

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**MEMORIU ȘTIINȚIFIC**

---

*privind activitatea de cercetare doctorală a studentului-doctorand*

**HERLO LUCIAN-FLAVIUS**

Teza de doctorat: „*Biomarkeri epigenetici implicați în carcinogeneza cancerului de colon*”

## **1. Motivarea cercetării**

Cancerul colorectal reprezintă a doua cauză de deces prin cancer la nivel mondial, cu aproximativ 1,9 milioane de cazuri noi și peste 900.000 de decese estimate anual. În România, cancerul colorectal ocupă locul al doilea între neoplaziile cele mai frecvente, iar țara noastră se situează pe locul al patrulea în Europa în privința mortalității prin această boală, atât la bărbați, cât și la femei. Această povară epidemiologică deosebită, dublată de o supraviețuire la cinci ani semnificativ mai redusă în Europa de Est comparativ cu Europa de Nord, a constituit motivația principală a demersului meu de cercetare.

Am pornit de la observația că diagnosticul tardiv rămâne principalul factor care influențează negativ prognosticul. Întrucât transformarea malignă a mucoasei colonice este un proces lent, ce se întinde pe parcursul a peste un deceniu, cancerul de colon constituie un model exemplar pentru oncologia preventivă, în care interceptarea precoce poate modifica radical evoluția bolii. În acest context, identificarea unor biomarkeri accesibili, stabili și cu valoare predictivă ridicată devine o prioritate de sănătate publică.

Alterarea epigenetică — în special hipermetilarea aberantă a insulelor CpG — nu reprezintă un simplu eveniment însoțitor, ci un veritabil mecanism oncogen fondator. Caracterul reversibil al modificărilor epigenetice stă la baza ipotezei centrale a tezei: biomarkerii epigenetici nu sunt doar indicatori ai bolii, ci și ținte potențial acționabile pentru intervenție terapeutică și preventivă.

Motivația mea a fost și una de natură translatională și regională: frecvențele alelice și tiparele de dezechilibru de înlănțuire pot diferi între populații vecine, ceea ce impune validarea locală a markerilor de risc. Mi-am propus, prin urmare, să generez date proprii într-o cohortă din vestul României, care să poată calibra calculatoare de risc adaptate specificului populației noastre și să contribuie la reducerea decalajului de supraviețuire dintre estul și vestul continentului.

Cercetarea a fost structurată astfel încât să acopere întreg continuumul clinic al bolii: de la semănturile microbiene și susceptibilitatea genetică (prevenire și diagnostic precoce), până la factorii peri-operatori și particularitățile metabolice ale prezentării acute (managementul chirurgical și prognosticul). Această abordare integrativă reflectă convingerea că progresul real în controlul cancerului de colon necesită conectarea descoperirilor moleculare cu realitatea practicii clinice.

## 2. Lista lucrărilor care fac parte integrantă din teza de doctorat

Teza de doctorat se fundamentează pe patru lucrări originale publicate în reviste internaționale indexate, în care studentul-doctorand este prim autor. Acestea corespund celor patru studii din partea specială a tezei:

1. **Herlo, Lucian-Flavius**, Andreea Salcudean, Roxana Sirli, Stela Iurciuc, Alexandra Herlo, Andreea Nelson-Twakor, Luana Alexandrescu și Raluca Dumache. „*Gut Microbiota Signatures in Colorectal Cancer as a Potential Diagnostic Biomarker in the Future: A Systematic Review*”. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(14): 7937. <https://doi.org/10.3390/ijms25147937>
2. **Herlo, Lucian-Flavius**, Raluca Dumache, Ciprian Duta, Octavia Vita, Adriana Marina Mercioni, Lavinia Stelea, Roxana Sirli și Stela Iurciuc. „*Colorectal Cancer Risk Prediction Using the rs4939827 Polymorphism of the SMAD7 Gene in the Romanian Population*”. Diagnostics, 2024, 14(2): 220. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020220>
3. **Herlo, Lucian-Flavius**, Ioana Golu, Alexandra Herlo, Claudia Raluca Balasa Virzob, Alin Ionescu, Stela Iurciuc, Ionut Eduard Iordache, Luana Alexandrescu, Doina Ecaterina Tofolean și Raluca Dumache. „*Impact of Preoperative and Intraoperative Factors on Postoperative Outcomes in Patients with Colorectal Cancer: A 10-Year Retrospective Study*”. Diseases, 2025, 13(1): 16. <https://doi.org/10.3390/diseases13010016>
4. **Herlo, Lucian-Flavius**, Octavian Marius Crețu, Alexandra Herlo, Danut Dejeu, Aneta-Rada Dobrin, Adelina Raluca Marinescu, Talida Georgiana Cut, Claudia Raluca Balasa Virzob, Radu Gheorghe Dan și Raluca Dumache. „*Metabolic Multimorbidity and Acute Obstructive Presentation in Colon Cancer: A 677-Patient Hospital-Based Cohort*”. Journal of Clinical Medicine, 2026, 15(1): 38. <https://doi.org/10.3390/jcm15010038>

Cele patru lucrări sunt publicate în reviste cotate ISI, cu acces deschis, și acoperă întreaga arie tematică a tezei — de la microbiomul intestinal și polimorfismul genei SMAD7, la factorii perioperatori și la multimorbiditatea metabolică în prezentarea obstructivă a cancerului de colon.

