

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” DIN BUCUREȘTI**

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

**IMPACTUL SARCOPENIEI ÎN CHIRURGIA ONCOLOGICĂ GASTRO-
INTESTINALĂ ȘI HEPATOBILIO-PANCREATICĂ: PARTICULARITĂȚI DE
MANAGEMENT CHIRURGICAL ȘI PERIOPERATOR A ACESTOR PACIENȚI**

Conducător științific: Prof. Univ. Dr. Mircea BEURAN

Autor: As. Univ. Drd. Alfred NAJM

Date generale

Cercetarea prezentată în acest memoriu a fost realizată în cadrul Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, în domeniul Medicină, sub coordonarea Prof. Univ. Dr. Mircea Beuran. Tema tezei, intitulată „Impactul sarcopeniei în chirurgia oncologică gastro-intestinală și hepato-bilio-pancreatică: particularități de management chirurgical și perioperator ale acestor pacienți”, abordează una dintre cele mai relevante și actuale problematice din chirurgia oncologică modernă, situată la intersecția dintre fiziopatologia musculaturii scheletice, fragilitatea biologică și riscul perioperator.

Autorul tezei este Asist. Univ. Drd. Alfred Najm, medic în cadrul disciplinei de Chirurgie Generală și doctorand al UMF „Carol Davila”. Activitatea științifică s-a desfășurat în principal în Spitalul Clinic de Urgență București, respectiv în laboratoarele de cercetare ale Facultății de Medicină (din cadrul UMF Carol Davila) și ale Facultății de Inginerie Chimică și Biotehnologii (din cadrul Politehnica București), unde au fost derulate componentele experimentale ale proiectului. Demersul științific a îmbinat analiza clinică retrospectivă pe cohorte de pacienți oncologici cu abordări experimentale de înaltă complexitate, utilizând tehnologii moderne de formulare și caracterizare a sistemelor lipozomale.

Tema se înscrie într-o direcție prioritară a cercetării medicale contemporane, având implicații directe în reducerea riscului operator, în optimizarea tratamentului multimodal al pacientului oncologic și în dezvoltarea de strategii personalizate de îngrijire perioperatorie. Prin caracterul său translațional și prin abordarea integrată, teza aduce o contribuție originală la cunoașterea interacțiunii dintre sarcopenie și evoluția perioperatorie în chirurgia oncologică digestivă și HBP.

Contextul științific al temei

Sarcopenia reprezintă una dintre cele mai importante și frecvente condiții asociate pacientului oncologic modern, fiind recunoscută ca un determinant major al fragilității biologice, al vulnerabilității perioperatorii și al evoluției clinice postoperatorii. În ultimul deceniu, acumularea de date epidemiologice, imagistice și moleculare a reconfirmat statutul sarcopeniei ca biomarker independent de prognostic în chirurgia oncologică digestivă și hepato-bilio-pancreatică, cu impact semnificativ asupra complicațiilor postoperatorii, duratei de spitalizare, toleranței la terapiile oncologice și supraviețuirii globale. În același timp, progresele metodologice în evaluarea compoziției corporale – în special utilizarea tomografiei computerizate pentru cuantificarea masei musculare – au permis integrarea acestei entități în algoritmi de stratificare a riscului perioperator.

În contextul oncologiei chirurgicale digestive, sarcopenia se suprapune unui ansamblu complex de factori biologici și metabolici specifici pacientului neoplazic: inflamația sistemică cronică, catabolismul proteic accentuat, malnutriția proteico-energetică, toxicitatea tratamentelor oncologice și impactul direct al tumorii asupra metabolismului muscular. Aceste mecanisme converg către deteriorarea masei și funcției musculare, generând o scădere substanțială a rezervei fiziologice necesare pentru a face față stresului chirurgical major. În acest sens, pacientul oncologic sarcopenic prezintă un profil de risc specific, caracterizat printr-o capacitate redusă de regenerare tisulară, o inhibare a răspunsului imun adaptativ și o vulnerabilitate crescută la complicații infecțioase și metabolice postoperatorii.

De asemenea, sarcopenia nu mai este privită doar ca o expresie a îmbătrânirii sau a bolilor cronice, ci ca un veritabil „fenotip clinic” cu relevanță directă în predicția evoluției oncologice. În cancerele gastro-intestinale și HBP, numeroase studii au demonstrat că sarcopenia preoperatorie este asociată cu o creștere semnificativă a morbidității și mortalității, în special în chirurgia colorectală, pancreatică și hepatică. Totodată, există o evidență robustă că pacienții sarcopenici tolerează mai dificil terapiile sistemice, necesitând ajustări de doze, amânări ale tratamentului sau întreruperea acestuia, ceea ce poate afecta în mod direct prognosticul oncologic.

