

Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara

Facultatea de Medicină

Departamentul IV – Biochimie și Farmacologie

## MEMORIU ȘTIINȚIFIC ASUPRA TEZEI DE DOCTORAT

### *METABOLIC PREDICTORS AND BIOLOGICAL- RECONSTRUCTIVE TREATMENT STRATEGIES IN MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW*

**Doctorand:** Zibileanu Raluca

**Coordonator științific:** Prof. univ. dr. Dinuți Marilena

#### **Motivarea cercetării**

Osteonecroza maxilară asociată medicației (MRONJ) reprezintă o complicație severă, cu impact semnificativ asupra calității vieții pacienților, care apare în contextul utilizării agenților antiresorbtivi și antiangiogenici și se caracterizează prin prezența osului expus sau a leziunilor osteonecrotice persistente la nivelul regiunii maxilare, în absența unui istoric de radioterapie craniofacială. Complexitatea mecanismelor implicate în apariția și evoluția MRONJ, precum și variabilitatea răspunsului individual la intervențiile terapeutice justifică necesitatea identificării unor factori predictivi și a unor strategii de management adaptate riscului individual.

În ultimii ani, interesul științific s-a orientat către identificarea unor biomarkeri metabolici care ar putea contribui la estimarea susceptibilității individuale pentru dezvoltarea MRONJ. Biomarkerii metabolismului osos, precum telopeptidul  $\beta$ -C-terminal a colagenului de tip I ( $\beta$ -CTX), reflectă gradul de supresie a remodelării osoase și nivelul resorbției osoase. În același timp,



vitamina D are un rol esențial în mineralizarea osoasă și în reglarea răspunsului imun, iar statusul său metabolic poate reprezenta un element relevant în evaluarea riscului de apariție a complicațiilor osoase.

Din perspectivă terapeutică, managementul MRONJ presupune o abordare individualizată, adaptată stadiului bolii și particularităților pacientului, incluzând măsuri preventive, tratament conservator și intervenții chirurgicale. În acest context, utilizarea unor metode biologice adjuvante, precum fibrina bogată în trombocite (PRF), poate reprezenta o strategie de optimizare a procesului de vindecare postoperatorie. De asemenea, în cazul defectelor osoase rezultate după îndepărtarea țesutului necrotic, utilizarea materialelor de reconstrucție, precum xenogrefele osoase bovine, poate constitui o opțiune terapeutică cu potențial de îmbunătățire a rezultatelor clinice.

Scopul acestei teze este de a analiza integrativ factorii metabolici sistemici și strategiile intervenționale locale implicate în apariția, evoluția și tratamentul MRONJ, în vederea optimizării managementului clinic al acestei patologii.

Motivarea acestei cercetări se sprijină pe:

- necesitatea identificării unor factori metabolici capabili să contribuie la stratificarea riscului de dezvoltare a MRONJ;
- importanța evaluării statusului vitaminei D și a biomarkerilor metabolismului osos în contextul tratamentului antiresorbtiv și antiangiogenic;
- necesitatea dezvoltării unor strategii eficiente de prevenire a MRONJ la pacienții supuși intervențiilor dentare;
- oportunitatea evaluării fibrinei bogate în trombocite ca metodă biologică adjuvantă pentru optimizarea vindecării postoperatorii;
- necesitatea unor metode reconstructive eficiente pentru defectele osoase rezultate în urma intervențiilor chirurgicale în MRONJ avansată;
- evaluarea rezultatelor clinice ale xenogrefelor osoase bovine utilizate după sechestrectomie;



- caracterul integrativ al cercetării, prin corelarea factorilor metabolici cu strategiile preventive, chirurgicale și reconstructive utilizate în managementul MRONJ.

Astfel, cercetarea de față răspunde unei nevoi științifice și clinice actuale, prin investigarea unor factori predictivi și a unor strategii terapeutice care pot contribui la individualizarea managementului pacienților cu risc de MRONJ sau cu boală deja constituită.

### **Lista publicațiilor științifice care fac parte integrantă din teza de doctorat**

Datele prezentate în teza de doctorat au făcut obiectul a trei articole științifice, ca prim-autor. Cele trei publicații abordează principalele direcții de cercetare ale tezei: identificarea predictorilor metabolici ai MRONJ, evaluarea eficienței fibrinei bogate în trombocite în prevenția și tratamentul acestei patologii și analiza rezultatelor clinice ale xenogrefelor osoase bovine utilizate după sequestrectomie. Factorul de impact cumulat al celor trei publicații este de 8,4.