## 3. Date privind evoluția cercetării, congrese și conferințe

Activitatea de cercetare s-a desfășurat etapizat, urmând o logică de aprofundare progresivă a temei. În prima etapă a fost realizată o sinteză sistematică a literaturii privind semnăturile microbiotei intestinale în cancerul colorectal (Studiul 1), care a evidențiat îmbogățirea recurentă a unor taxoni precum Fusobacterium, Bacteroides și Escherichia, indiferent de vârsta de debut a bolii. Această etapă a furnizat cadrul conceptual pentru întreaga cercetare.

În etapa a doua, cercetarea s-a orientat către susceptibilitatea genetică, prin investigarea polimorfismului rs4939827 al genei SMAD7 într-o cohortă caz-control din vestul României (Studiul 2). A fost prima investigație de tip caz-control riguros construită care a evaluat acest

polimorfism în populația românească, demonstrând o creștere semnificativă statistic a riscului la purtătorii alelei de risc ( $p < 0,01$ ), cu o arie sub curbă (AUC) ce a depășit 0,70.

Etapele a treia și a patra au mutat accentul către dimensiunea clinică și chirurgicală. Studiul retrospectiv pe 10 ani al factorilor peri-operatori (Studiul 3) a identificat proteina C reactivă, hipoalbuminemia, scorul ASA  $\geq 3$ , pierderea de sânge intraoperatorie și complicațiile intraoperatorii drept predictorii independenți ai morbidității postoperatorii. Studiul de cohortă pe 677 de pacienți (Studiul 4) a analizat relația dintre multimorbiditatea metabolică și prezentarea obstructivă acută, identificând înaintarea în vârstă drept singurul predictor consistent al obstrucției.

Rezultatele tezei au fost diseminate progresiv în cadrul manifestărilor științifice naționale și internaționale de profil, prin comunicări orale și prezentări de tip poster, între care:

- Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă — comunicare privind semnăturile microbiotei intestinale ca potențiali biomarkeri diagnostici;
- Manifestări științifice internaționale dedicate oncologiei digestive și medicinei de laborator — prezentarea datelor privind polimorfismul rs4939827 al genei SMAD7 în populația românească;
- Reuniuni științifice de chirurgie și medicină peri-operatorie — prezentarea modelului de stratificare a riscului postoperator bazat pe markeri inflamatori și nutriționali;
- Sesiuni de comunicări ale doctoranzilor din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara — prezentarea integrată a rezultatelor celor patru studii.

De-a lungul stagiului doctoral, feedbackul obținut în urma acestor prezentări a contribuit la rafinarea metodologiei statistice și la întărirea caracterului translational al concluziilor, orientând cercetarea către integrarea markerilor genetici, microbieni și inflamatori într-un model predictiv unitar.

#### **4. Aprecierea conducătorului de doctorat privind datele științifice din teza coordonată**

În calitate de conducător de doctorat, apreciez că teza coordonată reprezintă o contribuție originală și coerentă la domeniul biomarkerilor implicați în carcinogeneza cancerului de colon. Datele științifice generate sunt solide din punct de vedere metodologic, valorificate în patru lucrări publicate în reviste internaționale indexate, în care doctorandul este prim autor — dovadă a maturității științifice dobândite.

Remarc în mod deosebit caracterul translational al cercetării, care leagă în mod organic dimensiunea fundamentală (mecanisme epigenetice, microbiom, susceptibilitate genetică) de cea clinică și chirurgicală. Studiul privind polimorfismul rs4939827 al genei SMAD7 are valoarea unei prime investigații riguroase în populația românească, adăugând date noi unei zone geografice puțin studiate și contribuind la calibrarea instrumentelor de risc adaptate specificului național.


Analiza statistică este corect aplicată, iar concluziile sunt formulate cu prudența științifică necesară, doctorandul recunoscând în mod onest limitele studiilor (design retrospectiv, proveniență unicentrică, dimensiunea eșantioanelor) și propunând direcții de validare prospectivă, multicentrică. Această atitudine critică față de propriile rezultate constituie un indicator al rigorii științifice.

Pe parcursul stagiului doctoral, studentul-doctorand a dat dovadă de seriozitate, capacitate de muncă independentă și aptitudini reale de cercetare, integrând cu succes metode din domenii diferite — epidemiologie moleculară, genetică, microbiologie și chirurgie. Apreciez că datele științifice cuprinse în teză îndeplinesc condițiile de originalitate, relevanță și rigoare metodologică cerute unei teze de doctorat și recomand susținerea publică a acesteia.

Conducător de doctorat,

**Conf. Univ. Dr. Habil.** Dumache Raluca

Data: 24.06.2026

Semnătura: 

Student doctorand - Herla Lucian - Flarodius 