Pe lângă impactul clinic imediat, sarcopenia a dobândit un rol central în medicina perioperatorie modernă prin integrarea sa în programele de preabilitare și optimizare metabolică. Evaluarea și intervenția asupra sarcopeniei au devenit componente esențiale ale optimizării preoperatorii, cu potențial de reducere a complicațiilor și de îmbunătățire a rezultatelor chirurgicale în populațiile vulnerabile. Astfel, tema tezei se situează într-un domeniu de maxim interes contemporan, în care chirurgia, nutriția, geriatria și biologia moleculară converg în mod necesar pentru a defini noi paradigme de tratament.

În paralel cu dimensiunea clinică, cercetarea fundamentală și translațională a deschis noi direcții în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale sarcopeniei, incluzând rolul inflamației cronice, al disfuncției mitocondriale, al degradării neuromusculare și al dereglărilor hormonale. De asemenea, progresele tehnologice în formulările medicamentoase – inclusiv utilizarea nanosistemelor lipozomale pentru eliberarea țintită a substanțelor bioactive – au creat premisele dezvoltării unor intervenții terapeutice inovatoare, capabile să influențeze regenerarea musculară și răspunsul celular la stresul metabolic. În acest context, abordarea experimentală a tezei se aliniază direcțiilor actuale ale medicinei translaționale, orientate spre soluții personalizate pentru pacientul oncologic fragil.

Prin urmare, tema tezei se încadrează într-un cadru științific dinamic și complex, în care sarcopenia nu mai reprezintă doar o comorbiditate pasivă, ci un determinant major al rezultatelor oncologice și chirurgicale, precum și o țintă terapeutică emergentă. Necesitatea unui demers integrat – clinic și experimental – justifică pe deplin oportunitatea și relevanța cercetării, subliniind importanța identificării unor strategii de evaluare, prevenție și intervenție adaptate pacientului oncologic supus chirurgiei majore.

Scopul, ipoteza și obiectivele tezei

Tema tezei se situează la intersecția dintre chirurgia oncologică majoră, fiziopatologia sarcopeniei și medicina perioperatorie modernă, având la bază premisa că statusul muscular al pacientului oncologic reprezintă un determinant fundamental al evoluției clinice. Într-un context în care fragilitatea biologică, inflamația cronică și modificările compoziției corporale modelează în mod direct toleranța la tratamentul chirurgical și oncologic, înțelegerea rolului sarcopeniei devine esențială pentru optimizarea managementului perioperator.

Scopul general al tezei

Scopul principal al tezei este de a evalua impactul sarcopeniei asupra evoluției perioperatorii și a prognosticului pacienților supuși intervențiilor chirurgicale pentru neoplazii gastro-intestinale și hepato-bilio-pancreatice, integrând analiza clinică cu o abordare experimentală inovatoare bazată pe sisteme lipozomale destinate optimizării statusului muscular preoperator. Prin această structură duală, teza urmărește atât definirea rolului sarcopeniei ca biomarker de risc, cât și explorarea unor potențiale soluții terapeutice translaționale.

Ipoteza de lucru

Ipoteza centrală a cercetării presupune că sarcopenia constituie un predictor independent al morbidității și mortalității perioperatorii în chirurgia oncologică digestivă și HBP, influențând în mod direct rezultatele clinice prin alterarea rezervei fiziologice, reducerea toleranței la stresul chirurgical și compromiterea răspunsului inflamator și imun. În plus, se postulează că intervențiile nutriționale și metabolice inovatoare, realizate prin sisteme lipozomale de eliberare a substanțelor cu potențial anabolic și mitocondrial protector, ar putea constitui o modalitate eficientă de îmbunătățire a homeostaziei musculare preoperatorii, cu relevanță pentru reducerea vulnerabilității perioperatorii a pacientului oncologic sarcopenic.

