

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

„Tratamentul hipoacuziei în noua eră a medicinei de precizie”

Conf. Dr. ALMA AURELIA MANIU

Teza de abilitare intitulată „Tratamentul hipoacuziei în noua eră a medicinei de precizie” reprezintă o sinteză a activității mele științifice, profesionale și academice efectuată după susținerea tezei de doctorat cu titlul „Spațiile aeriene ale urechii medii”, sub coordonarea D-lui Profesor Ermil Tomescu în anul 2007.

În introducere, după rezumatul tezei, sunt prezentate cele mai importante rezultate obținute în domeniul științific, academic și profesional, precum și elementele de recunoaștere pe plan național și internațional. Teza în sine este structurată în trei capitole.

Primul capitol, cel mai amplu, prezintă *rezultatele activității de cercetare științifică, în principal în domeniul tratamentului hipoacuziei.*

Hipoacuzia reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, afectând peste 446 milioane de oameni din întreaga lume. Deși considerată din anumite perspective un „handicap invizibil”, o afecțiune care nu pune în pericol viața pacienților, consecințele acesteia asupra individului și asupra societății sunt devastatoare. Bolile inflamatorii cronice ale urechii medii scad calitatea vieții pacienților din cauza simptomelor extrem de neplăcute precum otoreea permanentă, tulburările de echilibru sau surditatea și pot genera în anumite circumstanțe complicații fatale. În ciuda cercetărilor ample efectuate de-a lungul timpului, patogeneza acestora nu este pe deplin înțeleasă și nu există tratament curativ în afara celui chirurgical. Hipoacuzia neurosenzorială cauzată de distrugerea celulelor urechii interne, odată instalată rămâne definitivă, singura alternativă terapeutică fiind reprezentată de dispozitivele auditive. În plus, surditatea este o afecțiune extrem de costisitoare pentru societate, cheltuielile directe fiind estimate la aproximativ 750 de miliarde de dolari americani anual.

În ultima perioadă, cercetările intense efectuate în domeniul geneticii, epigeneticii, proteomicii, microbionicii și informaticii au reușit deja să îmbunătățească înțelegerea mecanismelor biomoleculare care stau la baza multor boli generatoare de hipoacuzie, respectiv au contribuit la dezvoltarea de terapii inovatoare. Astfel în noua eră a medicinei de precizie, care se referă la conceptul aplicării „tratamentului potrivit pacientului, la timpul potrivit”, optimizarea intervențiilor terapeutice este un demers extrem de valoros.

Cercetările mele științifice legate de tratamentul hipoacuziei s-au îndreptat înspre mai multe domenii ale otologiei privind atât patologia urechii medii, cât și patologia urechii interne. Am fost preocupată în special de domeniile în care activitatea de cercetare vizează noi oportunități terapeutice, mai apropiate de medicina de precizie, ceea ce va permite un tratament personalizat pacienților hipoacuzici, cu speranța aplicării lor viitoare în clinică.

Patologia urechii medii

Astfel, *capitolul referitor la patologia urechii medii* descrie rezultatele studiilor mele în domeniul patogenezei bolilor inflamatorii ale urechii medii, implicarea factorului anatomic în blocarea căilor de ventilație ale acesteia, subiect care rămâne de mare actualitate mai cu seamă datorită introducerii tehnicilor moderne de chirurgie endoscopică în otologie. Un alt capitol se referă la cercetarea markerilor moleculari (factorii de proliferare a keratinocitelor și proteina Ki67) implicați în apariția, progresia și caracterul distructiv al otitei medii supurate cronice colesteatomatoase.

Fiind de formare chirurg, am efectuat numeroase studii clinice, în ceea ce privește îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale în chirurgia colesteatomului, publicând și o tehnică chirurgicală personală. Importanța

examenului imagistic în patologia colesteatomului precum și complicațiile pe care le poate produce această boală au fost de asemenea studiate.

Un alt domeniu abordat se referă la studiile de calitate a vieții pacienților operați suferinzi de otite cronice, otoscleroză, ținând cont de faptul că aceste date sunt obligatorii în medicina modernă, ajutând chirurgical să ia decizii terapeutice individualizate și personalizate nevoilor pacientului.

Un alt subiect de cercetare în care am fost implicată, este acela al bolilor sistemice cu afectare otică. Având o bună colaborare cu colegii de la departamentul de reumatologie am diagnosticat și tratat cazuri dificile, boli rare care au reprezentat o provocare, rezultatele studiilor fiind publicate în reviste de specialitate cu factor de impact semnificativ.

