

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
Departamentul IV – BIOCHIMIE ȘI FARMACOLOGIE**

**ȘTEFAN IULIAN STĂNCIUGELU**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**Metode moderne de diagnostic si tratament in patologia  
sistemului osteo-articular**

## **R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. MARIAN CĂTĂLIN**

**Timișoara**

**2024**

## REZUMAT

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), peste 343 de milioane de persoane la nivel global sunt afectate de osteoartrită (OA), cu o prevalență mai mare în rândul femeilor comparativ cu bărbații. În plus, incidența OA este considerabil mai ridicată în Europa și Statele Unite decât în alte regiuni, ceea ce sugerează o povară mai mare a bolii în aceste zone. Această variație geografică poate fi influențată de o combinație de factori genetici, de mediu și de stil de viață care sunt mai frecvent întâlniți în aceste populații. Cerințele tot mai mari de asistență medicală asociate cu OA devin nesustenabile, în special în națiunile dezvoltate. De exemplu, în Spania și Italia, unde speranța de viață este printre cele mai ridicate din Europa, costul anual al medicamentelor pentru OA per pacient este estimat între 1.000 și 1.500 de euro. Studiul „German Health Update” (GEDA) din 2014/2015 al Institutului Robert Koch a raportat o prevalență a OA de 17,9% în ultimele 12 luni la adulții germani, cu o creștere semnificativă odată cu vârsta: 48,1% dintre femei și 31,2% dintre bărbații de 65 de ani și peste sunt afectați.

Cercetările au evidențiat o corelație moderată între OA și un risc crescut de boli cardiovasculare și afecțiuni asociate cu ateroscleroza. Persoanele cu OA la membrele inferioare sunt, de asemenea, mai susceptibile la simptome depresive, în principal din cauza durerii cronice, care este cel mai frecvent și sever simptom al OA. Durerea cronică influențează semnificativ sănătatea mintală, adesea ducând la episoade depresive prin limitarea activității fizice. Această inactivitate exacerbează durerea de genunchi și creșterea în greutate, creând un cerc vicios. Impactul OA asupra sănătății mintale, inclusiv riscul crescut de gânduri suicidare, demonstrează că OA nu este doar o povară economică, ci și o problemă socială profundă, cu efecte de anvergură asupra bunăstării individuale și sănătății publice.

În ciuda rolului predominant al durerii în OA, opțiunile de tratament rămân dificile. Strategiile standard, cum ar fi gestionarea durerii și schimbările în stilul de viață, deseori nu sunt suficiente, în special în cazurile avansate, unde intervenția chirurgicală, cum ar fi înlocuirea articulației, devine singura opțiune viabilă. Deși artroplastia de genunchi reprezintă un avans major în tratamentul OA, aceasta subliniază, de asemenea, limitele intervențiilor medicale în abordarea completă a bolii de bază.

Factorii genetici joacă un rol crucial în OA, reprezentând între 40% și 80% din cazurile de OA la șold și la mână, deși influența asupra OA la genunchi este relativ mai mică. Studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) au identificat 90 de loci genetici de risc asociați cu OA, deși majoritatea acestor loci au efecte de mici dimensiuni. Dincolo de predispoziția genetică, mecanismele epigenetice joacă, de asemenea, un rol important în debutul și progresia OA, adăugând complexitate bolii. Disparități geografice și etnice sunt evidente, afro-americanii având un risc mai mare de a dezvolta OA simptomatic la genunchi, în timp ce OA la șold este mai puțin frecventă în populațiile asiatice.

Pe acest fundal, am ales să mă concentrez pe cercetarea doctorală asupra OA, cu scopul de a contribui la corpul internațional de cercetare în creștere privind această boală. Lucrarea mea își propune să îmbunătățească înțelegerea OA și să îmbunătățească rezultatele pacienților prin perfecționarea metodelor de diagnostic, prevenirea complicațiilor și reducerea poverii globale a morbidității și mortalității asociate cu OA.

