Memoriu Ştiinţific al Coordonatorului Ştiinţific asupra tezei de doctorat

Valoarea biomarkerilor din filmul lacrimal în diagnosticul și evoluția glaucomului primitiv cu unghi deschis

Doctorandă Dr. Raluca Pană (căs. Neacșa)

Coordonator științific Prof. univ. dr. habil. Tănase Cristiana

Universitatea Titu Maiorescu din București

IOSUD • Școala Doctorală Medicină • 2026

Subsemnata, Prof. univ. dr. habil. Tănase Cristiana, în calitate de conducător de doctorat în cadrul Școlii Doctorale Medicină a Universității Titu Maiorescu din București, prezint aprecierea asupra tezei elaborate sub îndrumarea mea de doamna dr. Raluca Pană (căs. Neacșa). Lucrarea investighează biomarkerii din filmul lacrimal în relație cu diagnosticul și evoluția glaucomului primitiv cu unghi deschis. Aprecierea mea privește fundamentarea proiectului doctoral, conținutul capitolelor, contribuția personală a doctorandei și valorificarea academică a cercetării.

Actualitatea temei și concepția generală a lucrării

Alegerea subiectului este bine motivată de interesul pentru cunoașterea componentei biologice şi moleculare a neuropatiei glaucomatoase și pentru identificarea unor informații complementare evaluării oftalmologice. Filmul lacrimal reprezintă, în concepția tezei, o matrice biologică accesibilă explorării repetate. Orientarea către mediatorii inflamatori conferă cercetării un caracter interdisciplinar și creează o legătură pertinentă între observația clinică și studiul mecanismelor moleculare.

Structura tezei

Teza este organizată în unsprezece capitole, repartizate în două părți- partea generală cuprinde 5 capitole (80 pagini), si partea specială cuprinde 6 capitole (114 pagini). Introducerea, referințele bibliografice și lista publicațiilor sunt secțiuni distincte.

Succesiunea capitolelor permite trecerea de la reperele anatomice și fiziopatologice la metodologia cercetării și la discutarea contribuțiilor personale. Apreciez articularea acestor componente într-un program doctoral adecvat structurat,cu o temă centrală bine delimitată și cu direcții de cercetare complementare. Partea speciala ocupa un loc substanțial al cercetării proprii în ansamblul lucrării.

Partea generală

Capitolul 1, consacrat anatomiei și fiziologiei oculare, stabilește cadrul necesar înțelegerii structurilor implicate în patologia studiată. Prezentarea componentelor oculare, a fiziologiei umorii apoase și a particularităților filmului lacrimal este utilă pentru justificarea alegerii parametrilor

cercetați. Meritul capitolului constă în raportarea noțiunilor fundamentale la problema concretă a investigării glaucomului.

Capitolul 2 reunește noțiunile generale despre glaucom și introduce dimensiunea clinică a temei. Definirea bolii, prezentarea clasificărilor și examinarea factorilor de risc oferă o imagine de ansamblu asupra domeniului. Această sinteză contextualizează oportunitatea cercetării și facilitează înțelegerea importanței diagnosticului și a urmăririi evolutive.

Capitolul 3 individualizează glaucomul primitiv cu unghi deschis, forma clinică asupra căreia se concentrează teza. Discutarea mecanismelor patogenice și a particularităților evolutive susține alegerea unei perspective care integrează factorii presionali cu procesele biologice asociate. Consider binevenită apropierea dintre descrierea bolii și întrebările de cercetare dezvoltate ulterior.

Capitolul 4 prezintă diagnosticul clinic și paraclinic al glaucomului. Examinarea nervului optic, tonometria, perimetria și tomografia în coerență optică sunt abordate ca elemente ale evaluării oftalmologice. Capitolul are valoare de orientare clinică și explică locul măsurătorilor structurale în arhitectura cercetării, pregătind discutarea grosimii stratului fibrelor nervoase retiniene, abreviat RNFL.

Capitolul 5, dedicat biomarkerilor inflamatori, realizează legătura dintre partea generală și contribuțiile proprii. Prezentarea panelului de citokine selectat și a rolurilor lor biologice oferă fundamentul alegerii profilului molecular investigat. Apreciez includerea mediatorilor proinflamatori si antiinflamatori, precum și atenția acordată filmului lacrimal ca sursă de informație biologică.

Partea specială

Capitolul 6, intitulat „Material și metodă”, sistematizează metodologia comună celor trei direcții de cercetare. Este descris un studiu observațional, prospectiv și longitudinal, desfășurat pe parcursul a 24 de luni, cu evaluări la includere și la 6, 12, 18 și 24 de luni. Cohorta reunește 57 de participanți, distribuiți în trei grupuri de câte 19: lotul martor, pacienți cu glaucom primitiv cu unghi deschis tratați cu analogi de prostaglandină fără conservanți și subiecți netratați cu suspiciune clinică de glaucom.

