

# ABSTRACT

This habilitation thesis summarizes the results of my postdoctoral research, conducted within the Department of Pharmacology, Toxicology, and Clinical Pharmacology at the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy in Cluj-Napoca and at the Almedo Allergy Clinic, where I carry out my clinical work. The thesis is organized into two main sections.

The first part of the thesis outlines my professional career and the main research directions developed within clinical practice, which together form the core of the habilitation work. It also presents the academic contributions made after obtaining the doctoral degree, with a particular emphasis on their integration into both the educational and scientific domains. Within this section, professional, scientific, and academic activities are organized around four major research areas: the assessment of allergic inflammation through the analysis of inflammatory markers relevant for evaluating disease progression, risk of exacerbation, and treatment response; and studies exploring the potential of immunomodulation through non-specific dietary factors or natural compounds. These research directions are synthesized into a systematic presentation, structured into four chapters. The second part of the thesis addresses future projects in both professional and research fields. It focuses on the development of new academic directions, the strengthening of training activities for students and medical residents, as well as strategies to support the educational process and to translate scientific progress into clinical practice.

Chapter 1 is dedicated to studies evaluating allergic inflammation. The immune response leading to immunoglobulin E (IgE) production is frequently systemic, with patients often presenting complex allergic manifestations. The systemic nature of the IgE response is further supported by the temporal association of several allergic conditions (allergic rhinitis, atopic dermatitis, food allergy, and allergic asthma), a phenomenon known as the "atopic march." This pathogenetic model highlights the presence of shared immunological mechanisms that underlie the onset and persistence of multiple atopic disorders. Central to these processes are the activation of adaptive immunity and the amplification of the Th2 response, characterized by the secretion of cytokines that drive and sustain allergic inflammation. Within this chapter, we investigated inflammatory markers in allergic rhinitis, their potential role in predicting the progression to asthma, the specificity of these markers in different sensitization profiles (e.g., pollen or dust mites), and possible genetic variations that may indicate susceptibility to developing particular allergic manifestations or more severe disease phenotypes.

Chapter 2 is dedicated to the study of non-specific immunomodulators. In this section, I investigated the role of vitamin D in relation to atopy, susceptibility to viral respiratory infections, and the prediction of asthma risk in children with recurrent respiratory infections. I also analyzed the involvement of vitamin D in regulating the Th2 immune response in allergic diseases. Furthermore, I explored the impact of dietary impact on the prevention and control of respiratory infections and on the skin manifestations from atopic dermatitis.

Chapter 3 addresses a major public health issue: food allergy. This chapter includes epidemiological data on the prevalence of food allergy in our region, highlighting local particularities. In addition, the research focused on immunomodulation through the induction of oral tolerance in patients with food allergies, with an emphasis on frequently implicated foods such as milk, wheat, and fish. Given that diet can represent an important source of non-specific immunomodulators, I extended the scope of research beyond the narrow field of allergic inflammation. Chapter 4 brings together studies focused on the role of natural compounds with antiinflammatory and immunomodulatory potential, evaluated in various experimental models of inflammation. Through these investigations, I sought to highlight not only the individual effects of these compounds on inflammatory mechanisms, but also their potential to be harnessed in the development of complementary therapeutic strategies applicable to other conditions characterized by chronic inflammation. In this way, this section reflects a transition from the analysis of immunological mechanisms specific to allergies toward a broader perspective on immunomodulation through nutrients and bioactive compounds.

The second section reflects the trajectory of my professional and academic development, which have been closely intertwined and have shaped the main directions of growth in the fields of allergology and immunopharmacology. It presents the stages of training through internships and courses, as well as the experience accumulated throughout my medical career, from residency to the position of attending physician. A constant focus has been the creation of a framework that promotes the improvement of medical practice, through the implementation of advanced diagnostic and therapeutic strategies, as well as the strengthening of the training process for both students and resident physicians.

The second part of the thesis also outlines the future directions of my scientific, professional, and academic activities. These aim to continue the process of professional development across all three dimensions, with particular emphasis on the care of patients with allergies—a highly complex field, presenting multiple challenges as well as significant research opportunities. A crucial step in my career is obtaining the habilitation to supervise doctoral research. This milestone will enable the establishment of a research group in pharmacology and immunopharmacology, continuing the scientific tradition of my predecessors and fostering new avenues of collaboration with research teams both nationally and internationally.

# REZUMAT

Prezenta teză de abilitare sintetizează rezultatele activității mele de cercetare postdoctorală, desfășurate în cadrul Disciplinei de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca și în cabinetul de Alergologie Almedo unde îmi desfășor activitatea clinică. Lucrarea este organizată în două secțiuni majore.