Cercetarea a început cu o revizuire detaliată a literaturii, având ca scop examinarea diferențelor în nivelurile de miARN între pacienții cu OA. Obiectivul a fost de a sintetiza datele existente pentru a înțelege mai bine rolul miARN-urilor în patogeneza OA și potențialul lor ca instrumente de diagnostic. Am căutat să identificăm noi biomarkeri prin analizarea mostrelor de plasmă de la pacienții cu OA și compararea lor cu cei sănătoși, concentrându-ne pe profilul molecular al bolii pentru a îmbunătăți abordările de diagnostic și terapeutice. Din cele 35 de studii caz-control care au inclus pacienți cu OA comparativ cu cei sănătoși, un total de 54 de miARN umani au fost identificați ca fiind dereglați în OA. În total, 41 de miARN-uri au fost implicate în procesele fiziopatologice ale OA, inclusiv apoptoza, inflamația și proliferarea, având fie un rol protector, fie unul progresiv în OA. Descoperirea nivelurilor modificate de miARN la pacienții cu OA, comparativ cu cei sănătoși, permite o mai bună înțelegere a mecanismelor moleculare implicate în fiziopatologia OA și ar putea deschide noi orizonturi în domeniul ortopediei. Se pare că miARN-urile reglează exprimarea genelor țintă în cartilajul afectat de OA, sugerând că ar putea fi implicate în patogeneza OA prin diverse mecanisme. Apoptoza, inflamația și proliferarea par să fie procese importante implicate în fiziopatologia OA.

Studiile incluse au furnizat date ipotetice privind efectele fiziopatologice ale miARN-urilor în OA. Astfel, 19 miARN-uri sunt implicate în apoptoză, 23 miARN-uri sunt implicate în inflamație și 16 miARN-uri joacă un rol în proliferarea cartilajului. MiARN-urile implicate în fiziopatologia OA (apoptoza, inflamația și/sau proliferarea) par să aibă fie un rol protector, fie unul distructiv, cel din urmă ducând la progresia bolii. În concluzie, înțelegerea exactă a rolurilor și mecanismelor speciilor de ARN necodante (cum ar fi miARN-urile) în patogeneza OA ar putea aduce noi perspective în gestionarea bolii și în abordările terapeutice viitoare, îmbunătățind calitatea generală a vieții pentru pacienții care suferă de această afecțiune degenerativă.

Această cercetare a utilizat o abordare multidisciplinară, folosind tehnologii avansate pentru a explora o gamă largă de specii moleculare, în special ARN-urile necodante, cum ar fi microARN-urile. Tehnici precum reacția în lanț a polimerazei în timp real și analiza microarray au fost utilizate, împreună cu studii lipidomice pentru a evalua potențialul diagnostic al metabolitilor lipidici la 53 de subiecți (33 de mostre de plasmă și lichid sinovial de la pacienți cu OA și 20 de subiecți de control). Cromatografia lichidă ultra-performantă cuplată cu spectrometria de masă cu timp de zbor de ionizare electrospray (UHPLC-QTOF-ESI+MS) a fost utilizată pentru aceste analize, iar rezultatele au fost comparate cu literatura existentă.

În probele de plasmă, 25 de metaboliți au avut valori ale ariei sub curba (AUC) mai mari de 0,9, sugerând un potențial diagnostic foarte bun pentru acidul fosfatidic PA (16:0/16:0), PA (34:0), fosfatidiletanolamina PE (34:2), glucosilceramida, fosfatidilcolina PC (32:1) și alți metaboliți, în timp ce în lichidul sinovial 20 de metaboliți au avut valori AUC mai mari de 0,8, majoritatea aparținând metabolismului lipidic.

Metodele utilizate în acest studiu sunt considerate tehnici moderne de diagnostic, oferind o evaluare personalizată a profilului epigenetic și metabolic unic al fiecărui pacient. Această abordare promite să genereze noi perspective asupra diagnosticului și gestionării osteoartritei.

În plus, această cercetare s-a concentrat și pe „sticky bone” ca un nou tip de grefă osoasă autologă în fractura de tip II a platoului tibial Schatzker. Fracturile de tip II Schatzker necesită de obicei grefare. Osul autogrefat din creasta iliacă reprezintă standardul de aur, dar vine cu rate mari de morbiditate pe partea donatoare.