Metodologia celorlalte investigații este integrată în protocolul longitudinal de evaluare clinică. La fiecare vizită au fost avute în vedere acuitatea vizuală corectată, biomicroscopia cu lampă cu fantă, măsurarea presiunii intraoculare prin tonometrie, gonioscopia, examinarea fundului de ochi cu dilatație și perimetria computerizată Humphrey 24-2 SITA, investigații care au contribuit la încadrarea clinică, la monitorizarea funcțională și la excluderea situațiilor confundante. Evaluarea structurală a fost realizată prin OCT spectral-domain, cu utilizarea protocolului Optic Disc Cube 200×200 pentru cuantificarea RNFL, cu menținerea criteriilor de calitate privind intensitatea semnalului, centrarea discului optic, absența artefactelor de mișcare și corectitudinea segmentării. În direcția dedicată relației dintre somn, inflamație și progresia glaucomului, datele referitoare la deficitul de somn au fost integrate longitudinal și corelate cu markerii inflamatori și cu rata de

subțiere RNFL, ceea ce conferă metodologiei un caracter multimodal și comparabil între cele trei direcții de cercetare.

Determinarea citokinelor și controlul calității

Protocolul de recoltare a filmului lacrimal este descris în raport cu cerințele etapei preanalitice,cu ajutorul benzilor sterile Schirmer , care apoi sunt transferate în tuburi Eppendorf sterile, această succesiune urmărind limitarea influențelor procedurale asupra probei biologice.

Prelucrarea include extracția în soluție salină cu NaCl și Tween 20, si păstrarea ulterioara la −80 °C. O atenția deosebita este acordată acestor etape, relevante pentru conservarea mediatorilor proteici și pentru comparabilitatea determinărilor succesive.

Panelul investigat cuprinde șase citokine: IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-4 și IL-10, reunind mediatori cu rol predominant proinflamator și mediatori cu funcții antiinflamatoare sau imunoreglatoare. Cuantificarea a fost efectuată pe platforme analitice validate, în laboratoare externe acreditate, conform protocoalelor producătorilor.

Informația obtinuta prin investigarea moleculară este corelată cu evaluarea structurală prin Cirrus HD-OCT, utilizând protocolul Optic Disc Cube 200×200, și cu celelalte examinări clinice și funcționale. Din determinările repetate sunt derivate caracteristici temporale ale inflamației, inclusiv Indicele de Stabilitate Inflamatorie, care asociază nivelul median al încărcăturii proinflamatorii cu variabilitatea acesteia.

Menționarea aprobărilor etice, a consimțământului informat și a codificării datelor completează prezentarea protocolului.

Metodele de analiză statistică

Prelucrarea statistică este organizată în jurul structurii longitudinale a datelor. Variabilele continue sunt descrise prin medie și deviație standard sau prin mediană și interval intercuartilic, în funcție de distribuție, iar variabilele categoriale prin frecvențe absolute și procente. Pentru concentrațiile cu distribuții asimetrice sunt prevăzute transformări logaritmice. Pragul de semnificație este stabilit la $p < 0,05$, estimările principale fiind însoțite, după caz, de intervale de încredere de 95%.

Rata anuală de modificare a RNFL este estimată prin regresia liniară a măsurătorilor în funcție de timp, pentru fiecare participant. Relațiile dintre indicatorii inflamatori și evoluția structurală sunt examinate prin corelații Pearson și regresie liniară multivariabilă, cu ajustări pentru variabile clinice precum vârsta, grupul de apartenență, tratamentul și presiunea intraoculară.. Interacțiunile dintre timp, grup, tratament și biomarkeri sunt utilizate pentru examinarea particularităților evolutive ale subgrupurilor.

Se remarca preocuparea pentru examinarea rezultatelor în raport cu ipotezele de prelucrare a datelor.

Pentru relația dintre deficitul de somn, citokine și evoluția RNFL este descrisă analiza de mediere de tip Baron și Kenny.

Capacitatea discriminativă a indicatorilor derivați este examinată prin curbe ROC, aria de sub curbă, sensibilitate și specificitate. Analiza timpului până la un eveniment structural utilizează curbe Kaplan–Meier și modele Cox. Mediul informatic declarat este R, versiunea 4.3.2, fiind menționate explicit, în capitolele de cercetare, pachetele tidyverse, lme4, boot și pROC. Este de apreciat diversitatea instrumentelor analitice prezentate și raportarea lor la întrebările clinice și biologice ale proiectului doctoral.

