de management ale astmului. Două articole recent publicate reflectă activitatea autoarei în augmentarea percepției publice asupra importanței astmului și bolilor alergice ca procedură care facilitează acordarea de resurse pentru cercetarea și pentru managementul eficient al acestor boli.

**Capitolul 2** redă dezvoltarea profesională a autoarei. O scurtă prezentare a carierei profesionale este înfățișată în **capitolul 2.1** de la absolvirea facultății și teza de doctorat Magna cum laudae la o carieră de cercetare de succes (58 articole cu 2567 citari în ISI Web of Science și 8590 citări în Google Scholar, h-index 18 în ISI Web of Science, respectiv 20 în Google Scholar și i10-index 32), membră în Paneluri de Experți pentru ghiduri și documente de consens internațional, redactor și co-autor de cărți și atlase, referent înalt apreciat și editor asociat pentru reviste cu factor de impact semnificativ, Vice-Președinte și Președinte-Ales al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI). Țelul principal al carierei mele a fost dezvoltarea unei combinații unice de calități, de la un medic caritabil și bun dascăl la un cercetător științific de top. Contribuția științifică a tezei de doctorat este trasată în **capitolul 2.2** împreună cu aportul în programe de cercetare naționale și internaționale ca suport și apoi continuare a cercetării doctorale. Sunt prezentate în detaliu cu obiective și rezultate programul național PN-II-RU-TE-2014-4-2303 – Endotipurile astmului non-eozinofilic al cărui conducător sunt și participarea în proiectele finanțate de Uniunea Europeană, COST (COST BM 1201: Early Origins of Chronic Lung Disease) și programul GA2LEN - DARE (Diary Card Piloting and Validation). Autoarea a fost invitată ca expert în proiectul EARIP (European Asthma Research and Innovation Partnership) și este membră a consorțiului AIRWAYS ICPs. **Capitolul 2.3** detaliază dezvoltarea profesională și aprecierea la nivel național și internațional cu descrierea realizărilor ca membră în comitetele directoare și editoriale ce au dezvoltat ghiduri și declarații de consens internațional, activitatea editorială și de referent, calitatea de autor de cărți și monografii și de lector la manifestări internaționale prestigioase. Calitățile de conducere și manageriale sunt discutate în **capitolul 2.4**.

**Capitolul 3** prezintă dezvoltarea academică din 1996 până în prezent, de la Preparator Universitar la Universitatea Transilvania din Brașov la Conferențiar Universitar. În timpul carierei academice ținta a fost implicarea activă a studenților în procesul de învățare și motivarea pentru deprinderea de calitate de raționament decizional, în paralel cu promovarea experienței de învățare cu însușirea temeinică a noțiunilor predate. Am implementat o nouă metodă de predare bazată pe învățământ interactiv ce încorporează mai multe obiective simultan. O altă abordare inovativă a fost conceptul de cercetare științifică creativă cu scopul de a stimula percepția studenților asupra succesului academic. Studenții au fost încurajați să abordeze un comportament pliat pe obiectiv, cu respectarea rigurozității și consistenței în demersul științific, cu aderență la principiile de etică în cercetare. Caracterul proactiv, simțul responsabilității, perspicacitatea și disciplina au fost reiterate ca principii fundamentale ale cercetării științifice creative. Am asigurat un mediu propice activității de cercetare de înalta calitate pentru a dezvolta punctele forte în cercetare ale studentului odată cu pregătirea lucrării de diplomă ca deschizător de oportunități pentru carieră.

**Partea a II-a** elaborează asupra evoluției viitoare și a planurilor de dezvoltare ulterioare a carierei științifice, profesionale și academice.

Realizările în carieră în ultima decadă mă poziționează favorabil în translatarea inovațiilor științifice de la cercetarea fundamentală la practica clinică oferind în paralel un program de instrucție și educație în cercetarea medicală de înalt nivel.