„Sticky bone” este una dintre terapiile regenerative care își propune să găsească noi soluții pentru tratarea defectelor osoase și pentru a depăși limitările opțiunilor convenționale de grefă osoasă, datorită conținutului lor de factori de creștere, care oferă proprietăți de osteoinducție și osteoconducție. Remarcabil, stomatologia regenerativă a fost în fruntea aplicării acestor produse în regenerarea osoasă, demonstrând că PRF produce un „sticky bone” foarte promițător atunci când este combinat cu fragmente osoase. Din câte știm, această tehnică de grefare nu a fost utilizată până în prezent în domeniul ortopediei. Subiectul a fost o femeie de 53 de ani cu o fractură de tip II a platoului tibial Schatzker, pentru care s-a utilizat o nouă tehnică de grefare osoasă autologă, și anume „sticky bone”, pentru tratarea fracturii. Acest studiu de caz raportează eficacitatea „sticky bone” ca grefă osoasă autologă utilizată în fracturile de tip II ale platoului tibial Schatzker. Ca o componentă indispensabilă a medicinei regenerative, pare să fie o grefă biologică ideală cu o structură bogată în fibrină care oferă un tratament eficient în fracturile de compresie ale platoului tibial. „Sticky bone” a arătat rezultate promițătoare și ar trebui considerat în viitor ca un implant osos adecvat.

Această teză doctorală oferă o explorare detaliată care arată cum o abordare de cercetare multidisciplinară, utilizând diverse metodologii și concentrându-se pe molecule din diferite clase biochimice, marchează un pas semnificativ înainte în medicina personalizată bazată pe dovezi. În mod specific, avansează identificarea biomarkerilor pentru osteoartrită (OA). Prin examinarea materialului genetic în fluidele biologice circulante și analizarea unei varietăți de metaboliți, această cercetare aprofundează înțelegerea mecanismelor de bază ale OA și descoperă biomarkeri de încredere pentru un diagnostic timpuriu și specific, ceea ce ar putea duce la strategii de tratament mai țintite și eficiente.

În plus, teza prezintă o aplicație clinică inovatoare a „sticky bone”, o metodă de grefare care combină fibrina bogată în trombocite (PRF), plasma bogată în trombocite (PRP) și fragmente osoase. Această metodă s-a dovedit a fi un schelet biologic eficient pentru tratarea fracturilor platoului tibial, în special fracturilor de tip II Schatzker.

Rezultatele studiului de caz relevă că tehnica „sticky bone” nu numai că promovează vindecarea osoasă și oferă o fixare stabilă a fracturii, dar minimizează și pierderile osoase în timpul recuperării, oferind o alternativă promițătoare la tehnicile tradiționale de grefare.

Din cercetarea desfășurată, s-au tras următoarele concluzii:

Studiul 1: O revizuire a literaturii a confirmat rolul semnificativ al microARN-urilor (miR) în menținerea homeostaziei cartilajului articular și în reglarea proceselor-cheie precum inflamația, apoptoza și proliferarea. MiR-urile au arătat, de asemenea, o acuratețe diagnostică ridicată în distingerea pacienților cu OA de indivizii sănătoși.

Studiul 2: Acest studiu a demonstrat că miR-urile, precum miR-34a-5p, miR-140-5p și miR-181a-5p, prezintă tipare distincte de exprimare în diferite fluide biologice, cu implicații funcționale semnificative. Aceste miR-uri au apărut ca biomarkeri promițători pentru diagnosticarea și prognosticul OA, precum și ca ținte terapeutice potențiale.

Studiul 3: Cercetările privind metabolomica au relevat că pacienții cu OA prezintă modificări semnificative în profilurile lipidice, identificând 25 de metaboliți plasmatici și 20 de metaboliți din lichidul sinovial cu o acuratețe diagnostică ridicată. Aceste descoperiri sugerează noi direcții pentru biomarkerii de diagnostic în OA.

Studiul 4: Introducerea grefei „sticky bone” a demonstrat eficacitatea sa în tratarea fracturilor periarticulare, oferind atât stabilizarea fracturii, cât și o recuperare funcțională îmbunătățită.

În concluzie, teza subliniază importanța integrării biomarkerilor moleculari cu instrumentele clinice și imagistice pentru un diagnostic timpuriu și precis al OA, ceea ce poate duce la tratamente mai personalizate. În plus, „sticky bone” oferă o nouă opțiune promițătoare în îngrijirea ortopedică, în special pentru fracturile periarticulare.