Studiile proprii și integrarea rezultatelor

Capitolul 7 analizează dinamica relației dintre evaluarea panelului de citokine și progresia glaucomului. Interesul acestui capitol derivă din asocierea urmăririi evolutiei parametilor biologici cu evaluarea structurală în timp. Abordarea longitudinală aduce în prim-plan evoluția profilului inflamator și oferă un cadru de investigare a relației acestuia cu modificările RNFL. Este o direcție pertinentă pentru tema doctorală și pentru dezvoltarea unui demers de cercetare ulterior.

Capitolul 8 introduce Indicele de Stabilitate Inflamatorie și discută relația sa cu dinamica RNFL. Propunerea unui indicator care reunește informații despre nivelul și variabilitatea inflamației constituie o contribuție conceptuală distinctă. Apreciez interesul pentru caracterizarea persistenței semnalului inflamator și pentru evaluarea sintetică a unor determinări biologice repetate, într-o formă ce poate fi aprofundată prin cercetări viitoare.

Capitolul 9 examinează somnul, inflamația și dinamica RNFL, extinzând aria cercetării către factori care privesc pacientul în ansamblu. Introducerea acestei dimensiuni completează perspectiva oftalmologică și pune în dialog variabilele biologice cu particularități ale stilului de viață. Alegerea temei este apreciabilă prin deschiderea către o interpretare mai cuprinzătoare a evoluției bolii.

Discutii

Capitolul 10 reunește discuțiile integrate și situează direcțiile cercetării în cadrul literaturii de specialitate. Capacitatea de sintezăa doctorandei este relevantă: Sunt evidentiate relațiile dintre biomarkerii lacrimali, parametrii structurali și factorii sistemici abordați. Discutarea perspectivelor de continuare a cercetării susține caracterul deschis al demersului doctoral și interesul său pentru dezvoltarea domeniului.

Concluzii

Capitolul 11 formulează concluziile generale și reia principalele direcții ale contribuției personale. Acest capitol evidențiaza unitatea tematica a lucrării si relevanța pentru cercetare a biomarkerilor lacrimali.

Contribuția personală și valorificarea academica

Contribuția personală a doctorandei se conturează prin coroborarea evaluării oftalmologice cu explorarea moleculară lacrimală, prin interesul pentru dimensiunea temporală a inflamației și prin formularea Indicelui de Stabilitate Inflamatorie. Integrarea somnului în programul de cercetare adaugă o perspectivă asupra factorilor extraoculari. Apreciez modul în care aceste direcții sunt reunite în cadrul proiectului doctoral și deschiderea lor către colaborarea dintre cercetarea clinică și paraclinica/moleculara.

Lucrarea cuprinde **50 de tabele** si **40 de figuri**, elemente care sprijină prezentarea caracteristicilor cohortei, a evoluțiilor longitudinale, a relațiilor dintre variabile și a rezultatelor modelării, completate de o **bogata documentare bibliografica (281 poziții),** ce acoperă oftalmologia clinică, mecanismele inflamatorii, biomarkerii și metodologia cercetării.

Valorificarea cercetării este ilustrată de lucrările stiintifice publicate in **Romanian Journal of Ophthalmology și International Journal of Molecular Sciences**, incluse în lista publicațiilor doctorandei. Acestea abordează dinamica citokinelor, Indicele de Stabilitate Inflamatorie și relația dintre somn și markerii inflamatori. Apreciez această activitate ca parte a formării doctorale și a participării doctorandei la comunicarea științifică a temelor dezvoltate în teză.

Publicații rezultate din teza de doctorat și îndeplinirea criteriilor minimale CNATDCU

Valorificarea științifică directă a cercetării doctorale este susținută prin cinci articole publicate, din care 2 beneficiaza de indexare ISI Web of Science (un aritcol prim autor, al doilea articol in pozitie de coautor), 3 articole cu indexare in PubMed la care detine in totalitate pozitia de prim autor, iar tematica publicațiilor corespunde direcțiilor majore ale tezei: dinamica biomarkerilor inflamatori, relația acestora cu reducerea stratului de fibre nervoase retiniene și integrarea unor factori clinico-biologici de risc pentru progresia glaucomului. Publicațiile relevante pentru demonstrarea criteriilor minimale sunt prezentate succint în tabelul de mai jos:

Nr. crt.	Titlul articolului	Autori	Revista	Coordonate de publicare	Indexare
1.	Sleep Deficit and Inflammatory Markers as Combined Risk Factors for Glaucoma Progression: A Prospective Longitudinal Observational Cohort Study	Raluca Neacșa, Cristiana Tănase, Adina-Diana Moldovan, Daniela Manasia, Mădălina-Elena Tobă	International Journal of Molecular Sciences	2026; 27(3): 1338. DOI: 10.3390/ijms27031338. PMID: 41683759.	WOS IF:4.9; revistă cotată ISI/JCR. Q1
2.	Progressive Inflammatory Coupling Drives Glaucoma Progression - a Longitudinal Analysis of Cytokine-RNFL Dynamics	Raluca Neacșa, Daniela Manasia, Cristiana Tănase, Mădălina-Elena Tobă, Adina-Diana Moldovan	Romanian Journal of Ophthalmology	2025; 69(4): 512-518. DOI: 10.22336/rjo.2025.79. PMID: 41971217; PMCID: PMC13065147.	revistă indexată PubMed/ MEDLINE.
3.	Inflammatory Stability Index Correlates with	Raluca Neacșa, Daniela Manasia, Cristiana Tănase,	Romanian Journal of Ophthalmology	2026; 70(1): 85-94. DOI: 10.22336/rjo.2026.12. PMID:	revistă indexată PubMed/ MEDLINE.