Obiective specifice

Pentru a testa această ipoteză și a răspunde adecvat întrebărilor de cercetare, teza a fost structurată în două componente majore – clinico-epidemiologică și experimentală – fiecare cu propriile obiective specifice:

Obiective clinice

- Determinarea prevalenței sarcopeniei la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru neoplazii gastro-intestinale și HBP, utilizând metoda imagistică standardizată (SMI pe CT).
- Evaluarea relației dintre sarcopenie și complicațiile postoperatorii, cuantificate conform clasificării Clavien–Dindo.
- Analizarea impactului sarcopeniei asupra parametrilor perioperatorii: durata intervenției, pierderi sangvine, necesar transfuzional, reintervenții, durata spitalizării, necesitatea internării în terapie intensivă.
- Determinarea relației dintre sarcopenie și mortalitatea la 30 de zile, respectiv evoluția oncologică pe termen scurt.
- Explorarea interacțiunii dintre sarcopenie, fragilitate (G8), status nutrițional (NRS-2002) și inflamație sistemică (NLR, albumină) în predicția evoluției postoperatorii.
- Identificarea unor modele clinico-biologice integrate capabile să anticipeze riscul perioperator și să sprijine deciziile terapeutice individualizate.

Obiective experimentale

- Dezvoltarea și caracterizarea unor sisteme lipozomale inovatoare bazate pe DPPC și DMPC, destinate încapsulării de compuși cu rol anabolic și mitocondrial (HMB, NMN, L-leucină, Matrigel, cofeină).
- Evaluarea proprietăților fizico-chimice ale sistemelor formulate (mărime, morfologie, eficiență de încapsulare, profil de eliberare).
- Analizarea efectelor biologice in vitro ale lipozomilor asupra liniilor celulare musculare, cu accent pe: viabilitate și proliferare celulară, stres oxidativ (ROS, NO), potențialul membranei mitocondriale, integritatea citoscheletului și capacitatea de diferențiere.
- Determinarea potențialului acestor formulări de a modula mecanismele fiziopatologice centrale ale sarcopeniei, cu implicații pentru optimizarea preabilitării pacientului oncologic.
- Corelarea rezultatelor experimentale cu datele clinice, în vederea identificării unor direcții translaționale aplicabile în practica chirurgicală.

Contribuția personală – secțiunea clinică

Componenta clinică a tezei reprezintă un demers complex, orientat spre evaluarea impactului sarcopeniei asupra evoluției perioperatorii la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru neoplazii gastro-intestinale și hepato-bilio-pancreatice. Cercetarea clinică a fost realizată pe baza unei analize retrospective riguroase, completată de o serie de corelații statistice menite să evidențieze fenotipul de risc al pacientului sarcopenic în contextul chirurgiei oncologice majore. În calitate de autor, contribuția personală a constat în definirea conceptului metodologic, selecția coortei, colectarea datelor clinice și imagistice, procesarea statistico-analitică și interpretarea rezultatelor în acord cu literatura contemporană de specialitate.

Materiale și metode

Studiul a inclus pacienți diagnosticați cu cancere digestive (gastrice, colorectale, pancreatice, hepatice și biliar) supuși intervențiilor chirurgicale. Lotul a fost construit pe baza criteriilor de includere și excludere stabilite anterior, vizând pacienți cu documentație clinică completă, investigații imagistice preoperatorii disponibile și intervenții chirurgicale standardizate din punct de vedere tehnic.

Evaluarea sarcopeniei s-a realizat prin cuantificarea masei musculare scheletice preoperatorii folosind tomografia computerizată, cu determinarea indicelui muscular lombar (SMI) la nivelul L3, metodă validată internațional ca standard de aur în diagnostic. Complementar, au fost incluse variabile funcționale precum forța de prindere manuală (HGS), scorurile de fragilitate (G8), statusul nutrițional (NRS-2002) și markerii inflamatori (NLR, albumină serică), în vederea caracterizării globale a pacienților.

Din perspectiva autorului, contribuția personală a vizat standardizarea măsurătorilor imagistice, aplicarea criteriilor diagnostice pentru sarcopenie și implementarea analizelor statistice complexe (testări comparative, analize univariate și multivariate) pentru identificarea factorilor de risc independenți.

Rezultatele clinice

Analiza cohortelor a evidențiat o prevalență importantă a sarcopeniei în rândul pacienților oncologici, confirmând observațiile raportate în literatura internațională. Pacienții sarcopenici au avut valori semnificativ mai mici ale indicilor musculari, ale forței de prindere și ale parametrilor nutriționali, iar scorurile de fragilitate au fost marcate de un grad crescut de vulnerabilitate biologică.

