

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

TEZĂ DE ABILITARE

- REZUMAT -

„GLAUCOMUL – NOI ABORDĂRI FIZIOPATOLOGICE ȘI TERAPEUTICE ”

CANDIDAT:

**CONF. DR. ALINA POPA-CHERECHEANU
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

2019

Teza de abilitare cu titlul „*Glaucomul – noi abordări fiziopatologice și terapeutice*”, redactată și structurată conform criteriilor orientative emise de CNATDCU, prezintă în mod documentat realizările mele profesionale referitoare la activitatea didactică, dar și la contribuțiile științifice ce mi-au marcat cariera după susținerea tezei de doctorat în martie 2007.

Glaucomul este o boală oculară extrem de răspândită și este una din cauzele majore de orbire la nivel mondial. Mecanismele fiziopatologice ale bolii sunt puțin cunoscute. Boala se caracterizează printr-o pierdere progresivă a celulelor ganglionare retiniene și a axonilor acestora, precum și prin modificări morfologice în capul nervului optic care conduc la modificări caracteristice ale câmpului vizual. În general, boala este împărțită în glaucom cu unghi deschis și glaucom cu unghi închis, în care creșterea presiunii intraoculare este rezultatul îngustării spațiului dintre iris și zona de evacuare a umorii apoase. Glaucomul cu unghi deschis poate fi fie primar sau secundar, în cel de-al doilea existând o cauză identificabilă a creșterii presiunii intraoculare. Acest lucru poate fi secundar sindromului pseudoexfoliativ (care se caracterizează prin depunerea de material fibrilar în rețeaua trabeculară) în glaucomul pseudoexfoliativ, în glaucomul pigmentar (unde depunerile de pigment de pe fața posterioară a irisului blochează evacuarea umorii apoase) sau în glaucomul neovascular în care creșterea presiunii intraoculare este rezultatul apariției neovascularizației la nivelul unghiului camerular.

Deși presiunea intraoculară crescută a fost identificată drept factorul de risc major modificabil în toate subtipurile de boală glaucomatoasă, mulți pacienți continuă să progreseze în ciuda tratamentului. Există mai multe subforme ale glaucomului. Ca atare, există o nevoie semnificativă de o înțelegere mai profundă a factorilor care sunt implicați în patogeneza glaucomului. Factorii vascolari au fost menționați în apariția glaucomului, dar rolul lor este încă neclar. Ca parte a prezentei teze de abilitare m-am concentrat asupra mecanismelor de reglare a fluxului sanguin ocular în timpul schimbărilor survenite la nivelul presiunii oculare de perfuzie (fenomen numit autoreglare). De-a lungul timpului s-au efectuat mai multe studii care au avut drept scop investigarea reglării fluxului sanguin ocular în timpul modificărilor tensiunii arteriale indusă prin exerciții izometrice și/sau ale presiunii intraoculară - indusă prin metoda cupei de aspirație. Fluxul de sânge a fost cuantificat folosind cu Laser Doppler Flowmetria, atât la nivelul capului nervului optic cât și la nivelul coroidei.

Studiile au demonstrat faptul că patul vascular al polului posterior al ochiului prezintă un comportament complex atunci când apar modificări la nivelul presiunii oculare de perfuzie. În mod specific, se observă o capacitate de autoreglare mai mare ca răspuns la modificările tensiunii arteriale decât la modificările presiunii intraoculare. Acest fapt are implicații majore pentru înțelegerea implicarea factorilor vasculari în patogeneza glaucomului, deoarece orice reducere terapeutică a PIO va îmbunătăți, de asemenea, capacitatea de autoreglare a paturilor vasculare ale polului posterior. Pe baza acestor rezultate am formulat o nouă ipoteză privind implicarea factorilor vasculari în glaucom. Aceasta include doi factori majori. Pe de o parte, capilarele de la lamina cribrosa sunt lezate în timpul procesului de remodelare timpurie a capului nervului optic, aceasta fiind considerată injuria primară a bolii. Pe de altă parte, anomaliile fluxului sanguin retinian sunt considerate a juca un rol în moartea celulelor ganglionare retiniene din momentul deteriorării axonilor, iar celulele funcționează la un nivel energetic redus (din cauza disfuncției mitocondriale).

