

Teza abilitare

Modalități de evaluare și management ale afecțiunilor alergice

Conferențiar Dr. Ioana-Adriana Muntean

REZUMAT

Prezenta teză de abilitare reunește rezultatele activității clinice și de cercetare post-doctorală pe care le-am desfășurat în cadrul Compartimentului de Alergologie și Imunologie Clinică al Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie “O. Fodor” și al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”.

Lucrarea este structurată în două secțiuni principale.

Prima PARTE cuprinde evoluția profesională, principalele teme de cercetare din cadrul activității clinice, teme care fac obiectul tezei de abilitare, precum și activitatea academică desfășurată post-doctoral.

A doua PARTE prezintă proiectele de viitor în domeniul profesional și de cercetare. Am prezentat direcțiile cu privire la dezvoltarea activității academice, modalitățile de suport în instruirea studenților și a medicilor rezidenți.

Prima secțiune ce include activitatea profesională, științifică și academică a urmărit continuarea cercetării post-doctorale, pe 3 mari direcții importante: evaluarea inflamației alergice (prin citokine serice și molecule de adeziune celulară) precum și studiile care au vizat evoluția și managementul afecțiunilor alergice, cu evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra pacienților alergici. Astfel, activitatea științifică este structurată în 4 capitole.

Capitolul 1 prezintă studiile de evaluare a inflamației alergice la pacienții cu rinită alergică și urticarie cronică spontană. Răspunsul imun care duce la producerea de IgE în RA este adesea un fenomen sistemic, iar pacienții cu RA demonstrează dovezi de atopie sistemică. Aceștia prezintă este reacția cutanată pozitivă la alergenul incriminat în timpul testării prick. Alte dovezi pentru natura sistemică a răspunsului IgE în RA includ relația temporală a RA cu o serie de alte boli alergice, inclusiv dermatita atopică, alergiile alimentare și astmul alergic, un fenomen cunoscut sub numele de „marșul atopic”. Acest model patogenetic implică procesele imunologice care stau la baza și a altor stări atopice și implică activarea sistemului imunitar adaptativ cu exacerbarea răspunsurilor de tip Th2. O serie de pași din procesul de sensibilizare sunt responsabili pentru declanșarea răspunsului predominant Th2. Procesul începe cu expunerea mucoasei nazale la alergeni inhalatori. Inițial se credea că celulele epiteliale ale mucoasei funcționează pur și simplu ca o barieră mecanică în calea pătrunderii alergenilor, cercetările recente sugerează că celulele epiteliale joacă un rol mult mai important în dezvoltarea alergiei, prin secreția a numeroși mediatori inflamatori, inclusiv citokine,

chemokine, eicosanoizi și endopeptidaze, precum și prin creșterea expresării moleculelor de adeziune celulară, eliberarea de metaloproteinaze și limfopoietină timică stromală (TSLP).

Capitolul 2 se concentrează pe evoluția afecțiunilor alergice, alergiile alimentare care constituie o problemă cu impact important socio-emotional, iar găsirea unor factori predictivi ai instaurării toleranței imune la aliment a constituit obiectivul studiului nostru. Evoluția de la rinita alergică la astmul bronșic a constituit una din direcțiile importante de cercetare, ce a inclus evaluare prin biomarkeri a pacienților cu rinita alergică.

Capitolul 3 descrie evoluția afecțiunilor alergice astm și urticarie cronică spontanată în cursul pandemiei COVID-19, aceste articole constituie 2 studii retrospective ce evaluează loturile pacienților alergici din punct de vedere al inflamației date de COVID-19 cu impact pe aceste boli.

Capitolul 4 descrie posibilitățile de management al afecțiunilor alergice cu focus pe partea de inducere a toleranței imune la aliment și desensibilizarea la medicamente, acestea constituie metode complexe de evaluare și monitorizare a pacienților. Încercăm în articolele aferente să propunem anumite protocoale de lucru în ceea ce privește desensibilizarea la biologice în astmul alergic sever.

Sectiunea a doua prezintă traseul pregătirii mele profesionale și academice care s-au împletit formând principalele direcții de dezvoltare în domeniul alergologiei și imunologiei clinice la granița cu alte specialități conexe, rezumând stagiile și cursurile de formare inclusiv în străinătate și experiența profesională acumulată atât ca medic rezident, specialist și primar, cât și ca lector invitat la diverse manifestări științifice din țară și străinătate. Domeniile de interes sunt bolile alergice respiratorii, alergiile medicamentoase și alergiile cutanate. Am încercat să explorez aceste domenii cu curiozitate ce m-a motivat să caut noi valențe în practica clinică actuală.

Una dintre preocupările mele constante a fost dezvoltarea unui mediu care să încurajeze creșterea calității actului medical prin implementarea de strategii moderne de diagnostic și tratament, precum și dezvoltarea sistemului de formare a rezidenților în specialitatea alergologie și imunologie clinică.