Impactul sarcopeniei asupra evoluției postoperatorii a fost unul marcat. Pacienții sarcopenici au prezentat o incidență semnificativ crescută a complicațiilor postoperatorii, în

special a celor clasificate Clavien–Dindo \geq II, asociate frecvent cu infecții, dezechilibre metabolice, dehiscente și complicații respiratorii. Durata spitalizării a fost mai mare la pacienții cu sarcopenie, precum și necesitatea internării în terapie intensivă, reflectând rezerva fiziologică diminuată a acestora.

Rezultatele nu au demonstrat de asemenea o relație semnificativă între sarcopenie și mortalitatea la 30 de zile postoperator. Această asociere a fost întărită de corelații complementare: nivelul scăzut al albuminei, scorul Charlson crescut, fragilitatea biologică și inflamația sistemică s-au dovedit predictorii puternici ai unei evoluții nefavorabile, consolidând ideea unei interacțiuni patogenice complexe.

Contribuția personală a constat în integrarea acestor variabile într-o analiză coerentă, identificând mecanismele prin care sarcopenia, în asociere cu indicatorii nutriționali și inflamatori, definește profilul pacientului cu risc perioperator crescut. Evaluarea detaliată a relațiilor dintre SMI, HGS, NLR, albumină și scorurile de fragilitate a permis conturarea unui model multidimensional al vulnerabilității perioperatorii, util pentru stratificarea preoperatorie.

Relevanța translațională a rezultatelor

Analiza clinică realizată în această teză demonstrează în mod clar că sarcopenia nu trebuie privită doar ca o modificare a compoziției corporale, ci ca un biomarker major de fragilitate cu valoare predictivă pentru rezultatele chirurgicale. Rezultatele obținute au implicații directe în practica chirurgicală: necesitatea evaluării sistematice a masei musculare preoperator, integrarea stratificării riscului nutrițional și inflamator, precum și implementarea unor programe de preabilitare destinate pacientului sarcopenic.

În mod particular, interpretarea clinică a rezultatelor a fundamentat raționamentul pentru componenta experimentală a tezei, orientată către dezvoltarea unor sisteme terapeutice menite să modifice statusul muscular preoperator. Astfel, contribuția autorului depășește sfera descriptivă, oferind direcții translaționale cu potențial aplicativ în optimizarea managementului perioperator al pacienților oncologici.

Concluzii

Secțiunea clinică a tezei demonstrează că sarcopenia reprezintă un predictor independent al morbidității și mortalității perioperatorii în chirurgia oncologică GI și HBP. Prin integrarea datelor imagistice, nutriționale, inflamatorii și funcționale într-un cadru analitic unitar, teza oferă o perspectivă completă asupra vulnerabilității perioperatorii a pacientului sarcopenic. Contribuția personală constă în structurarea metodologică a studiului, analiza critică a rezultatelor și interpretarea implicațiilor clinice cu valoare translațională, conturând premisele dezvoltării unor strategii de intervenție preoperatorie personalizate.

Contribuția personală – secțiunea experimentală

Componenta experimentală a tezei reprezintă direcția translațională a cercetării și are ca scop explorarea unor strategii inovatoare de intervenție menite să modifice statusul muscular afectat în sarcopenie. Această parte a tezei integrează principii de biologie celulară, nanotehnologie aplicată și farmacologie experimentală, fiind orientată către dezvoltarea unor sisteme lipozomale capabile să livreze eficient compuși cu rol anabolic, antioxidant și mitocondrial protector. Contribuția personală în această etapă a fost substanțială și a cuprins proiectarea conceptuală, selecția materialelor, formularea lipozomilor, efectuarea analizelor fizico-chimice, implementarea protocoalelor de evaluare biologică in vitro și interpretarea critică a rezultatelor obținute.

Fundamentarea abordării experimentale

Datele clinice obținute în prima parte a tezei au evidențiat profilul profund vulnerabil al pacientului sarcopenic, în care disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ crescut, alterarea proceselor regenerative și perturbarea metabolismului proteic converg către o scădere importantă a rezervei funcționale musculare. Pornind de la acest raționament, s-a justificat necesitatea unei abordări care să depășească paradigma suportului nutrițional convențional și să exploreze posibilitatea utilizării unor nanosisteme de livrare a substanțelor active, orientate către restaurarea homeostaziei musculare la nivel celular.