Un alt aspect discutat în această teză de abilitare este genetica glaucomului. Ca parte a unui consorțiu internațional care se concentrează asupra descoperirii substratului genetic al glaucomului și sindromului pseudoexfoliativ, am participat la un studiu genomic (GWAS), în care s-au studiat cazuri de pseudoexfoliere și cazuri-control din 24 de țări, urmate de replicare în cazuri de pseudoexfoliere și cazuri-control din 18 țări; au fost identificați cinci loci noi de susceptibilitate asociați bolii. Aceste constatări oferă o perspectivă nouă asupra bolii și, de asemenea, deschid căi noi de acțiune pentru terapii. Rolul României în acest consorțiu a fost semnificativ, deoarece boala prezintă o variabilitate geografică mare, iar România prezintă un număr deosebit de mare de pacienți afectați.

În partea finală în această teză de abilitare s-au studiat aspecte legate de tratamentul glaucomului. În concordanță cu interesul pentru factorii vasculari și glaucom, am studiat efectele combinațiilor fixe de medicamente antiglaucomatoase asupra perfuziei oculare. Într-un studiu încrucișat randomizat, combinația fixă de latanoprost 0,005%/timolol 0,5% a fost comparată cu o combinație fixă de brimonidină 0,2%/timolol 0,5% (BT) la pacienții cu glaucom primitiv cu unghi deschis și la pacienți cu hipertensiune intraoculară. Având în vedere că ambele regimuri de tratament au fost la fel de eficiente în reducerea presiunii intraoculare, niciuna dintre ele nu a determinat schimbări ale perfuziei oculare. Un alt studiu a fost axat pe succesiunea optimă dintre trabeculectomie și chirurgia cataractei pentru un rezultat

refractiv optim. Acest lucru este important deoarece reducerea presiunii intraoculare după trabeculectomie determină o reducere a lungimii axiale a globului ocular. Astfel, studiul a confirmat că se obține un rezultat mai bun din punct de vedere al refracției dacă se efectuează facoemulsificarea după trabeculectomie. O trecere în revistă a farmacoterapiei glaucomului a rediscutat opțiunile actuale de tratament non-chirurgical, concentrându-se asupra mecanismelor de acțiune, utilizării clinice și a efectelor secundare, precum și asupra evoluției viitoare în ceea ce privește tratamentul, luând în calcul inclusiv neuroprotecția.

Teza de abilitare este structurată în trei părți. După Partea I (de introducere în problemă), în Partea a II-a sunt prezentate realizările profesionale, științifice și academice de-a lungul carierei până în prezent, iar în Partea a III-a prezintă planul de dezvoltare a carierei, atât în domeniul didactic, cât și cel de cercetare.

În final sunt enumerate referințele bibliografice folosite în primele două părți. Această secțiune conține 119 titluri bibliografice utilizate pentru a susține științific Partea I, indicate corespunzător în text.

În Partea I sunt aduse în prim plan principalele direcții în care mi-am manifestat interesul științific: mecanismele fiziopatologice posibil implicate în apariția glaucomului, genetica glaucomului și principiile terapeutice de aplicat în tratamentul glaucomului. Am prezentat și inserat, de asemenea, lucrările de cercetare efectuate după disertația publică a tezei de doctorat până în perioada curentă, majoritatea atângând un subiect de interes major - glaucomul. Rezultatele au fost publicate în mai multe reviste ISI Thomson Reuters cu factor mare de impact.

În Partea a II-a prezintă principalele evenimente care au marcat activitatea mea didactică și profesională de-a lungul carierei de peste 20 de ani în domeniul oftalmologiei. Este prezentată activitatea academică desfășurată până acum, centrată pe învățământul universitar - cursuri și cursuri practice de oftalmologie pentru studenții Facultății de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București. Pentru a susține activitatea didactică, am publicat, în colaborare cu celelalte departamente oftalmologice, mai multe cărți de specialitate pentru studenți, fiind autor și coautor al mai multor capitole (parte dintre acestea fiind redactate după susținerea tezei de doctorat). În același timp, totuși, m-am implicat activ și în activitatea cu rezidenții și în educația postuniversitară, participând la

organizarea de cursuri axate în principal pe diagnosticul și managementul glaucomului.

În Partea a III-a prezint direcțiile viitoare de dezvoltare a carierei mele academice. Obiectivele planului meu de dezvoltare a carierei sunt de a continua realizările științifice anterioare bazate pe experiența mea clinică și de cercetare științifică, scopul fiind de a oferi o educație medicală de înaltă calitate și o dezvoltare științifică importantă; unul dintre primele mele obiective fiind actualizarea și dezvoltarea continuă a ofertei educaționale. Scopul general al planului de dezvoltare a cercetării este de a continua și de a aprofunda direcțiile principale de cercetare în care am obținut deja rezultate.