

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ**



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. IONESCU ECATERINA

Student-doctorand:

ALBU ȘTEFAN-DIMITRIE

2024

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ**

***CONSIDERAȚII ASUPRA IMPLICAȚILOR GENETICE ÎN
PATOLOGIA PARODONTALĂ ȘI ORTODONTICĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. IONESCU ECATERINA

Student-doctorand:

ALBU ȘTEFAN-DIMITRIE

2024

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate:	I
Listă abrevierilor:	II
Lista tabelor:	IV
Lista figurilor:	IX
Introducere	1
I. PARTEA GENERALĂ	5
Capitolul 1	5
1. Boala parodontală: etiopatogenie, clasificare, implicații microbiene și imunologice	5
1.1. Etiopatogenia bolii parodontale	6
1.2. Clasificarea bolii parodontale	9
1.3. Implicații microbiene în boala parodontală	10
1.4. Implicații imunologice în boala parodontală	13
Capitolul 2	16
2. Anomaliile dento-maxilare: etiopatogenie, clasificare, implicații în patologia parodontală	16
2.1. Etiopatogenia anomaliilor dento-maxilare	16
2.2. Clasificarea anomaliilor dento-maxilare.....	18
2.3. Implicațiile anomaliilor dento-maxilare în patologia parodontală	20
Capitolul 3	25
3. Considerații asupra implicațiilor factorului genetic în patologia parodontală și ortodontică	25
3.1. Implicațiile factorului genetic în patologia parodontală și ortodontică	26
3.2. Implicațiile polimorfismelor genetice în patologia ortodontică	28
3.3. Implicațiile polimorfismelor genetice în patologia parodontală.....	29

II. CERCETAREA ȘTIINȚIFICĂ PERSONALĂ	32
Capitolul 4	32
4. Metodologia generală a cercetării științifice	32
4.1. Ipoteza, scopul și obiectivele generale	32
4.2. Loturile de cercetare	33
4.3. Metoda de cercetare	34
4.4. Prelucrarea datelor	35
Capitolul 5	36
5. Studiul privind determinarea încărcăturii bacteriene la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare asociate.....	36
5.1. Introducere	36
5.2. Material și metodă	37
5.3. Rezultate	47
5.4. Discuții.....	73
5.5. Concluzii.....	79
Capitolul 6	80
6. Studiu comparativ privind determinarea particularităților încărcăturii bacteriene la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare.....	80
6.1. Introducere	80
6.2. Material și metodă	81
6.3. Rezultate	84
6.4. Discuții.....	110
6.5. Concluzii.....	117
Capitolul 7	119
7. Studiu privind determinarea profilului genetic inflamator prin analiza polimorfismelor mononucleotidice ale interleukinelor IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-6 și TNF-α.....	119
7.1. Introducere	119
7.2. Material și metodă	120
7.3. Rezultate	125
7.4. Discuții.....	139

7.5..Concluzii.....	147
Capitolul 8	148
8. Concluzii, contribuții personale și direcții viitoare de dezvoltare	148
Bibliografie	152

Introducere

Motivația științifică a prezentei cercetări privind considerațiile asupra implicațiilor genetice în patologia parodontală și ortodontică este strâns legată de impactul semnificativ al anomaliilor dento-maxilare asupra sănătății orale. De la riscul crescut de apariție a bolii parodontale, la afectarea țesuturilor de susținere ale dinților, rezorbția osoasă și progresia bolii parodontale, aceste anomalii impun necesitatea planificării unui tratament integrat, personalizat și inovativ, care să aibă un impact pozitiv asupra calității vieții pacienților.

Studiile epidemiologice și cercetările clinice în domeniu indică legăturile strânse dintre anomaliile dento-maxilare și prevalența bolii parodontale în diferite grupuri populaționale, facilitând astfel identificarea factorilor de risc specifici și dezvoltarea de noi strategii mai eficiente de prevenție, diagnostic precoce, personalizat și tratament țintit. Acestea sunt posibile prin abordarea interdisciplinară și eficientă a patologiei dento-maxilo-parodontale.

Studiul implicațiilor genetice în patologia parodontală și ortodontică prezintă o *motivație științifică* profundă atât pentru profesioniștii din domeniul stomatologic, cât și pentru cercetătorii științifici. Acesta le oferă clinicienilor posibilitatea de a adopta abordări terapeutice nu doar complexe, dar și profund interdisciplinare, perfect sincronizate cu ultimele descoperiri științifice. În același timp, cercetătorii sunt încurajați să exploreze noi perspective, facilitând astfel o înțelegere mai profundă a legăturii dintre anomaliile dento-maxilare și boala parodontală.

Importanța, nouitatea și relevanța actuală a temei mele de cercetare rezidă în complexitatea strategiei actuale de cercetare la nivel molecular, care explorează relația complexă dintre două specialități-cheie ale stomatologiei: ortodonția și parodontologia. Interdisciplinaritatea acestei teme atrage o atenție sporită din partea comunității științifice și a profesioniștilor din domeniul sănătății orale, subliniind potențialul său de a revoluționa înțelegerea și managementul anomaliilor dento-maxilare în contextul unei practici medicale moderne și holistic integrate. Dacă până nu demult tratamentele stomatologice se limitau la o abordare singulară, unidisciplinară, în prezent, progresele în cercetarea științifică și adoptarea tehnologiei moderne – de la explorări imagistice și modelare computerizată, la investigații de genetică moleculară – permit identificarea factorilor de risc, instituirea precoce a măsurilor specifice de prevenție, diagnosticarea precisă și planificarea adecvată a tratamentelor în cadrul echipelor multidisciplinare și interdisciplinare.

Tema abordată este de mare actualitate, nu doar la nivel național, ci și internațional, dat fiind numărul foarte redus de studii din literatura de specialitate care analizează impactul

direct al cercetărilor de genetică moleculară asupra patologiei parodontale asociate cu anomaliile dento-maxilare.

Ipoteza generală care a stat la baza cercetării mele științifice este că anomaliile dento-maxilare, în strânsă corelație cu factorul microbial și cel imunologic, potențate de profilul genetic unic al fiecărui individ, reprezintă factori de risc majori asociați cu dezvoltarea și progresia bolii parodontale.

În epoca actuală a genomicii și proteomicii, obiectivele specifice ale acestei cercetări se extind dincolo de identificarea și cuantificarea încărcăturii bacteriene la pacienții cu boala parodontală și anomalii dento-maxilare utilizând metode avansate de microbiologie genomică. Cercetarea personală vizează, de asemenea, elaborarea profilului genomic inflamator al pacienților, prin analiza polimorfismelor nucleotidice unice ale celor mai relevante gene, asociate biomoleculelor cu potențial de biomarkeri inflamatori. Această abordare nu doar că amplifică înțelegerea mecanismelor patogene ale bolii parodontale în contextul anomaliilor dento-maxilare, dar și dezvoltă potențialul de diagnostic și tratament personalizat al pacienților.