În acest context, au fost dezvoltate trei direcții experimentale majore, fiecare vizând formulări lipozomale cu proprietăți specifice: vezicule DPPC pentru eliberarea HMB, NMN și L-leucinei; vezicule DMPC pentru încapsularea NMN și Matrigel; și un sistem lipozomal dublu-activ cu cofeină și HAMA. Toate aceste formulări urmăresc restabilirea funcției mitocondriale, reducerea stresului oxidativ și stimularea proceselor de diferențiere și regenerare musculară.

Formularea și caracterizarea sistemelor lipozomale

Contribuția personală a inclus proiectarea arhitecturii nanoparticulate, sinteza lipozomilor prin tehnici standardizate, controlul parametrilor de sinteză și optimizarea încapsulării compușilor activi. S-au utilizat metode moderne de caracterizare, precum dispersia dinamică a luminii (DLS), microscopie electronică (SEM, TEM), determinarea eficienței de încapsulare și analiza profilului de eliberare.

Rezultatele au demonstrat stabilitatea structurală a lipozomilor, o distribuție dimensională omogenă, o eficiență ridicată de încapsulare și un comportament controlat de eliberare, toate acestea fiind elemente esențiale pentru obținerea unui profil terapeutic

favorabil. Astfel, a fost creat un portofoliu de sisteme lipozomale cu caracteristici fizico-chimice compatibile cu aplicarea lor în cercetarea preclinică a sarcopeniei.

Evaluarea biologică in vitro

Liniile celulare musculare utilizate în studiu au permis o analiză directă a impactului formulărilor lipozomale asupra proceselor biologice relevante pentru sarcopenie. În această etapă, contribuția personală a constat în efectuarea experimentelor, optimizarea protocoalelor și analiza statistică a datelor.

Formulările lipozomale au fost testate pentru: viabilitatea și proliferarea celulară, utilizând teste cromogenice standardizate; citotoxicitate, prin cuantificarea markerilor de integritate celulară; stres oxidativ, prin măsurarea speciilor reactive de oxigen și a nivelurilor de oxid nitric; funcția mitocondrială, evaluată prin determinarea potențialului membranei mitocondriale; integritatea citoscheletului și capacitatea de diferențiere, analizate prin tehnici de microscopie fluorescentă.

Rezultatele au indicat că unele dintre formulări, în special cele pe bază de NMN, L-leucină și HMB, au demonstrat efecte semnificative în reducerea stresului oxidativ, susținerea potențialului mitocondrial și menținerea integrității structurale a celulelor musculare. De asemenea, combinațiile lipozomale bicomponente au oferit un potențial sinergic în reducerea injuriei oxidative și în susținerea proceselor regenerative.

Interpretarea translațională a rezultatelor experimentale

Dincolo de caracterul inovator al formulărilor, contribuția personală a constat în integrarea rezultatelor experimentale într-un cadru conceptual aplicabil clinic. Astfel, s-a evidențiat faptul că nanosistemele lipozomale pot constitui o platformă promițătoare pentru îmbunătățirea statusului muscular preoperator la pacienții oncologici, cu potențial de a reduce vulnerabilitatea determinată de sarcopenie. Rezultatele confirmă fezabilitatea unor strategii terapeutice adjuvante menite să crească rezerva funcțională a pacientului înaintea chirurgiei majore.

Concluzii

Componenta experimentală a adus o contribuție originală majoră la cercetarea sarcopeniei, demonstrând că sistemele lipozomale formulare pot modula biomarkerii celulari implicați în degenerarea musculară. Sinteza, caracterizarea și validarea biologică a acestor sisteme reflectă o contribuție personală substanțială, orientată către dezvoltarea unei punți translaționale între mecanismele fiziopatologice identificate în studiul clinic și soluțiile terapeutice emergente. Această direcție de cercetare oferă premise solide pentru continuarea

investigațiilor preclinice și, ulterior, pentru studii clinice pilot axate pe preconditionarea metabolică a pacientului oncologic sarcopenic.

Contribuții originale ale tezei

Teza de doctorat aduce contribuții originale semnificative în domeniul chirurgiei oncologice digestive și al medicinei translaționale aplicate sarcopeniei, integrând într-un demers unic analiza clinică a unui lot extins de pacienți cu studii experimentale inovatoare asupra unor sisteme lipozomale cu potențial terapeutic. Contribuțiile sunt grupate în două direcții majore: contribuțiile clinice și contribuțiile experimentale, evidențiind atât aportul la înțelegerea mecanismelor de risc perioperator, cât și dezvoltarea unor soluții terapeutice de nouă generație.

