

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

pentru susținerea publică a tezei de doctorat

Doctorand: Pinte Crina Oana



Domeniul: Medicină

Specialitatea: Otorinolaringologie

Instituția: Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Coordonator științific: Prof. Univ. Dr. Habil Horhat Ioana Delia



Titlul tezei: miRNA în Prognosticul tumorilor maligne în sfera ORL

1. Contextul și motivația cercetării

Carcinomul scuamos laringian reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii maligne din sfera O.R.L., având o incidență importantă la nivel mondial și un impact major asupra supraviețuirii și calității vieții pacienților. În pofida progreselor terapeutice, majoritatea cazurilor continuă să fie diagnosticate în stadii avansate, ceea ce limitează opțiunile de tratament conservator și influențează negativ prognosticul.

În acest context, identificarea unor biomarkeri moleculari neinvazivi capabili să faciliteze diagnosticul precoce, stratificarea prognostică și monitorizarea evoluției post-terapeutice constituie o direcție prioritară de cercetare.

MicroARN-urile (miARN) sunt molecule scurte de ARN necodificator, implicate în reglarea expresiei genice post-transcripționale. Stabilitatea lor crescută în plasmă și în exozomi, precum și asocierea cu procesele oncogenice, le recomandă ca biomarkeri promițători pentru aplicarea conceptului de lichid-biopsie în cancerul laringian.

2. Scopul și obiectivele cercetării

Scopul principal al tezei a fost evaluarea potențialului microARN-urilor circulante și exozomale ca biomarkeri moleculari pentru diagnosticul și prognosticul carcinomului scuamos laringian.

Obiectivele specifice au fost:

- * identificarea microARN-urilor circulante supraexprimate la pacienții cu carcinom laringian;
- * identificarea microARN-urilor circulante subexprimate, cu rol tumor-supresor;
- * evaluarea modificărilor dinamice pre- și post-terapeutice;
- * analiza performanței diagnostice a biomarkerilor prin curbe ROC;
- * evaluarea corelațiilor dintre microARN-uri și elaborarea unor panouri multi-marker;
- * realizarea unei sinteze narative asupra rolului microARN-urilor exozomale în carcinomul

scuamos laringian.

3. Material și metodă

Cercetarea a inclus un lot de pacienți diagnosticați cu carcinom scuamos laringian, investigați în cadrul Clinicii O.R.L. a Spitalului Clinic Municipal Timișoara.

Studiul experimental a fost structurat în trei componente:

Studiul I – analiza microARN-urilor supraexprimate

Au fost incluși 50 de pacienți, dintre care 30 au furnizat probe pereche pre- și post-tratament.

Analiza s-a realizat prin extracția ARN total din plasmă, urmată de transcripție inversă și cuantificare prin qPCR utilizând panou dedicat pentru 84 microARN-uri.

Studiul II – analiza microARN-urilor subexprimate

Au fost analizați 30 de pacienți, folosind aceeași metodologie, cu accent asupra markerilor cu rol tumor-supresor și modificărilor dinamice post-terapeutice.

Studiul III – revizuire narativă

A fost realizată o analiză sistematică conform ghidului PRISMA, în bazele PubMed, Web of Science și Scopus, pentru evaluarea dovezilor privind miARN-urile exozomale în carcinomul laringian.

4. Rezultate principale

4.1. MicroARN-uri supraexprimate

Au fost identificate șapte microARN-uri cu expresie semnificativ crescută înaintea tratamentului:

- * miR-424-5p
- * miR-186-5p
- * miR-200c-3p
- * miR-133a-3p
- * miR-15b-5p
- * miR-34a-5p
- * miR-93-3p

Dintre acestea, miR-424-5p a înregistrat cea mai importantă supraexpresie (fold change 4,59), asociată cu cea mai bună performanță diagnostică (AUC 0,82).

4.2. MicroARN-uri subexprimate

Au fost identificate șapte microARN-uri cu expresie semnificativ scăzută:

- * miR-107
- * let-7a-5p
- * let-7c-5p
- * miR-23b-3p
- * miR-146a-5p
- * miR-26b-5p
- * miR-30e-5p

Cei mai promițători biomarkeri au fost miR-107 și let-7a-5p, fiecare cu fold change aproximativ 0,20 și performanță diagnostică ridicată.

4.3. MicroARN-uri exozomale

Revizuirea literaturii a identificat nouă studii eligibile, care au confirmat rolul miARN-urilor exozomale în:

- * comunicarea tumorală;
- * angiogeneză;
- * metastazare;
- * evadare imună;
- * predicția răspunsului terapeutic.

Au fost raportate valori AUC între 0,80 și 0,88 pentru unele panouri biomarker.

5. Contribuții personale

Contribuțiile originale ale cercetării constau în:

- * introducerea evaluării integrate a microARN-urilor circulante și exozomale în carcinomul scuamos laringian;
- * identificarea unor biomarkeri cu valoare diagnostică și prognostică promițătoare;
- * demonstrarea utilității panourilor multi-miARN în creșterea acurateții diagnostice;
- * furnizarea unei baze pentru studii prospective multicentrice;
- * publicarea rezultatelor în reviste internaționale indexate.

6. Valorificarea rezultatelor cercetării

Rezultatele au fost valorificate prin publicarea a trei articole științifice:

1. A Pilot Study on the Analysis of Circulating miRNA Upregulation in Laryngeal Cancer — Diseases, 2025

2. A Cross-Sectional Pilot Analysis of Downregulated Circulating MicroRNAs in Laryngeal Cancer —
Biomedicines, 2025

3. Exosome-Derived microRNAs as Liquid-Biopsy Biomarkers in Laryngeal Squamous Cell
Carcinoma — Biomedicines, 2025

7. Concluzii

Cercetarea demonstrează că microARN-urile circulante și exozomale reprezintă biomarkeri
moleculari promițători pentru evaluarea carcinomului scuamos laringian.

Rezultatele susțin:

- * utilitatea lor în diagnosticul precoce;
- * evaluarea prognosticului;
- * monitorizarea răspunsului la tratament;
- * detectarea recurenței.

Integrarea biomarkerilor moleculari în practica clinică ar putea contribui semnificativ la
personalizarea managementului oncologic în patologia O.R.L