

**UNIVERSITATEA TITU MAIORESCU BUCUREȘTI**  
**IOSUD**  
**Domeniul MEDICINĂ**

**MEMORIU ȘTIINȚIFIC**  
**ASUPRA TEZEI DE DOCTORAT**

**STUDIUL SINERGISMULUI DINTRE FITOTERAPIA ȘI**  
**ONCOTERAPIA HEPATICĂ**

**BUCUREȘTI**  
**2025**

Subsemnatul, UNGUREANU DAN FLORIN, Profesor Universitar Habilitat la Facultatea de Medicină din cadrul Universității Titu Maiorescu din București, în calitate de conducător al tezei de doctorat *Studiul sinergismului dintre fitoterapia și oncoterapia hepatică*, lucrare elaborată de dna doctor RÎMBU MIRELA CLAUDIA, medic specialist Medicină de familie, formulez următoarele aprecieri privind teza mai sus-menționată:

Cercetarea științifică a dnei doctor RÎMBU MIRELA CLAUDIA se înscrie cu succes în demersul științific modern al cercetării oncologice, explorând o tematică de înaltă complexitate și actualitate: utilizarea extractelor vegetale și a nanoparticulelor biosintetizate în completarea terapiilor antitumorale convenționale, cu aplicație specifică în patologia hepatică malignă și în tumorile stromale rare.

Structura generală a tezei respectă riguros cerințele unei lucrări științifice avansate, fiind redactată pe parcursul a 244 de pagini, împărțite în 10 capitole, dintre care 8 constituie partea specială, dedicată cercetării experimentale propriu-zise. Documentarea teoretică a fost realizată prin consultarea și analiza unui număr impresionant de 253 de lucrări de specialitate, ceea ce conferă soliditate metodologică și profunzime argumentativă întregului demers. Nivelul ridicat al competențelor academice și de cercetare dobândite este demonstrat prin modul în care candidata a reușit să integreze într-o sinteză coerentă, teoretică și aplicativă, o multitudine de concepte, date și abordări ce aparțin domeniului științelor medicale contemporane.

Lucrarea științifică pornește de la analiza unui caz clinic deosebit, bine documentat, al unei paciente diagnosticate cu GIST gigantic hepatic (PHGIST), caz care a evoluat pe parcursul a opt ani sub tratamente țintite – Imatinib și ulterior Sunitinib – evidențiind atât succesul terapeutic parțial, cât și provocările legate de apariția rezistenței secundare la tratamentele convenționale. Această experiență clinică a servit drept punct de plecare pentru dezvoltarea unei direcții de cercetare aplicativă ce investighează compușii naturali ca potențiali agenți adjuvanți în terapia oncologică.

Teza analizată începe cu o prezentare succintă, dar consistentă și bine documentată a datelor recente din literatura de specialitate privind cancerul hepatic. Pornind de la microanatomia ficatului, autoarea explorează principalele entități tumorale relevante – carcinomul hepatocelular, tumorile stromale gastrointestinale și formele rare de tumori stromale hepatice primare extra-gastrointestinale – evidențiind aspectele morfologice, comportamentul biologic și implicațiile clinice ale acestora. Diagnosticul imunohistochimic

este tratat ca un instrument esențial în diferențierea acestor leziuni, prin identificarea unor markeri specifici cu valoare prognostică și terapeutică.

Continuarea teoretică a lucrării este axată pe direcțiile emergente în oncologia hepatică, unde se remarcă interesul pentru terapii complementare bazate pe compuși naturali și nanotehnologie. Sunt prezentate date privind farmacologia și toxicologia unor plante medicinale cu aplicabilitate oncologică, precum și elemente privind sinteza și caracterizarea nanoparticulelor de argint, cu accent pe potențialul lor citotoxic și antioxidant. Aceste elemente justifică necesitatea unor abordări alternative, mai bine tolerate, care pot completa strategiile terapeutice convenționale și pregătesc cadrul conceptual pentru investigațiile aplicative din partea specială a tezei.