Nr. crt.	Titlul articolului	Autori	Revista	Coordonate de publicare	Indexare
	Retinal Nerve Fiber Layer Reduction in Glaucoma	Mădălina-Elena Tobă, Adina-Diana Moldovan		42146946; PMCID: PMC13178763.	
4.	Uncommon Therapeutic Approaches for Patients with Recurrent Central Serous Chorioretinopathy: case report and literature review	Raluca Neacșa, Daniela Manasia, Mădălina-Elena Tobă	Romanian Journal of Ophthalmology	2025 Jan-Mar;69(1):17-21. doi: 10.22336/rjo.2025.04. PMID: 40330964; PMCID: PMC12049657 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40330964/	revistă indexată PubMed/MEDLINE.
5.	Syndromic congenital hypoacusis associated with premature birth and a variant of the SPEN gene: A case report and literature review.	Neagu AC, Budișteanu M, Domuța ME, Gheorghe DC, Mocanu AI, Pavel DM, Neacșa R, Mocanu H.	Experimental and Therapeutic Medicine	**2025** Jun 4;30(2):151. doi: 10.3892/etm.2025.12901 https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2025.12901. WOS:001511197600001	WOS IF:2.4; revistă cotată ISI/JCR. Q3

Participarea la congresele şi conferinţele ştiinţifice naţionale din aria de specialitate s-a concretizat prin **6 congrese ale Societății Romane de Glaucom, congresele Naționale de Oftalmologie respectiv Congresele Societății Romane de Cataractă şi Chirurgie Refractivă din ultimii 4 ani**. De notat şi participarea cu lucrări ştiinţifice în cadrul Secțiunii Doctoranzi din Conferinței cu Participare Internațională a Facultății de Medicină a Universității Titu Maiorescu din Bucureşti, cu tema generală „Abordări Inovatoare Transdisciplinare în Medicina Modernă" din **2024**, cu lucrarea: **„Anti-VEGF Therapy in the Management of Iritis and Retinal Neovascularization"** respectiv din **2023** cu lucrarea: **„Terapia antiglaucomatoasă şi implicațiile sale în calitatea vieții pacientului"**, ambele în **calitate de prim autor**.

Prin raportare la standardele CNATDCU aplicabile domeniului Medicină, apreciez că aceste cerințe sunt îndeplinite. Prin urmare, valorificarea rezultatelor tezei are un nivel adecvat de diseminare științifică și susține eligibilitatea lucrării pentru susținerea publică și pentru acordarea titlului de doctor în domeniul Medicină.

Aprecierea activității științifice a doctorandei

Este de remarcat preocuparea doctorandei pentru asocierea informației clinice cu cea experimental/biologică și pentru discutarea semnificației acestei asocieri în contextul cercetării glaucomului.

Elaborarea tezei și valorificarea rezultatelor prin publicații oferă repere pentru aprecierea competențelor de sinteză și comunicare academică. Propunerea Indicelui de Stabilitate Inflamatorie individualizează contribuția conceptuală a doctorandei, iar includerea somnului lărgește aria domeniilor investigate. Consider că aceste preocupări constituie o bază pentru continuarea activității de cercetare și pentru aprofundarea colaborărilor interdisciplinare.

În ansamblu, apreciez favorabil actualitatea subiectului, amploarea documentării și contribuția conceptuală a tezei realizate. Lucrarea exprimă interes pentru integrarea informației biologice/moleculare în cercetarea glaucomului și oferă direcții relevante pentru continuarea investigațiilor. Consider că demersul doctoral are valoare academică prin tema aleasă, prin reunirea perspectivelor clinice și moleculare și prin contribuțiile personale prezentate.

În calitate de coordonator științific, avizez favorabil susținerea publică a tezei de doctorat intitulate **„Valoarea biomarkerilor din filmul lacrimal în diagnosticul și evoluția glaucomului primitiv cu unghi deschis”** și propun acordarea titlului de doctor în domeniul Medicină doamnei dr. Raluca Pană (căs. Neacșa).

Coordonator științific

Prof. univ. dr. habil. Tănase Cristiana