

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

**TEZĂ DE ABILITARE**

**IMPACTUL CERCETĂRII FUNDAMENTALE  
PRIVIND IMPLICAREA VIRALĂ, INTERACȚIUNEA  
BACTERIANĂ, MARKERII CITOGENETICI ȘI A  
TEHNOLOGIEI CHIRURGICALE ÎN ABORDUL  
TERAPEUTIC AL PATOLOGIEI  
OTORINOLARINGOLOGICE**

**REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE**

**GRIGORE RALUCA, ȘEF LUCRĂRI DR., UMF CAROL DAVILA**

**2019**

## REZUMAT

Teza de abilitare intitulată **Impactul cercetării fundamentale privind implicarea virală, interacțiunea bacteriană, markerii citogenetici și a tehnologiei chirurgicale în abordul terapeutic al patologiei otorinolaringologice** reprezintă o prezentare a activității științifice, profesionale, didactice ce reprezintă o continuare a tezei de doctorat susținută în anul 2011, cu titlul „**Evidarea ganglionara – studiul prognostic al oncogenelor în limfoproliferările maligne**”, conducător științific Prof. Dr. C.R. Popescu, precum și planul de dezvoltare a carierei, pe toate cele trei direcții de dezvoltare, cu principalele domenii de interes.

Lucrez în Clinica de ORL a Spitalului Clinic Colțea din anul 2000, inițial în calitate de rezident și asistent cercetare, ulterior cercetător științific și cercetător grad III și, din 2012 în calitate de șef de lucrări la Disciplina ORL, Departamentul 12 Invatamant Clinic al Facultății de Medicină Generală din UMF Carol Davila, iar în 2019 am susținut și promovat concursul de Conferențiar Universitar, poziții ocupate prin concurs.

Cercetarea științifică a urmat principalele direcții de cercetare abordate în cariera de cercetător științific, teme de cercetare fundamentală dar și cercetare aplicată, desfășurată împreună cu Institutul de Virusologie St. S. Nicolau, Facultatea de Biologie, Clinica de Hematologie, Chirurgie Generală din Spitalul Clinic Coltea, respectiv asocierea între carcinomul scuamos de laringe și virusul HPV, tipurile 16, 18, 33, asocierea între EBV și cancerul de rinofaringe, expresia cytokinelor și infecția HPV, precum și implicarea bacteriană în evoluția apoptozei indusă de infecția virală. Aceste direcții au fost abordate în proiecte de cercetare VIASAN, CEEX sau granturi ale Academiei Române, așa cum este arătat pe larg în CV și Lista de lucrări atașate acestei teze.

O altă direcție prezentată este agregarea familială posibil implicată în apariția cancerelor, mai ales în neoplazmele multiple, însă depinde atât de predispoziția genetică cât și de factori de mediu și obiceiuri familiale cum sunt fumatul, consumul de alcool, dieta și ocupația. Studiul polimorfismului genelor implicate în enzimele ce metabolizează carcinogenii precum și cele implicate în repararea ADN-ului prezintă un risc crescut de cancer de laringe asociat cu genotipul enzimatic GSTT1-null, combinația GSTM3 (AAAB sau BB) cu GSTM1-null, CYP1A1 și UGT1A10 pe codonul 139. (98)

Studiile viitoare asupra polimorfismului genic deschid căi de cercetare asupra influenței factorilor de mediu asupra genelor nu numai pentru cancerul de laringe, dar și

pentru toate celelalte neoplazii. Limfoamele în mod special reprezintă un model de studiu al oncogenelor și înțelegerea cancerului ca o boală genetică, preocuparea tezei de doctorat.

Am prezentat deasemenea o succintă evoluție a metodelor chirurgicale adresate patologiei oncologice a capului și gâtului, cu focus pe chirurgia endoscopică rinosinuzală, care a devenit golden-standard în clinicile din Europa de Vest și SUA.

A doua parte a tezei descrie proiectele viitoare pentru dezvoltarea în continuare a carierei academice. Această parte începe cu rezumatul celor mai importante realizări de până acum ca fundament pentru perioada următoare. Am participat în calitate de investigator, investigator principal, coordonator, membru în echipe de cercetare și trialuri clinice. Am participat la 35 cursuri interne și internaționale, multe dintre ele punând accent pe abordarea chirurgicală interdisciplinară a patologiei oncologice cervico-faciale.

Rezultatele cercetării s-au concretizat atât în publicarea articolelor ISI (10 în calitate de autor principal, 14 ca și coautor) și BDI, cu un indice de impact cumulat, FCIAP 11, 43, indice Hirsch 8, dar și în contribuția la apariția a 12 cărți. Din 2012 am susținut cursul de ORL la 3-4 serii de studenți /an în special pentru seriile de studenți cu predare în limba engleză. În 2015 am contribuit la elaborarea a doua manuale pentru cursurile cu studenți în engleză, atât în format print cât și digital, având ca baza manualul unic al catedrei.

