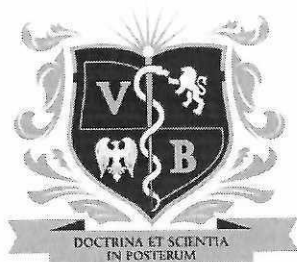


**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII**



MEMORIU ȘTIINȚIFIC

privind lucrarea de doctorat

**MULTIPARAMETRIC APPROACH IN THYROID
PATHOLOGY – SUPPORT FOR PROGNOSIS AND
TREATMENT**

elaborată de **Drd. MERVAT HASSAN (căs. MATEI)**

Conducător de doctorat: **PROF. UNIV. DR. HABIL. VLAD MIHAELA-
MARIA**

Timișoara

2026

Subsemnata, **Prof. Univ. Dr. Habil. Vlad Mihaela-Maria**, profesor universitar la Facultatea de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, în calitate de conducător științific al tezei de doctorat intitulată **„Multiparametric Approach in Thyroid Pathology – Support for Prognosis and Treatment”**, elaborată de doctoranda **Mervat Hassan (căs. Matei)**, medic specialist endocrinolog, formulez următoarele aprecieri referitoare la această lucrare.

Motivația cercetării

Patologia tiroidiană nodulară reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrine întâlnite în practica medicală actuală, având o importanță deosebită atât prin prevalența crescută, cât și prin dificultățile diagnostice și terapeutice pe care le implică. Deși majoritatea nodulilor tiroidieni au caracter benign, o proporție relevantă prezintă potențial malign, ceea ce impune dezvoltarea unor metode de evaluare cât mai precise, capabile să susțină riscul de malignitate, pentru alegerea conduitei terapeutice optime.

În acest context, teza de doctorat elaborată de doctoranda **Mervat Hassan** abordează o temă actuală, complexă și de interes științific, propunând o abordare multiparametrică în patologia tiroidiană, prin integrarea datelor clinice, paraclinice, hormonale, inflamatorii și moleculare în vederea optimizării diagnosticului, respectiv alegerea tratamentului. Lucrarea se remarcă prin caracterul său interdisciplinar, prin orientarea către aplicabilitatea clinică și prin aportul original într-un domeniu aflat în continuă dezvoltare.

Teza urmărește evaluarea unei abordări integrate în patologia nodulară tiroidiană, pornind de la datele de rutină accesibile în practica clinică și continuând cu analiza influenței comorbidităților metabolice și a biomarkerilor moleculari asupra riscului de malignitate și a deciziei terapeutice. Obiectivul general al lucrării este de a demonstra că integrarea multiplilor indicatori diagnostici poate crește acuratețea evaluării preoperatorii, și poate contribui la o medicină personalizată în patologia nodulară tiroidiană.

Structura tezei de doctorat

Lucrarea este structurată în două părți principale – **partea generală** și **partea specială** – și cuprinde patru capitole de sinteză teoretică, trei studii originale, și un capitol final dedicat concluziilor, contribuțiilor personale și implicațiilor clinice.

În **introducere** sunt prezentate importanța clinică a nodulilor tiroidieni, limitele strategiilor diagnostice convenționale, și necesitatea unei abordări multiparametrice care să

combine date clinice, imagistice, citologice, biochimice și moleculare. Sunt formulate motivația alegerii temei, obiectivele cercetării și relevanța aplicativă a rezultatelor obținute.

Partea generală a tezei cuprinde patru capitole și reprezintă fundamentul teoretic al cercetărilor efectuate.

Primul capitol prezintă mecanismele patogenice implicate în patologia tiroidiană, cu accent pe dereglările proceselor celulare și ale căilor de semnalizare intracelulară, rolul inflamației cronice și al autoimunității, precum și pe modificările genetice și epigenetice asociate transformării maligne. Sunt analizate într-o manieră riguroasă date actuale referitoare la căile MAPK și PI3K/AKT/mTOR, mutațiile BRAF și RAS, rearanjamentele genetice și rolul microambientului tumoral în carcinogeneza tiroidiană.

Cel de-al doilea capitol este dedicat fundamentelor abordării multiparametrice în patologia tiroidiană și evidențiază necesitatea integrării mai multor categorii de date pentru îmbunătățirea performanței diagnostice. Doctoranda argumentează faptul că nicio metodă singulară nu poate răspunde suficient complexității bolii tiroidiene nodulare, iar evaluarea integrată reprezintă direcția modernă și eficientă în diagnosticul și managementul acestor pacienți.