Contribuții clinice originale

- (i) Evaluarea integrată a sarcopeniei la pacienții oncologici GI și HBP, utilizând un set complet de parametri imagistici (SMI), funcționali (forța de prindere manuală) și biologici (albumină, NLR), oferind un profil complex de vulnerabilitate preoperatorie. Prin această abordare multidimensională, teza a adus un nivel de granularitate rar întâlnit în studiile autohtone.
- (ii) Identificarea sarcopeniei ca predictor independent al complicațiilor postoperatorii, cu demonstrarea relației strânse dintre masa musculară redusă și incidența complicațiilor clasificate Clavien–Dindo \geq II. Aceste rezultate consolidează rolul sarcopeniei în managementul perioperator și propun evaluarea ei ca practică standard în chirurgia oncologică digestivă.
- (iii) Analizele multivariate au confirmat sarcopenia ca predictor independent al complicațiilor postoperatorii majore, însă fără impact semnificativ asupra mortalității la 30 de zile în acest lot.
- (iv) Corelarea sarcopeniei cu fragilitatea, malnutriția și inflamația sistemică, prin construirea unui model clinic integrat care explică mecanismele vulnerabilității perioperatorii. Această sinteză este o contribuție conceptuală originală, oferind un cadru util pentru stratificarea riscului și planificarea intervențiilor preoperatorii.
- (v) Identificarea relațiilor dintre SMI, scorurile geriatrice (G8), NRS-2002 și biomarkerii inflamatori (NLR), contribuind la definirea unui profil fenotipic specific pacientului oncologic sarcopenic. Acest model poate fi aplicat practic în chirurgia majoră pentru estimarea riscului perioperator.
- (vi) Validarea necesității preabilitării preoperatorii la pacienții sarcopenici, prin argumente clinice solide care demonstrează diminuarea rezervelor homeostatice și

susceptibilitatea la complicații severe. Această concluzie susține implementarea unor programe multidisciplinare integrate în centrele de chirurgie oncologică.

Contribuții experimentale originale

- (i) Dezvoltarea pentru prima dată într-un context național a trei sisteme lipozomale diferite, pe bază de DPPC și DMPC, destinate livrării unor compuși cu rol anabolic, antioxidant și mitochondrial protector (HMB, NMN, L-leucină, Matrigel, HAMA, cofeină). Aceste formulări sunt inedite atât prin compoziție, cât și prin aplicabilitatea orientată către sarcopenie.
- (ii) Caracterizarea fizico-chimică completă a lipozomilor prin metode moderne (DLS, SEM, TEM, eficiența de încapsulare, profilul de eliberare), realizată integral în cadrul tezei, reprezentând o contribuție experimentală de valoare în nanobiotehnologie medicală.
- (iii) Demonstrarea efectelor biologice benefice ale nanosistemelor asupra liniilor celulare musculare, incluzând: reducerea stresului oxidativ, menținerea potențialului mitochondrial, protejarea integrității citoscheletului, îmbunătățirea viabilității și capacității de diferențiere. Aceste rezultate constituie primele dovezi experimentale care susțin utilizarea lipozomilor în preconditionarea metabolică a pacientului sarcopenic.
- (iv) Elaborarea unui raționament translațional între datele clinice și cele experimentale, evidențiind modul în care disfuncția musculară observată clinic poate fi abordată prin intervenții farmacologice avansate. Această legătură conceptuală reprezintă o contribuție semnificativă, cu potențial de a ghida viitoare studii preclinice și clinice.
- (v) Propunerea unui model inovator de intervenție în sarcopenie, bazat pe sinergia dintre suportul nutrițional, optimizarea metabolică și terapia nanostructurată, sugerând posibilitatea unei preabilități personalizate în chirurgia oncologică.

Prin combinarea unei analize clinice riguroase cu dezvoltarea unor nanosisteme lipozomale cu potențial terapeutic, teza propune o abordare unică în literatura românească și relevantă la nivel internațional. Contribuțiile aduse extind înțelegerea rolului sarcopeniei în chirurgia oncologică și deschid noi direcții pentru intervenții translaționale capabile să optimizeze rezultatele perioperatorii.