Partea a doua reunește principalele direcții de viitor ale activității mele științifice, profesionale și academice, care presupun o continuare a eforturilor de perfecționare în toate cele trei dimensiuni, cu un accent deosebit pe domeniul îngrijirilor pacienților cu alergii medicamentoase, domeniu plin de provocări și noi perspective de explorat, dar continuând și studiul alergiilor respiratorii și alimentare. Un pas vital în cariera mea este obținerea abilitării de a conduce lucrări de doctorat. Această înaltă poziție academică îmi va permite dezvoltarea unui grup de cercetare în alergologia și imunologia experimentală, continuând munca predecesorilor mei, și realizarea unor planuri de colaborare cu colective din țară sau străinătate, incluzând organizarea de schimburi și stagii doctorale de cercetare ducând la creșterea semnificativă a vizibilității și a conectării noastre în plan național și european.

ABSTRACT

This habilitation thesis brings together the results of the clinical activity and post-doctoral research that I carried out within the Department of Allergology and Clinical Immunology of the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "O. Fodor" and of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu".

The work is structured in two main sections.

The first PART includes the professional evolution, the main research topics within the clinical activity, topics that are the subject of the habilitation thesis, as well as the post-doctoral academic activity.

THE SECOND PART presents the future projects in the professional and research field. I presented the directions regarding the development of the academic activity, the ways of support in the training of students and resident doctors.

The first section, which includes professional, scientific and academic activity, pursued the continuation of post-doctoral research, in 3 major directions: the evaluation of allergic inflammation (through serum cytokines and cell adhesion molecules) as well as the studies aimed at the evolution and management of allergic diseases, with assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on allergic patients. Thus, the scientific activity is structured in 4 chapters.

Chapter 1 presents the studies evaluating allergic inflammation in patients with allergic rhinitis and chronic spontaneous urticaria. The immune response leading to IgE production in RA is often a systemic phenomenon, and patients with RA demonstrate evidence of systemic atopy. They show a positive skin reaction to the offending allergen during the prick test. Further evidence for the systemic nature of the IgE response in RA includes the temporal relationship of RA to a number of other allergic diseases, including atopic dermatitis, food allergy and allergic asthma, a phenomenon known as the 'atopic march'. This pathogenetic model involves the immunological processes underlying other atopic conditions and involves the activation of the adaptive immune system with the exacerbation of Th2-type responses. A series of steps in the sensitization process are responsible for triggering the predominant Th2 response. The process begins with the exposure of the nasal mucosa to inhaled allergens. Originally thought that mucosal epithelial cells functioned simply as a mechanical barrier to allergen entry, recent research suggests that epithelial cells play a much more important role in the development of allergy by secreting numerous inflammatory mediators, including cytokines, chemokines, eicosanoids and endopeptidases, as well as by increasing the expression of cell adhesion molecules, the release of metalloproteinases and thymic stromal lymphopoietin (TSLP).

Chapter 2 focuses on the evolution of allergic diseases, food allergies which constitute a problem with an important socio-emotional impact, and finding predictive factors of the establishment of immune tolerance to food constituted the objective of our study. The evolution from allergic rhinitis to bronchial asthma was one of the important directions of research, which included biomarker evaluation of patients with allergic rhinitis.

Chapter 3 describes the evolution of allergic diseases asthma and chronic spontaneous urticaria during the COVID-19 pandemic, these articles constitute 2 retrospective studies that evaluate the groups of allergic patients from the point of view of the inflammation given by COVID-19 with impact on these diseases.

Chapter 4 describes the possibilities of managing allergic conditions with a focus on the induction of immune tolerance to food and desensitization to drugs, these constitute complex methods of evaluation and monitoring of patients. In the related articles, we try to propose certain work protocols regarding the desensitization to biologicals in severe allergic asthma.

The second section presents the path of my professional and academic training that intertwined forming the main directions of development in the field of allergology and clinical immunology at the border with other related specialties, summarizing the internships and training courses, including abroad, and the professional experience accumulated both as a resident doctor, specialist, and mayor, as well as an invited lecturer at various scientific events in the country and abroad. The areas of interest are respiratory allergies, drug allergies and skin allergies. I tried to explore these fields with curiosity which motivated me to look for new valences in current clinical practice.

One of my constant concerns was the development of an environment that would encourage the increase in the quality of the medical act through the implementation of modern diagnostic and treatment strategies, as well as the development of the resident training system in the specialty of allergology and clinical immunology.

The second part brings together the main future directions of my scientific, professional and academic activity, which assume a continuation of improvement efforts in all three dimensions, with a special emphasis on the field of care for patients with drug allergies, a field full of challenges and new perspectives to be explored, but also continuing the study of respiratory and food allergies. A vital step in my career is gaining the ability to supervise PhD theses. This high academic position will allow me to develop a research group in experimental allergology and immunology, continuing the work of my predecessors, and to carry out collaboration plans with collectives in the country or abroad, including the organization of exchanges and doctoral research internships leading to the significant increase of visibility and our connection at national and European level.