În scopul îndeplinirii obiectivelor propuse, am implementat cele mai avansate *metode și tehnici de investigație genetică la nivel molecular*, utilizând tehnologie de ultimă generație, care a permis prelucrarea probelor conform celor mai înalte standarde ale geneticii moleculare. Astfel, am efectuat analiza microbiologică cantitativă și calitativă a 12 specii bacteriene parodontopatogene prin metoda qRT-PCR (quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction) utilizând sistemul Bio-Rad CFX-96 Real-Time, controlat de software-ul Bio-Rad CFX Maestro 2.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, SUA) și am analizat polimorfismele nucleotidice unice ale citokinelor pro-inflamatorii – IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-6 și TNF- α – utilizând tehnologia microfluidică Fluidigm (Fluidigm Corporation, South San Francisco, California, SUA).

Metodologia cercetării științifice a fost fundamentată pe o abordare interdisciplinară, menită să investigheze în profunzime impactul anomaliilor dento-maxilare asupra bolii parodontale. Studiul integrează dimensiunile clinice, microbiologice și genetice, oferind o abordare holistică asupra acestei patologii. Pentru a asigura validitatea și fiabilitatea datelor, cercetarea personală a fost structurată în trei studii, realizate pe două și, respectiv, trei loturi distincte de participanți, selectați conform unor criterii stricte de includere și excludere, care au vizat omogenitatea grupurilor și relevanța rezultatelor obținute. Cele trei loturi de participanți au fost distribuite astfel: Lotul 1: Pacienți diagnosticați cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare, Lotul 2: Pacienți cu boală parodontală fără anomalii dento-

maxilare și Lotul 3: Subiecți clinic sănătoși, fără boală parodontală și fără anomalii dento-maxilare. Această structură mi-a permis realizarea unei analize comparative detaliate între grupuri, facilitând identificarea unor corelații semnificative între prezența anomaliilor dento-maxilare și evoluția bolii parodontale, în raport cu factorii microbieni, imunologici și predispoziția genetică individuală.

Lucrarea este structurată în două secțiuni principale, cu o structură conformă, ce îmbină armonios aspecte teoretice cu cercetarea personală originală.

Partea generală este configurată în trei capitole. În acest context, *Capitolul 1*, intitulat „Boala parodontală: etiopatogenie, clasificare, implicații microbiene și imunologice”, *capitolul 2*, intitulat „Anomaliile dento-maxilare: etiopatogenie, clasificare, implicații în patologia parodontală” și *capitolul 3*, intitulat „Considerații asupra implicațiilor factorului genetic în patologia parodontală și ortodontică”, ilustrează stadiul actual al cunoașterii implicațiilor genetice în domeniul patologiei parodontale și ortodontice.

În cea de-a doua parte, dedicată **contribuțiilor personale**, am prezentat trei studii originale, fiecare presupunând o investigație profundă asupra interacțiunilor dintre anomaliile dento-maxilare și boala parodontală, în corelație cu microbiologia genomică și predispoziția genetică individuală.

Primul studiu, intitulat „Studiul privind determinarea încărcăturii bacteriene la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare asociate”, analizează încărcătura microbiană cu 12 tulpini bacteriene la pacienți cu anomalii dento-maxilare și boală parodontală versus pacienți cu boală parodontală, dar fără anomalii dento-maxilare.

Al doilea studiu, intitulat „Studiu comparativ privind determinarea particularităților încărcăturii bacteriene la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare”, care reprezintă o continuare a studiului precedent, vizează compararea încărcăturii microbiene cu 12 tulpini bacteriene, la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare, comparativ cu pacienții cu boală parodontală fără anomalii dento-maxilare și pacienții clinic sănătoși, fără boală parodontală și anomalii dento-maxilare.

Al treilea studiu, intitulat „Studiu privind determinarea profilului genetic inflamator prin analiza polimorfismelor mononucleotidice ale interleukinelor IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-6 și TNF- α ”, urmărește determinarea profilului genomic inflamator în patologia parodontală și ortodontică prin analiza polimorfismelor genetice ale markerilor pro-inflamatori ai interleukinelor, IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-6, și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α) la pacienți cu anomalii dento-maxilare și boală parodontală versus pacienți cu boală parodontală, dar fără anomalii dento-maxilare.

Rezultatele cercetării științifice personale oferă noi perspective asupra mecanismelor specifice de acțiune ale diferitelor specii bacteriene, care contribuie la inițierea și evoluția bolii parodontale, subliniind importanța unui management clinic personalizat, bazat pe particularitățile microbiologice și genetice ale fiecărui pacient. Aceste studii subliniază necesitatea unei abordări integrate și inovatoare în patologia ortodontică și parodontală, cu potențial de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

Cercetarea personală prezintă *caracter interdisciplinar și pluridisciplinar*, evidențiat prin impactul cercetărilor genomice asupra factorilor microbial și imunologic în contextul binomului ortodonție-parodontologie. Acest demers permite o înțelegere profundă și cuprinzătoare a mecanismelor fundamentale ale medicinei secolului XXI, caracterizată printr-o abordare genomică predictivă, preventivă, personalizată și participativă.

Cercetarea personală a debutat cu un studiu pilot, care ulterior a fost extins progresiv. Ca urmare, aceasta prezintă câteva *limite* care trebuie luate în considerare pentru a înțelege corect contextul și relevanța rezultatelor. Dimensiunea redusă a eșantioanelor studiate poate limita puterea statistică a concluziilor și aplicabilitatea rezultatelor la o populație mai largă, iar diversitatea participanților, limitată la o singură regiune geografică, poate reduce variabilitatea genetică observată. Totodată, analiza unui număr restrâns de tulpini bacteriene limitează înțelegerea completă a implicării factorului microbial în patologia parodontală și ortodontică, iar selecția limitată a markerilor genetici individuali analizați restricționează evaluarea altor variante genetice unice potențial relevante pentru patologia orală. Recunoașterea acestor limite este esențială pentru a ghida cercetări viitoare mai cuprinzătoare și riguroase, asigurând o evaluare mai profundă a relațiilor complexe care guvernează interacțiunea dintre diferitele specii bacteriene, polimorfismele genetice individuale și evoluția afecțiunilor studiate.