În paralel cu studiile legate de urechea medie, am fost preocupată încă din timpul rezidențiatului de studiile referitoare la tratamentul hipoacuziei neurosenzoriale care este incurabilă. Am contribuit la formarea și consolidarea unei echipe de cercetare multidisciplinară, care include clinicieni, dar și specialiști din domeniul cercetării fundamentale, incluzând domeniul medicinei de laborator, chimie și biochimie, genetică, radioterapie și biologie moleculară, precum și alte domenii: nanobiofotonică, microspectroscopie laser și bioinginerie. Am inclus în această echipă și tineri cercetători doctoranzi și post-doctoranzi.

Patologia urechii interne

În capitolul dedicat patologiei urechii interne sunt descrise rezultatele cercetărilor noastre în ceea ce privește *efectul protectiv al antioxidanților în cazul surdității produse de antibiotice și chimioterapice*, studiile fiind efectuate pe celule de ureche internă cultivate în laborator și extrase de la animale.

Un alt subiect care a fost abordat de echipa de cercetare este acela al *utilizării nanomaterialelor pentru tratamentul bolilor urechii interne*. A fost studiată inițial *citotoxicitatea nanoparticulelor de argint pe linia celulară de ureche internă*, pentru a putea detecta potențiala aplicabilitate a acestor particule în clinică. Alt domeniu de cercetare se referă la folosirea unor *nanoparticule pe bază de aur ca vectori pentru depășirea barierelor biologice și ca terapie țintită pe celulele urechii interne*.

Alt subcapitol se referă la *implicarea unor transportori transmembranari pe bază de cupru în captarea celulară „celular uptake” a cisplatinului în celulele urechii interne*.

O altă preocupare din domeniul biologiei moleculare se referă la *analizarea efectului antioxidant al unor compuși naturali cum este zeaxanthinul extras din Lycium barbarum (Goji berry)*. Împreună cu echipa de cercetare am studiat inițial *capacitatea acestui produs de a influența selectiv proteinkinazele activate mitogen (MAPK): ERK, JNK și p38 la nivelul celulelor epiteliale*, urmând ca pe viitor să analizăm posibilul *efect citoprotectiv pe celulele urechii interne*.

Toată această activitate a fost concretizată prin câștigarea mai multor proiecte de cercetare prin competiție națională și publicarea a numeroase articole în reviste ISI cu factor de impact.

Un alt studiu se referă la factorii de care depinde succesul implantării cohleare, dispozitiv care schimbă viața copiilor născuți surzi, condamnați altfel la surdomutitate și izolare socială.

Pe lângă subiectul principal legat de tratamentul patologiei otice, de-a lungul activității mele de cercetare din domeniul otorinolaringologiei am abordat și alte subiecte referitoare la patologia rinosinusală, faringiană și laringiană. Astfel, unul dintre aceste subiecte se referă tot la *aplicarea medicinei de precizie și anume detectarea unor markeri biomoleculari, pentru endotiparea pacienților suferinzi de rinosinuzită cronică cu polipoză nazală*, boală care este extrem de recidivantă. Încadrarea acestor pacienți într-un anumit endotip permite aplicarea terapierilor moderne biologice la cazurile refractare cu rezultate promițătoare.

Capitolul al doilea prezintă *viitoarele proiecte de cercetare, deja bine conturate în domeniul patologiei urechii medii, cum ar fi realizarea unui model experimental al colesteatomului bazat pe celule sușe și cercetarea potențialei influențe a microRNA care acționează în controlul posttranscripțional al expresiei genelor în colesteatom*. În domeniul patologiei urechii interne, *viitoarele proiecte vizează evaluarea markerilor specifici implicați în patogeneza bolii autoimune a urechii, precum și dezvoltarea unor nanoparticule, sub formă de microsferă compozite încărcate cu medicamente (hidrogeluri și liposomi chitosanici) care pot fi livrate prin fereastra rotundă țintit celulele de ureche internă*.

De asemenea, în acest capitol sunt descrise planurile mele de dezvoltare în domeniul activității didactice, planuri care *includ metodele moderne de învățământ, bazate pe dobândirea graduală a competențelor - „competency-based medical education”*. Totodată, în acest capitol sunt expuse planurile mele viitoare în ceea ce privește dezvoltarea activității mele profesionale, planuri care urmăresc menținerea standardelor de calitate în toate domeniile, și nu în ultimul rând creșterea prestigiului și a vizibilității pe plan național și internațional a Departamentului în care activez și a Universității noastre.

Capitolul al treilea include referințele bibliografice.