Pornind de la rezultatele proiectului PN-II-RU-TE-2014-4-2303 Endotipurile Astmului Non-eozinofilic (ENDANA) planurile viitoare de endotipare ale astmului non-eozinofilic vizează valida-



rea subendotipurilor prin intervenție terapeutică țintită și evaluare longitudinală a entităților descrise. Aceeași abordare este plănuită și pentru subendotipurile astmului de tip 2 folosind abordarea imparțială oferită de analiza topologică a datelor, analiza Bayeziană a rețelei generate și evaluarea longitudinală. Extinderea ariei de cercetare către endotipurile astmului pediatric este de asemenea anticipată. Beneficiul așteptat este translatarea cercetării fundamentale a endotipurilor în practica clinică curentă cu protocoale de decizie clinică ce permit selectarea pacientului ce răspunde cel mai bine la o intervenție țintită și cu predicția exactă a evoluției bolii pentru fiecare individ.

În paralel activitatea de cercetare va include biomarkeri și endotipuri pentru imunoterapia specifică cu alergen, elaborarea și implementarea de ghiduri și documente de consens internațional, programul Mobile Health/Allergy 2.0 și 3.0 și dezvoltarea de protocoale de intervenție educațională a comunității pentru managementul astmului.

Avem o datorie morală de a promova standarde înalte pentru educația medicală în facultate și ulterior. Voi continua să ofer studenților și profesioniștilor din domeniul sanitar instruire bazată pe obiective care să reflecte dinamica modificărilor în practica medicală, în nevoile pacienților și în sistemul de sănătate precum și modificările în perspectivele generale ale societății asupra modului în care profesioniștii în domeniul sanitar își exercită meseria.

În calitate de clinician, cercetător și profesor voi continua să dezvolt un portofoliu variat de competențe care să cuprindă informații clinice de ultimă ora, comunicarea eficientă a rezultatelor cercetării, contextul multidisciplinar al îngrijirii pacientului, principiile de etică, calitățile de comunicare, management și comportamentale, lucrul în echipa, tehnologia informației, criteriile de audit, etc, cu scopul de a asigura rezultate mai bune și creșterea nivelului de satisfacție al pacienților, studenților și colegilor.

În lunie 2017 voi deveni Președinte al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică cu un mandat de 2 ani. În paralel cu recunoașterea internațională intenționez să promovez cooperarea dintre societățile internaționale și naționale ca eșafod pentru adaptarea locală și implementarea ghidurilor și a rezultatelor cercetării de top, a practicilor cele mai competitive de îngrijire a pacienților, a politicilor de sănătate eficiente și a acțiunilor de conștientizare a astmului ca problemă majoră de sănătate.

În următorii 4 ani este planificată dezvoltarea unui nou portofoliu educațional pentru student și tinerii profesioniști în domeniul sanitar ce facilitează deopotrivă dezvoltarea profesională și a carierei ce îmbină practica clinică cu cercetarea. Voi introduce în practica academică conceptul de educație ce își atinge obiectivele bazat pe experiența directă din practică și beneficiul social. Vor fi dezvoltate noi metode de predare ce facilitează învățământul interactiv cum ar fi tutoriale pentru studenții la master și la școală doctorală, programe de învățare multidisciplinară, brainstorming interactiv, buzz-sessions, Think-Pair share, incident process etc. Fiind certificată pentru instruirea didactică în limba engleză voi susține crearea de programe de studii în limba engleză pentru studenții străini în cadrul Facultății de Medicină Brașov.

Întemeierea sentimentului de apartenență la comunitate a studenților și profesorilor cu augmentarea participării în procesul de modelare al mediului academic și al promovării culturii organizaționale constituie de asemenea o prioritate.

Atât coordonarea de lucrări de doctorat cât și obținerea titlului de profesor universitar sunt luate în considerare pentru a progresa în activitatea academică în următorii 2 ani. Prin coordonarea de teze de doctorat voi sprijini activitatea de cercetare a tinerilor doctori și mediatizarea rezultatelor cercetării doctorale în mediul științific național și internațional. Cercetătorii debutanți vor fi sprijiniți în activitatea de pregătire a tezei doctorale prin proiecte de cooperare dezvoltate împreună cu colegii de la discipline înrudite.