Prin implementarea în practică a unor *direcții viitoare de cercetare* – concretizate în extinderea eșantioanelor, diversificarea populațiilor studiate, analiza unui spectru mai larg de tulpini bacteriene și investigarea unui număr sporit de secvențe mononucleotidice – îmi propun extinderea acestui studiu în cadrul unui proiect de cercetare de o mai mare amploare, conceput cu rigoare științifică și viziune strategică, desfășurat într-un colectiv format din tineri cercetători pasionați și personalități de prestigiu, recunoscute pentru expertiza lor în domeniu, care să confere studiului inițial noi perspective și abordări inovatoare, de natură transdisciplinară, contribuind astfel la perfecționarea actului medical și la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pacienților.

CERCETAREA ȘTIINȚIFICĂ PERSONALĂ

Metodologia generală a cercetării

Ipoteza generală care a stat la baza cercetării mele științifice este că anomaliile dento-maxilare, potențate de profilul genetic unic al fiecărui individ, reprezintă factori de risc majori asociați cu dezvoltarea și progresia bolii parodontale.

Cele două *obiective generale* ale cercetării mele științifice au fost următoarele:

1. Evaluarea cantitativă și calitativă a bacteriilor parodontopatogene utilizând tehnici avansate de genetică moleculară (qRT-PCR), prin determinarea prevalenței și concentrației acestora în loturile studiate. În cadrul primului studiu, cercetarea a vizat compararea încărcăturii bacteriene între două loturi de pacienți, respectiv între pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP, dar fără AnDM. În cadrul celui de-al doilea studiu, cercetarea a fost extinsă, prin introducerea în studiu a celui de-al treilea lot, constituit din pacienți clinic sănătoși, fără BP și AnDM.

2. Evaluarea profilului genomic inflamator individual prin analiza polimorfismelor nucleotidice unice ale interleukinelor (IL-1A, IL-1B și IL-1RN, IL-6) și factorului de necroză tumorală-alfa (TNF-alfa) la pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP fără AnDM, în scopul identificării variantelor genetice asociate cu o susceptibilitate crescută la BP în contextul AnDM. În cadrul acestui studiu a fost necesară stabilirea relației genotip-fenotip la pacienții din cele două loturi și identificarea modului în care aceste polimorfisme influențează răspunsul inflamator și progresia BP la pacienții cu AnDM.

Cercetarea personală a inclus selecția unui număr variabil de pacienți, grupați în trei loturi. Două studii, respectiv, studiul 1 și studiul 3, s-au desfășurat pe două loturi de pacienți (*Lotul 1*: Pacienți cu BP și AnDM, *Lotul 2*: Pacienți cu BP fără AnDM), în timp ce Studiul 2 a inclus analiza a trei loturi de participanți (*Lotul 1*: Pacienți cu BP și AnDM, *Lotul 2*: Pacienți cu BP fără AnDM, *Lotul 3*: Pacienți clinic sănătoși, fără BP și AnDM).

Referitor la *informațiile demografice*, incluzând vârsta, sexul, nivelul de educație și obiceiurile de fumat, împreună cu datele clinice și de diagnostic, acestea au fost colectate și documentate din dosarele pacienților.

Metoda de lucru utilizată în cadrul primelor două studii a fost reprezentată de analiza microbiologică cantitativă și calitativă a 12 tulpini bacteriene, prin tehnica reacției de

polimerizare în lanț în timp real qRT-PCR (quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction), utilizând sistemul Bio-Rad CFX-96 Real-Time, controlat de software-ul Bio-Rad CFX Maestro 2.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, SUA).

Metoda de lucru utilizată pentru identificarea polimorfismelor genetice ale markerilor pro-inflamatori ai interleukinelor, IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-6 și TNF- α , a fost reprezentată de genotiparea polimorfismelor nucleotidice unice IL-1A rs1800587, IL-1B rs1143634, IL-1RN rs419598, IL-6 rs1800795 și TNF- α rs1800629, utilizând tehnologia microfluidică Fluidigm (Fluidigm Corporation, South San Francisco, California, SUA).

Datele obținute au fost colectate, organizate și pregătite pentru analiza statistică, eliminând datele incomplete sau eronate. Pentru efectuarea analizelor statistice și interpretarea rezultatelor am utilizat software-ul statistic IBM SPSS Statistics 25 și Microsoft Office Excel/Word 2021.

Studiul 1: Studiul privind determinarea încărcăturii bacteriene la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare asociate

Introducere

Studiul referitor la determinarea încărcăturii bacteriene a 12 specii bacteriene parodontopatogene pe două loturi de pacienți s-a desfășurat în cadrul Facultății de Stomatologie a U.M.F. "Carol Davila" din București, cu avizul Comisiei de Etică a Cercetării Științifice (număr protocol: 27652/02.02.2024) și în conformitate cu Declarația de la Helsinki din anul 1975 [14].

Toți pacienții au primit informații scrise privind detaliile cercetării științifice, au acceptat și au semnat "Consimțământul informat al pacientului" și "Consimțământul privind protecția datelor cu caracter personal".

Obiectivul principal al cercetării a vizat compararea încărcăturii bacteriene a 12 specii parodontopatogene între două grupuri de pacienți: Lotul 1, care include pacienți cu anomalii dento-maxilare și afectare parodontală, și Lotul 2, format din pacienți cu afectare parodontală dar fără anomalii dento-maxilare.

Obiectivele specifice ale studiului meu au vizat: determinarea încărcăturii bacteriene a bacteriilor *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Capnocytophaga ochracea*,

Capnocytophaga sputigena și *Capnocytophaga gingivalis* la pacienții cu BP și AnDM versus pacienții cu BP fără AnDM.

Material și metodă

Toți participanții incluși în studiu, au fost împărțiți în două grupuri distincte:

- Lotul 1: Pacienți cu anomalii dento-maxilare și afectare parodontală.
- Lotul 2: Pacienți cu afectare parodontală, dar fără anomalii dento-maxilare.

Rezultate

Analiza cantitativă a încărcăturii bacteriene a celor 12 tulpini bacteriene a indicat niveluri semnificativ crescute ale speciilor din complexul roșu la pacienții cu AnDM față de cei fără AnDM. Concentrațiile de *Tannerella forsythia* ($p=0.020$, media = 6.04 ± 0.72 vs. media = 4.4 ± 1.89), *Treponema denticola* ($p=0.023$, mediana = 4.32, IQR = 2.76-5.53 vs. mediana = 1.93, IQR = 0-3.19) și *Porphyromonas gingivalis* ($p=0.002$, mediana = 5.64, IQR = 4.94-5.98 vs. mediana = 2.48, IQR = 0-4.05) au fost semnificativ mai ridicate la pacienții cu AnDM [14].