Al treilea capitol se concentrează asupra evaluării clinice și paraclinice a nodulilor tiroidieni, discutând rolul anamnezei, examenului clinic, testelor hormonale, investigațiilor imagistice și puncției aspirative cu ac fin în stratificarea riscului de malignitate. Sunt prezentate critic avantajele și limitele fiecărei metode, precum și locul acestora în algoritmul modern de diagnostic.

Al patrulea capitol abordează biomarkerii moleculari, diagnosticul integrat și implicațiile clinice ale acestora în patologia nodulară tiroidiană. Sunt analizate perspectivele oferite de biomarkerii genetici și epigenetici, în special expresia unor microARN-uri circulante, în vederea diferențierii leziunilor benigne de cele maligne și a rafinării conduitei terapeutice.

Partea generală demonstrează capacitatea doctorandei de a realiza o documentare amplă, o analiză critică pertinentă și o sinteză modernă a literaturii de specialitate, utilizând surse actuale și relevante pentru tema cercetată.

Contribuții științifice esențiale

Partea specială a tezei este alcătuită din trei studii originale, care corespund obiectivelor formulate și dezvoltă în mod coerent conceptul de evaluare multiparametrică în patologia tiroidiană.

International Journal of Molecular Sciences, fapt care confirmă valoarea științifică, actualitatea și vizibilitatea internațională a contribuțiilor realizate de doctorandă.

1. Matei M, Vlad MM, Golu I, Dumitru CȘ, De Scisciolo G, Matei SC. Can Routine Laboratory Tests Be Suggestive in Determining Suspicions of Malignancy in the Case of Thyroid Nodules? *Medicina* (Kaunas). 2023 Aug 18;59(8):1488. doi: 10.3390/medicina59081488. **IF 2.6**
2. Matei M, Matei S-C, Petrașcu F-M, Golu I, Balaș M, Amzăr D, Ungureanu A-M, Natarâș BR, **Vlad MM**. Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Different Types of Thyroid Nodular Lesions Among Western Romanian Patients: A Comprehensive Clinical, Biochemical, and Hormonal Analysis. *Medicina*. 2025; 61(7):1270. <https://doi.org/10.3390/medicina61071270> **IF 2.4**
3. Matei, M.; Matei, S.-C.; Dumitru, C.S.; Popescu, R.; Petrica, L.; Golu, I.; Cornianu, M.; Stoian, I.I.; **Vlad, M.M.** Preoperative Expression Profiles of miR-146a and miR-221 as Potential Biomarkers for Differentiating Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 7564. <https://doi.org/10.3390/ijms26157564> **IF 4.9**

Comentariu critic

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele raportate în literatura internațională, dar aduc și informații originale privind populația studiată. Studiile au fost bine elaborate, existând, totuși, câteva limitări în ceea ce privește cercetarea doctorală. În primul studiu, principala limită de menționat ar fi caracterul retrospectiv al acestui studiu și, poate, lipsa unui set mai amplu de date de laborator. Date suplimentare, precum nivelul de vitamina D, profilul lipidic și albumina, care nu au putut fi furnizate pentru toți pacienții, ar fi adus un plus de informații.

În cel de-al treilea studiu, care a studiat pentru prima dată la nivel național acești biomarkeri reprezentați de miR-146a and miR-221 ca factori utili pentru diagnosticul cancerului tiroidian diferențiat, principala limită a cercetării a fost reprezentate de dimensiunea relativ redusă a loturilor, studiile desfășurându-se într-un singur centru universitar, fiind posibil să nu surprindă pe deplin eterogenitatea biologică și clinică a afecțiunilor nodulare tiroidiene. Deși analiza actuală oferă dovezi preliminare privind potențialul diagnostic al miR-221 circulant, util în special în cazul nodulilor cu caracter citologic nedeterminat, fiabilitatea acestor rezultate trebuie interpretată cu prudență din cauza numărului mic de cazuri. Sunt esențiale studii multicentrice suplimentare, care să includă populații de pacienți mai numeroase și mai diverse

Prima direcție de cercetare este reprezentată de studiul care investighează valoarea unor parametri de laborator de rutină în diferențierea nodulilor tiroidieni benigni de cei maligni. Studiul a inclus un lot de 845 de pacienți, dintre care 251 cu noduli maligni și 594 cu noduli benigni, și a evidențiat diferențe semnificative statistic pentru FT3, FT4, VSH, fibrinogen, numărul de leucocite și procentul de limfocite între cele două grupuri. Rezultatele susțin utilitatea parametrilor hormonal și inflamatori ca elemente complementare în suspiciunea de malignitate, în special atunci când sunt integrați într-un model multiparametric de evaluare.