Partea specială este remarcabilă prin diversitatea tematică și metodologică a investigațiilor realizate. Primul studiu al tezei este dedicat stadializării pacienților cu patologie oncologică hepatică și reflectă importanța esențială a acestui proces în contextul actual al practicii oncologice. Au fost analizați 568 de pacienți cu suspiciune de tumori hepatice, internați în două centre medicale de referință în chirurgia oncologică din România: Institutul Clinic Fundeni și Spitalul Clinic de Urgență București, rezultatele obținute susținând aplicabilitatea și relevanța sistemului TNM, utilizat atât în evaluarea inițială (cTNM), cât și în stadializarea postoperatorie (pTNM), în funcție de disponibilitatea datelor.

După fundamentarea teoretică solidă și analiza stadializării oncologice în cadrul unui lot clinic reprezentativ, teza își continuă demersul printr-o serie de investigații experimentale riguroase, orientate spre identificarea unor soluții terapeutice alternative. În această etapă, dna doctor RÎMBU MIRELA CLAUDIA a sintetizat și caracterizat nanoparticule de argint obținute din extract de *Taraxaci herba*, evaluând efectul lor citotoxic asupra liniei celulare HepG2. De asemenea, extractul de *Chelidonium majus* a fost analizat pentru acțiunea sa antiproliferativă, iar proprietățile antioxidante și antimicrobiene ale altor plante medicinale – *Melissa officinalis*, *Clematis vitalba*, *Silybum marianum* – au fost cuantificate în scopuri terapeutice potențiale. Rezultatele obținute demonstrează că nanoparticulele biosintetizate au o activitate antitumorală intermediară, mai puțin agresivă decât Cisplatina, dar superioară extractelor vegetale simple, și manifestă un profil de siguranță favorabil. Combinarea acestor nanoparticule cu agenți chimioterapeutici convenționali, precum și cu inhibitori de tirozin-kinază, a condus la efecte sinergice notabile, inclusiv protecția celulelor sănătoase, aspect esențial pentru reducerea efectelor secundare ale chimioterapiei.

Un capitol aparte este dedicat andocării moleculare, metodă utilizată pentru a explora interacțiunile potențiale dintre principii active din plante și receptorii oncologici țintă. Această analiză a permis identificarea unor compuși cu afinitate moleculară ridicată, sugerând că fitocompușii testați pot constitui precursori viabili pentru dezvoltarea unor agenți oncologici noi, cu eficiență crescută și toxicitate redusă.

Totodată, teza de doctorat evidențiază printr-o analiză de farmacovigilență complexă riscurile semnificative ale tratamentelor antineoplazice actuale, în special în rândul pacienților vârstnici, subliniind necesitatea personalizării terapeutice.

Valoarea tezei rezidă nu doar în rigoarea metodologică, ci și în perspectiva translațională pe care o propune. Este remarcabil modul în care doctoranda, în calitate de medic de familie, aduce o viziune integrativă și orientată spre aplicabilitate practică, reușind să lege cercetarea de nevoile reale ale pacienților oncologici. Studiul de caz PHGIST, prin complexitatea și raritatea sa, contribuie la înțelegerea unor forme tumorale mai puțin studiate, dar deosebit de relevante din punct de vedere clinic și terapeutic.

Toate acestea mă determină să apreciez că lucrarea reprezintă un exemplu de bună practică în cercetarea medicală avansată, demonstrând nu doar competențe academice solide, ci și o viziune aplicativă matură, orientată către viitorul medicinei personalizate și integrative, întrunind condițiile unei teze de doctorat valoroase și, în consecință, **propun ca în baza ei să se confere doctorandei RÎMBU MIRELA CLAUDIA titlul științific de doctor în științe medicale.**

**Prof. Univ.Habil.Dr. UNGUREANU DAN FLORIN**