Studiul bacteriilor cu grad mediu de patogenitate a indicat că dintre bacteriile complexului portocaliu, doar concentrațiile de *Eikenella corrodens* ($p=0.040$, media= 4.55 ± 1.02 vs. media= 3.23 ± 1.56), *Campylobacter rectus* ($p<0.001$, media= 4.2 ± 0.56 vs. media= 1.8 ± 1.51) și *Prevotella intermedia* ($p=0.043$, mediana=5.04, IQR=0-5.49 vs. mediana=0, IQR=0-3.39) au fost semnificativ crescute la pacienții cu AnDM comparativ cu cei fără AnDM [14]. În contrast, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens* au fost semnificativ crescute la pacienții fără AnDM [14].

Studiul bacteriilor cu grad mic de patogenitate a indicat că, dintre bacteriile complexului verde, doar concentrațiile de *Capnocytophaga sputigena* ($p=0.011$, mediana = 5.91, IQR = 5.47-6.17 vs. mediana = 4.63, IQR = 3.83-5.64) și *Capnocytophaga gingivalis* ($p=0.007$, mediana = 5.87, IQR = 5.34-6.03 vs. mediana = 4.4, IQR = 3.5-5.71), au fost semnificativ crescute la pacienții cu AnDM comparativ cu cei fără AnDM [14].

În cadrul analizei calitative a celor 12 tulpini microbiene cu diferite grade de patogenitate parodontală (mare, medie și mică), fiecare bacterie analizată a fost evaluată în funcție de prezența sa în cele două loturi de pacienți.

Studiul a arătat că *Porphyromonas gingivalis* s-a asociat semnificativ mai frecvent cu AnDM, fiind prezentă la 90% dintre pacienți, comparativ cu 30% dintre pacienții fără AnDM

($p=0.028$). În schimb, *Treponema denticola* ($p=0,106$) și *Tannerella forsythia* ($p=0,474$) nu au prezentat diferențe semnificative între cele două loturi.

În ceea ce privește bacteria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($p=0,517$), bacterie cu grad mare de parodontopatogenitate, aceasta nu a prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri, astfel încât nivelul concentrației sale nu a fost semnificativ diferit între pacienții cu sau fără AnDM.

Analiza calitativă a bacteriilor cu grad mediu de patogenitate a indicat că în cazul bacteriilor complexului portocaliu, *Eikenella corrodens* ($p=1.000$), *Campylobacter rectus* ($p=0,474$), *Prevotella intermedia* ($p=0.073$), *Fusobacterium nucleatum* ($p=0,325$) și *Prevotella nigrescens* ($p=1.000$), diferențele dintre grupuri nu au fost semnificative statistic conform testului Fisher, astfel încât nivelul concentrației acestora nu a fost semnificativ diferit între pacienții cu sau fără AnDM.

Analiza calitativă a bacteriilor cu grad mic de patogenitate a indicat că în cazul bacteriilor complexului verde, *Capnocytophaga sputigena* a prezentă la 50% dintre pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu 0% dintre pacienții cu BP dar fără AnDM ($p=0.033$). În contrast, *Capnocytophaga ochracea* ($p=1.000$) și *Capnocytophaga gingivalis* ($p=0,474$) nu au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri, astfel încât nivelul concentrației acestor două bacterii nu a fost semnificativ diferit între pacienții cu sau fără AnDM.

Concluzii

1. Studiul demonstrează o corelație semnificativă între prezența AnDM și încărcătură crescută de bacterii parodontopatogene, în special din complexe microbiene roșu și portocaliu.

2. Bacteriile parodontopatogene cu patogenitate crescută, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* și *Porphyromonas gingivalis*, au fost observate în concentrații semnificativ crescute la pacienții cu AnDM comparativ cu cei fără AnDM.

3. Bacteriile parodontopatogene cu patogenitate moderată, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* și *Prevotella intermedia*, au fost de asemenea prezente în concentrații semnificativ mai mari la pacienții cu AnDM.

4. Bacteriile parodontopatogene cu patogenitate scăzută, *Capnocytophaga sputigena* și *Capnocytophaga gingivalis*, au fost detectate în concentrații semnificativ mai mari la pacienții cu AnDM.

5. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens* au fost detectate în concentrații semnificativ mai mari la pacienții fără AnDM.

6. Încărcătura bacteriană de *Capnocytophaga ochracea* nu a fost semnificativ diferită între pacienții cu sau fără anomalii dento-maxilare.

7. Pacienții care au prezentat concentrații ridicate de *Porphyromonas gingivalis* și *Capnocytophaga sputigena* s-au asociat semnificativ mai frecvent cu prezența anomaliilor dento-maxilare.

Studiul 2: Studiu comparativ privind determinarea particularităților încărcăturii bacteriene la pacienții cu boală parodontală și anomalii dento-maxilare

Introducere

Acest studiu se înscrie în continuarea cercetărilor anterioare, având drept obiectiv compararea încărcăturii bacteriene între următoarele categorii de subiecți: pacienți cu boală parodontală asociată anomaliilor dento-maxilare, pacienți cu boală parodontală fără anomalii dento-maxilare și indivizi clinic sănătoși.

Obiectivele specifice au vizat compararea încărcăturii bacteriene cu 12 specii bacteriene parodontopatogene, aparținând complexelor violet (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), roșu (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* și *Tannerella forsythia*), portocaliu (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens*) și verde (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens*) la pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu cei care au doar BP, fără AnDM, precum și față de pacienții clinic sănătoși, fără BP și AnDM

Material și metodă

Toți participanții incluși în studiu, au fost împărțiți în trei grupuri distincte:

- Lotul 1: Pacienți cu anomalii dento-maxilare și afectare parodontală
- Lotul 2: Pacienți cu afectare parodontală, dar fără anomalii dento-maxilare

- Lotul 3: Pacienți fără anomalii dento-maxilare și afectare parodontală.

Rezultate

Analiza cantitativă a bacteriilor cu grad mare de patogenitate a indicat că *Tannerella forsythia* ($p=0.007$) și *Porphyromonas gingivalis* ($p=0.002$) au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi. Pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare au prezentat o concentrație bacteriană semnificativ mai mare comparativ cu pacienții din celelalte două loturi.

În ceea ce privește *Treponema denticola* ($p=0.004$), diferențele între grupuri au fost de asemenea semnificative statistic, dar testele post-hoc au arătat că pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare au avut o valoare a concentrației semnificativ mai mare (mediana = 4.32, IQR = 2.77-5.54) doar comparativ cu pacienții fără parodontită și anomalii dento-maxilare (mediana = 0, IQR = 0-0.96) ($p=0.003$).

Spre deosebire de bacteriile cu patogenitate crescută ale complexului roșu, concentrația de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nu a înregistrat diferențe semnificative statistic între cele trei loturi.

Studiul bacteriilor cu grad mediu de patogenitate a indicat că, dintre bacteriile complexului portocaliu, *Eikenella corrodens* ($p=0.037$), *Campylobacter rectus* ($p<0.001$) și *Fusobacterium nucleatum* ($p=0.015$) au prezentat diferențe semnificative statistic. În contrast, pentru *Prevotella intermedia* și *Prevotella nigrescens*, diferențele între loturi nu au fost semnificative statistic.