A doua direcție de cercetare analizează relația dintre diabetul zaharat de tip 2 și patologia tiroidiană nodulară într-un lot de pacienți din vestul României. Studiul a inclus 926 de pacienți supuși tiroidectomiei totale, dintre care 99 cu diabet zaharat tip 2 și 827 fără diabet, și a arătat că pacienții diabetici au avut o prevalență semnificativ mai ridicată a nodulilor maligni. Aceste rezultate evidențiază importanța comorbidităților metabolice în analizarea riscului oncologic tiroidian și susțin includerea diabetului zaharat de tip 2 ca factor de risc în evaluarea integrată a pacientului cu noduli tiroidieni.

A treia direcție de cercetare este dedicat valorii biomarkerilor moleculari circulanți în diagnosticul preoperator al nodulilor tiroidieni. Conform structurii tezei, acest studiu investighează expresia preoperatorie a miR-146a și miR-221 ca posibili markeri capabili să diferențieze leziunile benigne de cele maligne și să completeze instrumentele clasice de evaluare. Integrarea biomarkerilor moleculari în algoritmul clinic propus conferă originalitate și valoare practică cercetării, prin orientarea către o evaluare prin tehnici de laborator moderne, de înaltă performanță, realizând o analiză mai personalizată și mai eficientă a riscului de malignitate.

Rezultatele cumulate ale cercetărilor demonstrează că abordarea multiparametrică propusă în teză reprezintă o direcție valoroasă și actuală în patologia tiroidiană, deoarece permite corelarea unor indicatori diferiți, dar complementari, într-un model unitar de apreciere a riscului, prognosticului, și tratamentului. Prin reunirea parametrilor de laborator uzuali, a datelor clinico-metabolice și a biomarkerilor moleculari, doctoranda oferă o perspectivă integratoare, relevantă atât științific, cât și practic. Rezultatele celor trei studii originale au fost valorificate prin publicarea de articole științifice în reviste internaționale indexate Web of Science, cu un factor de impact cumulat de 9,9.

Lista lucrărilor științifice

Rezultatele cercetărilor au fost diseminate prin publicarea a **trei articole științifice** în reviste internaționale indexate Web of Science, dintre care două în revista *Medicina* și unul în

din punct de vedere demografic, pentru a valida aceste rezultate preliminare înainte de implementarea clinică.

Concluzii

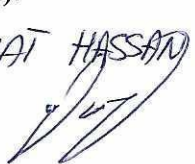
Teza are o importantă componentă de originalitate, cu aplicabilitate clinică, deoarece propune un model de evaluare care poate contribui la creșterea acurateții diagnostice, la o mai bună selecție a pacienților pentru investigații suplimentare sau intervenție chirurgicală, și la individualizarea conduitei terapeutice în patologia nodulară tiroidiană. Lucrarea răspunde unei nevoi reale din practica endocrinologică și chirurgicală, aceea de a îmbunătăți decizia clinică în fața eterogenității patologiei tiroidiene nodulare.

Elementele de originalitate și inovație ale tezei sunt reprezentate de:

- integrarea parametrilor clinici, biochimici, hormonal și moleculari într-un model multiparametric de evaluare a patologiei tiroidiene nodulare;
- demonstrarea valorii unor teste de laborator de rutină, accesibile și cu cost redus, în orientarea suspiciunii de malignitate tiroidiană;
- evidențierea asocierii dintre diabetul zaharat de tip 2 și riscul crescut de malignitate la pacienții cu noduli tiroidieni;
- investigarea expresiei preoperatorii a miR-146a și miR-221 ca biomarkeri moleculari pentru diferențierea nodulilor benigni de cei maligni;
- formularea unor recomandări cu implicații clinice aplicabile în practica medicală, în spiritul medicinei personalizate și al stratificării moderne a riscului de malignitate în nodulii tiroidieni.

Prin caracterul interdisciplinar al cercetării, prin modul riguros de elaborare, prin contribuțiile originale, și prin relevanța practică a concluziilor formulate, consider că teza de doctorat elaborată de doctoranda **Mervat Hassan** reprezintă o contribuție valoroasă la dezvoltarea cunoașterii în domeniul patologiei tiroidiene și al medicinei personalizate, aducând date utile pentru optimizarea diagnosticului, prognosticului și tratamentului pacienților cu noduli tiroidieni. Teza de doctorat intitulată **”Multiparametric approach in thyroid pathology – support for prognosis and treatment”** îndeplinește toate criteriile de redactare și publicare a cercetării doctorale și recomand admiterea acesteia pentru susținerea publică și acordarea titlului

de Doctor în științe medicale, domeniul medicină, autorului tezei, **doctorandei Dr. Mervat Hassan (căs. Matei).**

MERVAT HASSAN (MATEI)


Conducător de doctorat,

Prof. Univ. Dr. VLAD Mihaela-Maria, MD, PhD, Habil.



Timișoara, 12.08.2026