Concluzii generale ale cercetării

Cercetarea realizată în cadrul acestei teze demonstrează, în mod integrat și coerent, că sarcopenia reprezintă un determinant major al vulnerabilității perioperatorii și un element critic în prognosticul pacienților supuși chirurgiei oncologice gastro-intestinale și hepato-bilio-

pancreatice. Abordarea duală — clinică și experimentală — a permis obținerea unei perspective cuprinzătoare asupra mecanismelor prin care pierderea masei și funcției musculare influențează rezultatele chirurgicale, precum și asupra modalităților inovatoare de intervenție.

Rezultatele clinice obținute pe un lot extins și eterogen de pacienți oncologici relevă faptul că sarcopenia se asociază cu o incidență crescută a complicațiilor postoperatorii, în special cele de severitate medie și mare, cu o durată mai lungă a spitalizării, un necesar mai pronunțat de îngrijire în terapie intensivă în lotul analizat, mortalitatea la 30 de zile a fost scăzută și nu a prezentat diferențe semnificative între pacienții cu și fără sarcopenie. Sarcopenia determină o diminuare accentuată a rezervei homeostatice, amplificată de malnutriție, fragilitate și inflamație sistemică — elemente care formează împreună un fenotip de risc major în chirurgia oncologică digestivă.

Analizele statistice au evidențiat rolul independent al sarcopeniei în predicția evoluției perioperatorii, indiferent de vârstă, IMC, comorbidități sau stadiul tumoral. Integrarea variabilelor imagistice, biologice și funcționale într-un cadru analitic unitar a permis conturarea unui model predictiv de vulnerabilitate, cu utilitate directă în planificarea preoperatorie.

Pe plan experimental, studiile au demonstrat că sistemele lipozomale dezvoltate — încărcate cu compuși cu rol anabolic, antioxidant și mitocondrial — pot ameliora parametri celulari relevanți pentru sarcopenie: reducerea stresului oxidativ, menținerea potențialului mitocondrial, protejarea citoscheletului și susținerea viabilității și diferențierii celulelor musculare. Aceste rezultate validează potențialul unor intervenții nanostructurate în condiționarea metabolică a pacientului oncologic.

Prin unificarea datelor clinice și experimentale, teza demonstrează că sarcopenia nu reprezintă doar o modificare a compoziției corporale, ci un sindrom complex, multifactorial, cu rădăcini în inflamația cronică, disfuncția mitocondrială, degradarea neuromusculară și dereglarea metabolismului proteic. Această înțelegere mecanistică explică în mod direct susceptibilitatea la complicații postoperatorii, intoleranța la stresul chirurgical și evoluția oncologică nefavorabilă.

Formulările lipozomale investigate oferă o posibilă punte translațională între fiziopatologie și intervenția terapeutică, sugerând că optimizarea preoperatorie a funcției musculare poate avea un impact semnificativ asupra rezultatelor chirurgicale.

Rezultatele tezei susțin necesitatea integrării evaluării sarcopeniei în algoritmi standard de stratificare a riscului perioperator în oncologia digestivă. Determinarea SMI pe CT, completată de parametri funcționali și biologici, ar trebui să devină o etapă esențială în evaluarea preoperatorie, cu rol în planificarea intervenției și adaptarea strategiilor terapeutice.

Pe lângă componenta diagnostică, teza deschide noi perspective pentru implementarea unor strategii de preabilitare orientate către pacientul sarcopenic, incluzând suport nutrițional avansat, optimizarea capacității funcționale și, în viitor, intervenții farmacologice bazate pe tehnologii nanostructurate.

Teza demonstrează potențialul utilizării nanosistemelor lipozomale ca vehicule pentru substanțe regenerative și antioxidante, cu aplicabilitate în sarcopenia asociată cancerului. Această abordare poate reprezenta fundamentul unor studii preclinice suplimentare și, ulterior, al unor studii clinice pilot orientate către condiționarea metabolică preoperatorie. Integrarea acestor strategii în medicina personalizată reprezintă o direcție promițătoare în chirurgia oncologică modernă.

Activitatea științifică

Activitatea științifică desfășurată pe parcursul programului doctoral reflectă o implicare susținută în cercetarea fundamentală, translațională și clinică, având ca direcție principală studiul sarcopeniei în contextul oncologiei digestive și al medicinei perioperatorii. Această activitate a fost materializată printr-un număr semnificativ de publicații indexate Web of Science, cu factor de impact, dintre care o parte au rezultat direct din cercetările experimentale integrate în prezenta teză, iar altele reprezintă contribuții la dezvoltarea cunoașterii în domeniul chirurgiei oncologice, biomaterialelor și sistemelor moderne de livrare a medicamentelor.