Eikenella corrodens a prezentat doar o tendință spre semnificație statistică (posibil din cauza numărului mic de pacienți), cu o concentrație mai mare la pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare comparativ cu pacienții fără parodontită și anomalii dento-maxilare ($p=0.091$) sau comparativ cu pacienții cu parodontită, dar fără anomalii dento-maxilare ($p=0.099$).

Campylobacter rectus a indicat că pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare au prezentat o valoare a concentrației semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără parodontită și anomalii dento-maxilare ($p=0.006$), sau comparativ cu pacienții cu parodontită dar fără anomalii dento-maxilare ($p=0.002$).

Fusobacterium nucleatum a arătat că pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare au prezentat o valoare a concentrației semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără parodontită și anomalii dento-maxilare ($p=0.047$), ceea ce sugerează rolul

important al acestora în exacerbarea inflamației parodontale în prezența anomaliilor dento-maxilare.

Studiul bacteriilor cu grad mic de patogenitate a indicat că toate bacteriile complexului verde, *Capnocytophaga ochracea* ($p=0.008$), *Capnocytophaga sputigena* ($p=0.014$) și *Capnocytophaga gingivalis* ($p=0.010$), au înregistrat diferențe semnificative statistice. Pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare au prezentat o concentrație bacteriană semnificativ mai mare de *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena* și *Capnocytophaga gingivalis*, comparativ cu pacienții fără parodontită și AnDM. În plus, *Capnocytophaga gingivalis* a înregistrat o valoare a concentrației semnificativ mai mare la pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare (mediana = 5.87, IQR = 5.34-6.04), comparativ cu pacienții cu parodontită, dar fără anomalii dento-maxilare (mediana = 4.41, IQR = 3.5-5.71) ($p=0.025$).

În ceea ce privește pacienții din Lotul 1 (BP și AnDM), aceștia au prezentat concentrații semnificativ mai mari de *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena* și *Capnocytophaga gingivalis*, comparativ cu pacienții din Loturile 2 (BP fără AnDM) și 3 (Sănătoși).

Pacienții din Lotul 2 (BP fără AnDM), deși nu au înregistrat diferențe semnificative statistice, au prezentat concentrații ușor mai mari de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea* și *Capnocytophaga sputigena* comparativ cu pacienții din Lotul 3 (Sănătoși). În schimb, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus* și *Capnocytophaga gingivalis* au prezentat concentrații ușor mai mici la pacienții din Lotul 2 comparativ cu pacienții din Lotul 3.

Referitor la pacienții din Lotul 3 (Sănătoși), aceștia au înregistrat concentrații foarte scăzute ale bacteriilor patogene studiate, comparativ cu pacienții din Lotul 1 (BP și AnDM) și respectiv pacienții din Lotul 2 (BP fără AnDM).

Analiza comparativă a Loturilor 1 (BP și AnDM) și 3 (Sănătoși) a indicat că pacienții din Lotul 1 (BP și AnDM) au prezentat concentrații bacteriene semnificativ mai mari pentru *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena* și *Capnocytophaga gingivalis* comparativ cu pacienții din Lotul 3.

Analiza comparativă a Loturilor 2 (BP fără AnDM) și 3 (Sănătoși) a ilustrat că pacienții din Lotul 2 (BP fără AnDM) au prezentat concentrații mai mari de bacterii

parodontopatogene comparativ cu pacienții sănătoși din Lotul 3, deși diferențele nu au fost semnificative statistic pentru majoritatea bacteriilor. Totuși, pentru *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus* și *Capnocytophaga gingivalis*, concentrațiile au fost ușor mai mari în Lotul 3 comparativ cu Lotul 2, dar fără semnificație statistică.

Analiza comparativă a Loturilor 1 (BP și AnDM) și 2 (BP fără AnDM) a indicat că pacienții din Lotul 1 (BP și AnDM) au prezentat concentrații semnificativ mai mari de *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus* și *Capnocytophaga gingivalis* comparativ cu pacienții din Lotul 2 (BP fără AnDM), în timp ce *Eikenella corrodens* și *Capnocytophaga sputigena* au înregistrat doar o tendință către semnificație statistică. Alte bacterii, precum *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* și *Prevotella nigrescens*, nu au prezentat diferențe semnificative statistic între cele două loturi, deși concentrațiile lor au fost mai mari în Lotul 1.

În concluzie, pacienții din Lotul 1 (BP și AnDM) au înregistrat concentrații semnificativ mai mari de bacterii parodontopatogene comparativ cu pacienții din Loturile 2 (BP fără AnDM) și 3 (Sănătoși), indicând că prezența anomaliilor dento-maxilare contribuie semnificativ la creșterea încărcăturii bacteriene.

Analiza calitativă a bacteriilor cu patogenitate ridicată a arătat că distribuția bacteriei *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nu a prezentat diferențe semnificative între loturile analizate ($p=0,238$).

Distribuția pacienților în funcție de loturile analizate și concentrațiile bacteriilor din complexul roșu, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* și *Porphyromonas gingivalis*, a evidențiat diferențe semnificative între grupuri.

În cazul bacteriei *Treponema denticola*, 60% dintre pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații ridicate, în contrast cu Lotul 2 (parodontită fără anomalii dento-maxilare), unde doar 10% dintre pacienți au înregistrat astfel de valori. În plus, la 60% dintre pacienții din Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare), *Treponema denticola* nu a fost detectabilă, evidențiind diferențele semnificative între grupuri.

Referitor la *Tannerella forsythia*, toți pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) și 80% dintre pacienții din Lotul 2 (cu parodontită, dar fără anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații ridicate. În Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare), concentrațiile au fost distribuite egal, 50% dintre pacienți având concentrații ridicate și 50% concentrații scăzute.

În cazul bacteriei *Porphyromonas gingivalis*, 90% dintre pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații ridicate, în contrast cu Lotul 2 (parodontită fără anomalii dento-maxilare), unde doar 30% dintre pacienți au înregistrat astfel de valori. În Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare), nu au fost detectate concentrații ridicate. În plus, peste 90% dintre pacienții din Lotul 3 au prezentat valori scăzute, subliniind diferențele semnificative între grupuri.

În concluzie, pacienții cu parodontită și anomalii dento-maxilare (Lotul 1) au prezentat cea mai mare prevalență a concentrațiilor ridicate de bacterii din complexul roșu, comparativ cu pacienții cu parodontită, dar fără anomalii dento-maxilare (Lotul 2) și cei fără parodontită și anomalii dento-maxilare (Lotul 3).