1. **Maracineanu R**, Talpos-Niculescu S, Dinuți M, Pricop M, Folescu R, Semenescu A-D, Hum IM. Preoperative Vitamin D as Predictor of MRONJ: A Retrospective Multivariate Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2026;15(5):1712 (IF=2.9).
2. **Maracineanu R**, Tudor A, Hum I, Urtila F, Streian F, Talpos-Niculescu S, Motoc M. Platelet-Rich Fibrin in MRONJ Management: A Prospective Comparative Study on Its Effectiveness in Prevention and Treatment. *Medicina*. 2025;61(4):625 (IF=2.4).
3. **Maracineanu R**, Roi C, Dinuti M, Roi A, Urtila F, Tudor A, Hum IM, Talpos-Niculescu S. Clinical Outcomes of Bovine Bone Xenografts Following Sequestrectomy in Advanced Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry Journal*. 2026;14(2):123 (IF=3.1).

### **Aprecierea conducătorului de doctorat în ceea ce privește datele științifice din teza coordonată**

Teza de doctorat explorează aspecte relevante și actuale privind osteonecroza maxilară asociată medicației (MRONJ), având ca obiectiv identificarea unor predictorii metabolici ai acestei complicații și evaluarea unor strategii biologice și reconstructive cu potențial de optimizare a managementului clinic.

Contribuțiile personale ale doctorandei includ evaluarea rolului statusului vitaminei D și al  $\beta$ -CTx în susceptibilitatea la dezvoltarea MRONJ, precum și investigarea utilizării fibrinei bogate în trombocite (PRF) și a xenogrefelor osoase bovine (Bio-Oss) ca strategii adjuvante în managementul acestei patologii.

Primul studiu a evidențiat o asociere semnificativă între deficitul preoperator de 25-OH-vitamina D și dezvoltarea MRONJ. Analiza multivariată a demonstrat că nivelurile de 25-OH-vitamina D  $<30 \mu\text{g/L}$  au fost asociate independent cu un risc crescut de dezvoltare a MRONJ (OR = 8,74;  $p = 0,005$ ), în timp ce nivelurile  $\beta$ -CTx nu au prezentat o asociere semnificativă cu apariția acestei complicații. De asemenea, extracția dentară la nivel mandibular a reprezentat un factor de risc independent (OR = 7,94;  $p = 0,007$ ).

Cel de-al doilea studiu, de tip prospectiv comparativ, a evaluat eficiența PRF în prevenirea și tratamentul MRONJ. Aplicarea PRF în alveolele post-extracționale a fost asociată cu o rată mai mare de vindecare normală, de 96%, comparativ cu 64,29% în grupul fără PRF. În cazul pacienților cu MRONJ deja constituită, utilizarea PRF nu a determinat o diferență semnificativă statistic, deși s-a observat o tendință spre îmbunătățirea vindecării locale.

Cel de-al treilea studiu a urmărit evaluarea rezultatelor clinice ale xenogrefelor osoase



UNIVERSITATEA  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

bovine (Bio-Oss) după sechestrectomie în MRONJ avansată. La 8 săptămâni postoperator, 85,71% dintre pacienți au prezentat rezultate favorabile, fără complicații postoperatorii. Totodată, durata cumulativă a tratamentului cu acid zoledronic a fost semnificativ mai mare la pacienții care au dezvoltat complicații postoperatorii ( $p = 0,034$ ).

Importanța cercetării este susținută de caracterul integrativ al celor trei studii, care abordează MRONJ din perspectiva identificării factorilor de risc, a prevenției și a strategiilor biologice și reconstructive. Rezultatele obținute contribuie la o mai bună înțelegere a factorilor implicați în apariția și evoluția MRONJ și oferă premise pentru optimizarea managementului individualizat al pacienților aflați sub tratament antiresorbțiv sau antiangiogenic.

Lucrarea de doctorat demonstrează, prin contribuțiile personale prezentate, relevanța unei abordări integrate în evaluarea și managementul MRONJ. Rezultatele obținute oferă premise pentru dezvoltarea unor strategii de prevenție și tratament adaptate profilului individual al pacientului. Sunt însă necesare studii suplimentare, pe loturi mai ample și cu perioade de urmărire mai lungi, pentru confirmarea rolului predictorilor metabolici și validarea eficienței strategiilor biologice și reconstructive investigate. Prin urmare, cercetările din cadrul tezei prezintă un potențial important de continuare în cadrul unor studii clinice ulterioare.

**Doctorand:** Zibileanu Raluca

*Dr. Zibileanu Raluca*

**Coordonator științific:** Prof. univ. dr. Dinuți Marilena

*Dinuți Marilena*

*[Signature]*