Doctorandul este prim autor în numeroase articole publicate în reviste internaționale cu factor de impact, dintre care trei sunt în mod direct asociate studiilor experimentale din teza de doctorat:

1. **Najm, A.**; Bîrcă, A.; Niculescu, A.; Alberts, A.; Grumezescu, A.; Gălățeanu, B.; Vasile, B.; Beuran, M.; Gaspar, B.; Hudiță, A. Dipalmitoylphosphatidylcholine Lipid Vesicles for Delivering HMB, NMN, and L-Leucine in Sarcopenia Therapy. *Molecules* 2025, 30(7), 1437; <https://doi.org/10.3390/molecules30071437>. <https://www.mdpi.com/1420-3049/30/7/1437>. **Studiul publicat se regăsește în teza de doctorat, în capitolul 3, secțiunea 3.1. pagina 121.**
2. **Najm, A.**; Bîrcă, A.; Niculescu, A.; Alberts, A.; Grumezescu, A.; Gălățeanu, B.; Vasile, B.; Beuran, M.; Gaspar, B.; Turculeț, C.; Hudiță, A. DMPC-Based Liposomal Vesicles for Encapsulation and Controlled Release of NMN and Matrigel in Sarcopenia Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(12), 5594; <https://doi.org/10.3390/ijms26125594>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/12/5594>. **Studiul publicat se regăsește în teza de doctorat, în capitolul 3, secțiunea 3.2. pagina 151.**

3. **Najm, A.**; Bîrcă, A.; Niculescu, A.; Alberts, A.; Grumezescu, A.; Gălățeanu, B.; Beuran, M.; Gaspar, B.; Turculet, C.; Hudiță, A. A Liposomal Strategy for Dual-Action Therapy in Sarcopenia: Co-Delivery of Caffeine and HAMA. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(13), 6031; <https://doi.org/10.3390/ijms26136031>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/6031>. **Studiul publicat se regăsește în teza de doctorat, în capitolul 3, secțiunea 3.3. pagina 181.**

Aceste publicații reprezintă contribuții originale, incluzând sinteza și caracterizarea unor nanosisteme lipozomale inovatoare, precum și evaluarea lor biologică in vitro, fundamentând dimensiunea translațională a tezei.

Doctorandul a publicat, pe parcursul programului doctoral, mai multe articole de tip review, incluzând analize dedicate materialelor utilizate în practica chirurgicală, precum și sinteze asupra direcțiilor moderne și emergente din literatura de specialitate. De asemenea, a elaborat lucrări orientate către domeniul terapiilor inovatoare și al sistemelor avansate de livrare a substanțelor bioactive, contribuind la actualizarea și interpretarea critică a datelor recente din literatura de specialitate.

4. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Rădulescu, M.; Gaspar, B.; Grumezescu, A.; Beuran, M. Novel Material Optimization Strategies for Developing Upgraded Abdominal Meshes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(18), 14298; <https://doi.org/10.3390/ijms241814298>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/18/14298>
5. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Gaspar, B.; Grumezescu, A.; Beuran, M. A Review of Abdominal Meshes for Hernia Repair—Current Status and Emerging Solutions. *Materials* 2023, 16(22), 7124; <https://doi.org/10.3390/ma16227124>. <https://www.mdpi.com/1996-1944/16/22/7124>
6. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Bolocan, A.; Rădulescu, M.; Grumezescu, A.; Beuran, M.; Gaspar, B. Chitosan and Cyclodextrins—Versatile Materials Used to Create Drug Delivery Systems for Gastrointestinal Cancers. *Pharmaceutics* 2024, 16(1), 43; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010043>. <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/1/43>
7. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Grumezescu, A.; Beuran, M. Emerging Therapeutic Strategies in Sarcopenia: An Updated Review on Pathogenesis and Treatment Advances. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(8), 4300; <https://doi.org/10.3390/ijms25084300>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4300>
8. **Najm, A.**; Moldoveanu, E.; Niculescu, A.; Grumezescu, A.; Beuran, M.; Gaspar, B. Advancements in Drug Delivery Systems for the Treatment of Sarcopenia: An Updated

Overview. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(19), 10766;
<https://doi.org/10.3390/ijms251910766>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/19/10766>