Prima parte include parcursul profesional și principalele direcții de cercetare dezvoltate în activitatea clinică, constituind nucleul tezei de abilitare. Tot aici sunt prezentate contribuțiile academice desfășurate după obținerea titlului de doctor, cu accent pe integrarea lor în sfera educațională și științifică. În cadrul acestei secțiuni, activitatea profesională, științifică și academică este structurată pe patru direcții de cercetare principale: evaluarea inflamației alergice prin analiza unor markeri de inflamație care pot ajuta la evaluarea riscului de agravare și progresie a bolii și a răspunsului la tratament; studiile dedicate posibilităților de imunomodulare prin imunomodulatori nespecifici din dietă sau compuși naturali. Aceste demersuri de cercetare au fost reunite într-o prezentare sistematică, structurată în patru capitole. A doua parte a lucrării este orientată spre proiectele de viitor în domeniul profesional și de cercetare, incluzând dezvoltarea de noi direcții academice, consolidarea activităților de formare pentru studenți și medici rezidenți, precum și modalități de susținere a procesului educațional și de integrare a progresului științific în practica medicală.

Capitolul 1 este dedicat studiilor privind evaluarea inflamației alergice. Răspunsul imun care conduce la producerea de IgE are adesea caracter sistemic, pacienții prezentând frecvent manifestări complexe ale alergiei. Natura sistemică a răspunsului IgE este susținută și de asocierea temporală a mai multor manifestări clinice alergice, precum rinita alergică, dermatita atopică, alergiile alimentare sau astmul alergic, într-un proces cunoscut sub denumirea de „marș atopic”. Acest model patogenetic reflectă existența unor mecanisme imunologice comune, care contribuie la apariția și perpetuarea mai multor afecțiuni atopice. Fundamentul acestor procese îl constituie activarea imunității adaptive și amplificarea răspunsului de tip Th2, cu secreția caracteristică de citokine care augmentează răspunsul inflamator alergic. În acest capitol am urmărit markeri de inflamație în rinita alergică, rolul acestora în predicția progresiei rinitei spre astm, specificul acestor markeri în anumite tipuri de sensibilizări (polenuri sau la acarieni), precum și posibile modificări genetice care pot arăta susceptibilitatea de a dezvolta anumite manifestări de alergice sau forme mai severe de boală.

Capitolul 2 este dedicat studiului unor imunomodulatori nespecifici. În această secțiune am investigat rolul vitaminei D în relație cu atopie, cu susceptibilitatea la infecțiile respiratorii virale, precum și cu predicția riscului de astm la copiii cu infecții respiratorii recurente. De asemenea, am analizat implicarea vitaminei D în reglarea răspunsului imun de tip Th2 din alergii. În continuare, am explorat impactul modificărilor dietetice asupra prevenției și controlului infecțiilor respiratorii și a manifestărilor cutanate întâlnite în dermatita atopică.

Capitolul 3 abordează o problemă majoră de sănătate publică: alergiile alimentare. Am inclus aici date epidemiologice privind prevalența acestei afecțiuni în regiunea noastră, evidențiind particularitățile locale. Totodată, cercetările au vizat imunomodularea prin inducerea toleranței orale la pacienții cu alergii alimentare, cu accent pe alimente frecvent incriminate, precum laptele, grâul și peștele.

Având în vedere faptul că dieta poate reprezenta o sursă importantă de imunomodulatori nespecifici, am extins aria cercetărilor dincolo de sfera strictă a inflamației alergice. Astfel, capitolul 4 reunește studii orientate asupra rolului unor compuși naturali cu potențial antiinflamator și imunomodulator, evaluați în diverse modele experimentale de inflamație. Prin aceste cercetări am urmărit să evidențiem nu doar efectele individuale ale acestor compuși asupra mecanismelor inflamatorii, ci și potențialul lor de a fi valorificați în dezvoltarea unor strategii terapeutice complementare, cu aplicabilitate în alte afecțiuni caracterizate prin inflamație cronică. Astfel, această secțiune reflectă tranziția de la analiza mecanismelor imunologice specifice alergiilor către o perspectivă mai largă, integrativă, asupra imunomodulării prin intermediul nutrienților și al compușilor bioactivi de origine naturală.

Secțiunea a doua reflectă traseul formării mele profesionale și academice, care s-au împletit în mod constant și au conturat principalele direcții de dezvoltare în domeniile alergologiei și imunofarmacologiei. Sunt prezentate etapele pregătirii prin stagii și cursuri de formare, precum și experiența acumulată de-a lungul

carierei medicale, din rezidențiat până la statutul de medic primar. O preocupare constantă a fost dezvoltarea unui cadru favorabil creșterii calității actului medical, prin implementarea unor strategii de diagnostic și tratament, dar și prin consolidarea procesului de formare a studenților și rezidenților.

Partea a doua a tezei reunește și direcțiile de viitor ale activității mele științifice, profesionale și academice. Acestea vizează continuarea procesului de perfecționare în toate cele trei dimensiuni, cu un accent deosebit pe îngrijirea pacienților cu alergii, un domeniu deosebit de complex, cu provocări multiple și oportunități importante de cercetare. Un pas esențial în cariera mea îl constituie obținerea abilitării de a coordona lucrări de doctorat. Această etapă va permite formarea unui grup de cercetare în farmacologie și imunfarmacologie, continuând tradiția științifică a predecesorilor mei și dezvoltând noi direcții de colaborare cu colective de cercetare din țară și din străinătate.