Imi propun să mă implic în medicina translațională, aplicarea practică a rezultatelor cercetării fundamentale, abordarea unor noi teme ce aplică rezultatele anterioare: studiul vaccinului HPV în patologia tumorală a capului și gâtului, Infecția cu HPV și răspunsul la radioterapie, aplicarea substanțe cu rol bacteriostatic/bactericid pentru îngrijirea plăgilor, aplicarea nanoparticulelor impregnate cu substanțe farmacologic active în tratamentul postchirurgical al patologiei fungice

Preocuparea majoră o constituie continuarea abordului endoscopic al patologiei rinosinuzale ce implică orbita- patologie de graniță, precum și inițierea colaborării interdisciplinare cu neurochirurgii pentru abordul endoscopic al bazei craniului. Deasemenea intenționez să aplic tehnologia modernă, neuronavigația, robotica în practica chirurgicală oncologică. Un alt subiect care mă preocupă este integrarea socială a pacienților postoperații complexe, dezvoltarea unui department destinat reabilitării vocale, deglutiției, nutriției pentru pacientul oncologic.

Ultima parte a tezei conține referințele bibliografice.

## ABSTRACT

Habilitation thesis with the title **The impact of fundamental research on viral action, bacterial interaction, cytogenetic markers and surgical technology on therapeutic approach of ENT pathology** is representing the whole activity, from research point of view, profession, academic which represents a continuation of the Ph. D. thesis, sustained in 2011, **Neck dissection- prognostic study of oncogenes in malignant lymphoproliferation**, Scientific supervisor, Prof. Dr. C.R. Popescu, and a career development plan as well, taking into consideration all 3 important directions, with main points of interest.

I am working in ENT, Head&Neck Surgery Clinic of Coltea Clinical Hospital since 2000, first as a resident and assistant researcher, then as researcher, and scientific researcher III, then assistant professor from 2012, and associate professor exam in 2019.

Scientific research had fallen same important scientific research themes which I followed as a scientist, fundamental research but also applied research, which was held together with our important partners St. S. Nicolau Virology Institute, Faculty of Biology, Hematology Clinic, Surgery Department of Coltea Hospital. These themes are about the association between viruses infection and squamous head and neck carcinoma, especially Laryngeal cancer and HPV type 16, 18 33. Also about the association between EBV virus and rhinopharyngeal cancer, cytokine expression related with viral HPV infection, as well as bacterial involvement in apoptosis induced by viral infection. Those directions were approached in research projects as VIASAN, CEEX, or Romanian Academy Grants. This aspects are detailed in CV and List of scientific articles attached to this theses. Lymphoma especially represents a model of study for oncogenes and understanding of cancer as a genetic disease, as is the interest of this thesis.

Another direction is family aggregation of neoplasms, especially mechanisms related with multiple malignancies, which also depends on genetics, and external factors or habits as smoking, alcohol consumption, diet, job. The study of genes polymorphism implied in enzymes which metabolize carcinogenic substances, as DNA reparation are related with an increase risk of cancer appearance., as well as enzyme genotype GSTT1-null, combination GSTM3 (AAAB or BB) with GSTM1-null, CYP1A1 and UGT1A10on codon 139. Future studies on genes will open more research areas about all head and neck neoplasms.

[Type here]

I have also presented a short evolution of surgical techniques addressed to the oncological head and neck pathology, focusing on endoscopic sinus surgery, that has become the gold standard of care in Western Europe and U.S.A.

The second part of my thesis describes future projects that aim a continuous development of my academic career. This part starts with the resume of the most important accomplishments so far, the base of the next stage. I have worked as investigator, main investigator, coordinator, in research teams and clinical trials. I have attended 35 national and international courses, many of which had as the main theme the surgical approach of oncological head and neck pathology.

The results of the research I have made is published in ISI articles (10 as main author, 14 as co-author) and BDI, with a total impact index, FCIAP 11,43, Hirsch 8, but also by adding my contribution in publishing 12 books. I am a lecturer for the ENT course since 2012, with a total of 3 or 4 series of students per year, especially for English speaking students. In 2015 I have contributed in elaborating two class books for English speaking students, both printed and edited editions, as a unique course book.

As the next goal, I want to be a part of translational medicine, applying in general practice the results of the research, approaching new themes on the base of previous results: the study regarding the relationship between HPV vaccination and tumour pathology of the head and neck, HPV infection and radiotherapy response, applying bacteriostatic or bactericide substances in wound care, active pharmacological substances in nanoparticles as a postsurgical treatment of the fungal pathology.

The main goal is continuing my development in endoscopic approach of the sinuses, including borderline pathology affecting the orbit and skull base, along with neurosurgeons, as part of a multidisciplinary team. Also, I intend to apply modern technology, neuro-navigation, robot surgery in oncological practice. Another subject of my interest is postsurgical social integration of patients suffering from head and neck malignancies, developing a department destined to voice and deglutition rehabilitation and nutrition of the oncological patient.

The last part of my thesis contains the bibliography.