Distribuția pacienților în funcție de loturile analizate și concentrațiile bacteriilor din complexul portocaliu, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia* și *Fusobacterium nucleatum*, a evidențiat diferențe semnificative între grupuri, spre deosebire de *Campylobacter rectus* și *Prevotella nigrescens* care nu au înregistrat astfel de diferențe.

În cazul bacteriei *Eikenella corrodens*, toți pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) și Lotul 2 (cu parodontită, dar fără anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații scăzute sau nedetectabile. În Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare), deși 80% dintre pacienți au înregistrat concentrații scăzute sau nedetectabile, 20% dintre aceștia au prezentat concentrații ridicate, ceea ce subliniază diferențele semnificative între grupuri.

Referitor la *Prevotella intermedia*, 60% dintre pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații ridicate, în timp ce doar 10% dintre pacienții din Lotul 2 (cu parodontită, dar fără anomalii dento-maxilare) și Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare) au înregistrat astfel de valori, ceea ce subliniază diferențele semnificative între grupuri.

În ceea ce privește *Fusobacterium nucleatum*, 40% dintre pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) și 30% dintre pacienții din Lotul 2 (parodontită fără anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații ridicate. În contrast, toți pacienții din Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare) au înregistrat concentrații scăzute, subliniind diferențele semnificative între grupuri.

Analiza distribuției pacienților în funcție de loturile analizate și concentrațiile bacteriilor din complexul verde a evidențiat diferențe semnificative între grupuri doar pentru *Capnocytophaga sputigena*, în timp ce pentru *Capnocytophaga ochracea* și *Capnocytophaga gingivalis* nu au fost înregistrate astfel de diferențe.

În cazul bacteriei *Capnocytophaga sputigena*, 50% dintre pacienții din Lotul 1 (cu parodontită și anomalii dento-maxilare) au prezentat concentrații ridicate. În contrast, mai puțin de 10% dintre pacienții din Lotul 2 (parodontită fără anomalii dento-maxilare) și Lotul 3 (fără parodontită și anomalii dento-maxilare) au înregistrat astfel de valori. În plus, testele Z cu corecție Bonferroni au arătat că pacienții cu concentrații ridicate de *Capnocytophaga sputigena* s-au asociat semnificativ mai frecvent cu parodontita și anomaliile dento-maxilare (50% vs. 0%).

În cazul bacteriilor *Capnocytophaga ochracea* și *Capnocytophaga gingivalis*, diferențele dintre grupuri nu au fost semnificative statistic conform testului Fisher, indicând că aceste bacterii nu prezintă variații semnificative în concentrație între grupurile studiate.

Concluzii

1. Bacteriile parodontopatogene cu patogenitate crescută, *Tannerella forsythia* și *Porphyromonas gingivalis*, au prezentat diferențe semnificative statistic. Pacienții cu boală parodontală (BP) și anomalii dento-maxilare (AnDM) au înregistrat concentrații bacteriene semnificativ mai mari comparativ cu pacienții din celelalte două loturi.

2. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nu a prezentat diferențe semnificative statistic între loturi.

3. Bacteriile parodontopatogene cu patogenitate moderată, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* și *Fusobacterium nucleatum*, au prezentat diferențe semnificative statistic. Pacienții cu BP și AnDM au înregistrat concentrații semnificativ crescute comparativ cu pacienții fără BP și AnDM.

4. *Prevotella intermedia* și *Prevotella nigrescens* nu au prezentat diferențe semnificative statistic între loturi.

5. Bacteriile parodontopatogene cu patogenitate scăzută, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena* și *Capnocytophaga gingivalis*, au prezentat diferențe semnificative statistic. Pacienții cu BP și AnDM au înregistrat concentrații bacteriene semnificativ mai mari comparativ cu pacienții fără BP și AnDM.

6. *Capnocytophaga gingivalis* a înregistrat o valoare a concentrației semnificativ crescută la pacienții cu BP și AnDM comparativ cu cei cu BP dar fără AnDM.

7. Bacteriile fără diferențe semnificative între loturi: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* și *Prevotella nigrescens* nu au arătat diferențe semnificative statistic între loturi.

8. Bacteriile complexului roșu, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* și *Porphyromonas gingivalis*, au fost semnificativ asociate cu BP, în special la pacienții cu BP însoțită de AnDM.

9. Bacteriile complexului portocaliu, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Eikenella corrodens*, au prezentat diferențe semnificative între grupurile studiate, fiind mai frecvente în cazurile de BP și AnDM asociate.

10. Bacteriile complexului verde au prezentat variații semnificative, *Capnocytophaga sputigena* fiind mai prevalentă la pacienții cu BP și AnDM, în timp ce *Capnocytophaga ochracea* și *Capnocytophaga gingivalis* nu au prezentat diferențe semnificative între cele trei loturi.

Studiul 3: Studiu privind determinarea profilului genetic inflamator prin analiza polimorfismelor mononucleotidice ale interleukinelor IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-6 și TNF- α

Introducere

Acest studiu, la fel ca și precedentele, s-a desfășurat în cadrul Facultății de Stomatologie a U.M.F. "Carol Davila" din București, cu avizul Comisiei de Etică a Cercetării Științifice (număr protocol: 27652/02.02.2024) și în conformitate cu Declarația de la Helsinki din anul 1975 [15].

Obiectivele specifice ale acestui studiului au vizat: determinarea polimorfismului IL-1A rs1800587 concretizat în analiza cantitativă a alelelor T și C ale IL-1A rs1800587 și a genotipurilor TT, TC vs. CC la pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu pacienții cu BP fără AnDM, determinarea polimorfismului IL-1B rs1143634 reprezentat de analiza cantitativă a alelelor T și C ale IL-1B rs1143634 și a genotipurilor TT, TC vs. CC la pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu pacienții cu BP fără AnDM, determinarea polimorfismului IL-1RN rs419598 concretizat în analiza cantitativă a alelelor T și C ale IL-1RN rs419598 și a genotipurilor TT, TC vs. CC la pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu pacienții cu BP fără AnDM, determinarea polimorfismului IL-6 rs1800795 reprezentat de Analiza cantitativă a alelelor C și G ale IL-6 rs1800795 și a genotipurilor CC, GC vs. GG la pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu pacienții cu BP fără AnDM și determinarea polimorfismului TNF- α rs1800629 concretizat în analiza cantitativă a alelelor A și G ale TNF- α rs1800629 și a

genotipurilor AA, AG vs. GG la pacienții cu BP și AnDM, comparativ cu pacienții cu BP fără AnDM [15].

Material și metodă

Toți participanții incluși în studiu, au fost împărțiți în două grupuri distincte:

- Lotul 1: Pacienți cu anomalii dento-maxilare și afectare parodontală
- Lotul 2: Pacienți cu afectare parodontală, dar fără anomalii dento-maxilare

Rezultate

Studiul polimorfismului IL-1A rs1800587 a indicat că, distribuția genotipurilor IL-1A în rândul pacienților cu și fără anomalii dento-maxilare (AnDM) a prezentat o tendință interesantă. Deși diferențele nu sunt semnificative statistic ($p=0.057$, Testul Exact al lui Fisher), genotipul C/C apare mai frecvent la pacienții fără AnDM (90% vs. 40%). Similar, alela T tinde să fie asociată cu prezența AnDM ($p=0.057$, Testul Exact al lui Fisher) [15].

Analiza distribuției genotipurilor *IL-1B rs1143634* în raport cu AnDM a ilustrat o tendință de asociere. Deși diferențele nu sunt semnificative statistic ($p=0.057$, Testul Exact al lui Fisher), există o tendință către o asociere a genotipului C/T cu BP în prezența AnDM (60% vs. 10%). O tendință similară a fost observată și pentru alela T ($p=0.057$, Testul Exact al lui Fisher). Frecvențele alelelor C și T ale *IL-1B rs1143634*, deși nu au înregistrat diferențe semnificative statistic în acest studiu, indică o frecvență vizibil mai mare a alelei T la pacienții din Lotul 1, cu boala parodontală și anomalii dento-maxilare asociate [15].

Analiza cantitativă a polimorfismului *IL-1RN rs419598* a aratat că frecvența genotipurilor C/C, C/T și T/T nu diferă semnificativ între grupuri ($p=0.332$, Testul Exact al lui Fisher). În plus, distribuția alelei T a *IL-1RN rs419598*, a indicat faptul că, prezența acestei alele nu este semnificativ diferită între pacienții cu și fără AnDM ($p=1.000$, Testul Exact al lui Fisher).

Analiza combinată a polimorfismelor *IL-1A rs1800587* sau *IL-1B rs1143634* a indicat existența unei asocieri semnificative ($p=0.020$, Testul Exact al lui Fisher) între prezența alelei T pentru oricare dintre cele două gene și BP asociată cu AnDM (70% vs. 10%) [15].

Analiza combinată a polimorfismelor *IL-1A rs1800587* și *IL-1B rs1143634* a evidențiat o asociere semnificativă statistic între prezența alelelor T pentru ambele gene și BP asociată cu AnDM ($p=0.025$, Testul Exact al lui Fisher). Datele sugerează că pacienții

care nu prezintă alela T pentru niciuna dintre gene au o prevalență semnificativ crescută în Lotul 2, constituit din pacienți cu BP fără AnDM (90% vs. 30%).

Analiza cantitativă a *polimorfismului IL-6 rs1800795*, a indicat diferențe semnificative între grupurile cu și fără AnDM în ceea ce privește genotipurile și alelele IL-6 rs1800795. Astfel, genotipul G/C s-a asociat semnificativ mai frecvent la pacienții cu BP și AnDM (60% vs. 10%, $p=0.020$), în timp ce genotipul G/G a fost mai frecvent la pacienții fără AnDM (90% vs. 30%). În plus, analiza alelelor a indicat că alela C a IL-6 rs1800795 este semnificativ mai frecvent întâlnită la pacienții cu BP și AnDM (70% vs. 10%, $p=0.020$).

Analiza distribuției genotipurilor *TNF- α rs1800629* în rândul pacienților cu și fără AnDM a indicat că genotipul A/G a fost prezent la 50% dintre pacienții cu BP și AnDM, în timp ce genotipul G/G a fost prezent la 100% dintre pacienții cu BP fără AnDM. Testul Fisher a indicat o diferență semnificativă statistic între grupuri ($p=0.033$), sugerând că genotipul A/G este asociat cu o probabilitate mai mare de a dezvolta BP în prezența AnDM.

Analiza distribuției alelelor *TNF- α rs1800629* în rândul pacienților cu și fără AnDM a arătat că alela A a fost prezentă la 50% dintre pacienții cu BP și AnDM și absentă la cei fără AnDM. Această diferență a fost semnificativă statistic ($p=0.033$), indicând o asociere puternică între prezența alelei A și BP în asociere cu prezența AnDM.

Concluzii

1. Frecvențele alelei T și genotipului C/T ale polimorfismelor IL-1A rs1800587 și IL-1B rs1143634 au fost semnificativ mai ridicate la pacienții cu boală parodontală (BP) și anomalii dento-maxilare (AnDM).
2. Frecvențele alelei C și genotipului C/C ale polimorfismelor IL-1A rs1800587 și IL-1B rs1143634 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BP fără AnDM.
3. Pentru polimorfismul IL-1RN rs419598, nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între loturi în ceea ce privește frecvențele genotipurilor sau alelelor.
4. Frecvențele alelei C și genotipului G/C ale polimorfismului IL-6 rs1800795 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BP și AnDM.
5. Frecvența genotipului G/G pentru polimorfismul IL-6 rs1800795 a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BP fără AnDM.
6. Frecvențele alelei A și genotipului A/G ale polimorfismului *TNF- α rs1800629* au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BP și AnDM.

7. Frecvențele genotipului G/G ale polimorfismului TNF- α rs1800629 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BP fără AnDM.

Concluzii, contribuții personale și direcții viitoare de dezvoltare

În contextul actual al cercetării, tehnologiile avansate de secvențiere genică și analiza microbiologică la nivel molecular deschid noi orizonturi în înțelegerea și managementul bolii parodontale.

Ca particularitate, cercetarea personală a evidențiat rolul esențial al microbiologiei genomice și al determinării profilului genomic inflamator individual în identificarea susceptibilității și progresiei bolii parodontale în prezenta anomaliilor dento-maxilare. De asemenea, rezultatele obținute demonstrează importanța integrării datelor genomice în practica clinică, promovând astfel dezvoltarea unor strategii personalizate de prevenție și tratament.

Contribuțiile cercetării personale s-au concretizat în:

1. Evaluarea cantitativă și calitativă a 12 tulpini bacteriene parodontopatogene aparținând complexelor violet (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), roșu (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* și *Tannerella forsythia*), portocaliu (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens*) și verde (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens*), utilizând tehnici avansate de genetică moleculară (qRT-PCR) (37-46, 82-83).

2. Determinarea și compararea încărcăturii microbiene cu 12 specii bacteriene parodontopatogene, între grupurile analizate, constituite din pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP fără AnDM și pacienții clinic sanați (49-60, 86-97).

3. Determinarea distribuției pacienților raportată la grupurile analizate (pacienții cu BP și AnDM, pacienții cu BP fără AnDM și pacienții clinic sanați) și concentrația a 12 specii bacteriene parodontopatogene, aparținând complexelor violet (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), roșu (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* și *Tannerella forsythia*), portocaliu (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens*) și verde (*Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella nigrescens*) (61-72, 98-109).

4. Evaluarea profilului genomic inflamator individual prin analiza polimorfismelor nucleotidice unice ale interleukinelor IL-1A rs1800587, IL-1B rs1143634 și IL-1RN rs419598, IL-6 rs1800795 și factorului de necroză tumorală alfa TNF- α rs1800629 la pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP fără AnDM (**127-136**).

5. Determinarea polimorfismul IL-1A rs1800587, IL-1B rs1143634 și IL-1RN rs419598 prin analiza cantitativă a alelelor T, C și a genotipurilor TT, TC vs. CC la pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP fără AnDM (**127-134**).

6. Determinarea polimorfismului IL-6 rs1800795 materializat prin analiza cantitativă a alelelor C, G și a genotipurilor CC, GC vs. GG la pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP fără AnDM (**135, 136**).

7. Determinarea polimorfismului TNF- α rs1800629, reflectat prin analiza cantitativă a alelelor A, G și a genotipurilor AA, AG vs. GG la pacienții cu BP și AnDM vs. pacienții cu BP fără AnDM (**137, 138**).

8. Publicarea a două articole ISI:

- **Albu ȘD**, Suciu I, Albu CC, Dragomirescu AO, Ionescu E. Impact of Malocclusions on Periodontopathogenic Bacterial Load and Progression of Periodontal Disease: A Quantitative Analysis. *Microorganisms*. 2024 Jul 29;12(8):1553. doi: 10.3390/microorganisms12081553 [**14**].

- **Albu ȘD**, Dragomirescu AO, Albu CC, Suciu I, Ionescu E. Genetic Polymorphisms Of Interleukins IL-1A, IL-1B, and IL-1RN in patients with periodontal disease and dento-maxillary anomalies. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2024; 16(3): 253-266. doi: 10.6261/RJOR.2024.3.16.27 [**15**].

Direcții viitoare de dezvoltare

În continuare, îmi propun extinderea acestei cercetări științifice printr-o analiză genomică mai aprofundată de secvențiere integrală a genomului (WGS), secvențiere integrală a exomului (WES) și interpretarea bio-informatică a datelor, dedicată evaluării impactului integrării tehnologiilor genomice în practica stomatologică. Prin adoptarea celor mai avansate tehnologii de secvențiere genomică și a instrumentelor de analiză bioinformatică de ultimă generație, îmi propun ca *stomatologia genomică* să devină o realitate în practica medicală. Această abordare inovatoare va redefini standardele în prevenția și gestionarea bolii parodontale, mai ales în contextul prezentei anomaliilor dento-maxilare și va marca un salt revoluționar în medicina genomică, aducând îmbunătățiri semnificative în calitatea vieții pacienților și deschizând noi orizonturi pentru cercetarea științifică.

Bibliografie selectivă

1. Neela PK, Atteeri A, Mamillapalli PK, Sesham VM, Keesara S, Chandra J, Monica U, Mohan V. Genetics of Dentofacial and Orthodontic Abnormalities. *Glob Med Genet.* 2020;7(4):95-100. doi: 10.1055/s-0040-1722303.
2. Greening M. Periodontal Disease: Explaining 2017 AAP Guidelines and Treatment Options [Internet]. Today's RDH. 2022. Available from: <https://www.todayrhd.com/periodontal-disease-explaining-2017-aap-guidelines-and-treatment-options/> (Accessed: 18 September 2023).
3. Moreira R da S, de Moura MRB, Manguiera EVC. Prevalence of Malocclusion in Brazil and Associated Factors Among Adolescents 15-19 Years Old [Internet]. *Issues in Contemporary Orthodontics.* InTech; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/59507>
4. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *ScientificWorldJournal.* 2020 May 28;2020:2146160. doi: 10.1155/2020/2146160.
5. Antunes A, Botelho J, Mendes JJ, Delgado AS, Machado V, Proença L. Geographical Distribution of Periodontitis Risk and Prevalence in Portugal Using Multivariable Data Mining and Modeling. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Oct 20;19(20):13634. doi:10.3390/ijerph192013634.
6. Udoh S, Adukwu E, Varadi A, Saad S. Effectiveness of the Human Oral Microbe Identification Microarray in Identifying Periodontal Pathogens: A Systematic Review. *Applied Microbiology.* 2022; 2(3):614-625. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol2030047>
7. Belibasakis GN, Belstrøm D, Eick S, Gursøy UK, Johansson A, Könönen E. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontol 2000.* 2023 Jan 20. doi: 10.1111/prd.12473.
8. Kozak M, Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(6):5231. <https://doi.org/10.3390/ijms24065231>
9. Yuan S, Fang C, Leng WD, Wu L, Li BH, Wang XH, Hu H, Zeng XT. Oral microbiota in the oral-genitourinary axis: identifying periodontitis as a potential risk of genitourinary cancers. *Mil Med Res.* 2021;8(1):54. doi: 10.1186/s40779-021-00344-1.

10. Lakshman Samaranayake. Essential Microbiology for Dentistry 5th Edition. 2018. (Ed) Elsevier, 2018, pp400, ISBN: 9780702074356, eBook ISBN: 9780702075216
11. Uffelmann, E., Huang, Q.Q., Munung, N.S. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 1, 59 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
12. Hu YJ, Berndt SI, Gustafsson S, Ganna A; Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium; Hirschhorn J, North KE, Ingelsson E, Lind DY. Meta-analysis of gene-level associations for rare variants based on single-variant statistics. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):236-48. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.06.011.
13. Moreno Uribe LM, Miller SF. Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion. *Orthod Craniofac Res.* 2015;18 Suppl 1(0 1):91-99. doi: 10.1111/ocr.12083.
14. **Albu ȘD**, Suciu I, Albu CC, Dragomirescu AO, Ionescu E. Impact of Malocclusions on Periodontopathogenic Bacterial Load and Progression of Periodontal Disease: A Quantitative Analysis. *Microorganisms.* 2024 Jul 29;12(8):1553. doi: 10.3390/microorganisms12081553.
15. **Albu ȘD**, Dragomirescu AO, Albu CC, Suciu I, Ionescu E. Genetic Polymorphisms Of Interleukins IL-1A, IL-1B, and IL-1RN in patients with periodontal disease and dento-maxillary anomalies. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation.* 2024; 16(3): 253-266. doi: 10.6261/RJOR.2024.3.16.27
16. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. SNP - rs1800587 [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800587>
17. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. SNP - rs1143634 [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1143634>
18. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. SNP - rs419598 [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs419598>

19. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. SNP - rs1800795 [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800795>

20. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. SNP - rs1800629 [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800629>