

Rezumatul tezei de doctorat

“Nivelul moleculelor de adeziune și alți markeri ai inflamației la bolnavii atopici”

Doctorand: Ioana Adriana Bujor

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Victor Cristea

Cuvinte cheie: rinita alergică, inflamație, molecule de adeziune celulară, antihistaminice, astm.

Cuprins:

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
1. Markerii ai inflamației alergice.....	3
2. Rinita alergică.....	3
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	5
Studiul 1 – Corelarea diferiților markerii ai inflamației la pacienții cu rinită alergică.....	5
Studiul 2 – Influența terapiei antihistaminice asupra moleculelor de adeziune celulară și asupra oxidului nitric din aerul expirat la pacienții cu rinită alergică.....	7
Studiul 3 – Factorii care influențează riscul de dezvoltare a astmului la pacienții cu rinită alergică.....	8
Concluzii generale.....	9

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Bolile alergice sunt într-o continuă creștere a prevalenței mai ales în ultimii 20 de ani odată cu schimbarea stilului de viață, astfel încât, se estimează că în populația generală 1 din 4 persoane va prezenta în următorii ani o formă de manifestare a atopiei (astm bronșic, rinită alergică, alergia alimentară, dermatita atopică).

1. Markerii ai inflamației alergice

Bolile alergice nu mai înseamnă doar reacția la histamina eliberată de mastocit, ci sunt privite deja, de ceva vreme ca și boli inflamatorii în care degranularea mastocitului este numai un prim eveniment ce inițiază cascada inflamației.

În momentul în care LTh2 este stimulat de un alergen el induce sinteza de IgE la nivelul limfocitului B prin intermediul citokinelor IL-4 și IL-13. IgE au o capacitate citofilică față de mastocite și bazofile. Acestea leagă la suprafața lor IgE specifice față de alergenul care a produs sensibilizarea. Mastocitele și bazofilele se degranulează la un nou contact cu alergenul sensibilizant și eliberează mediatorii conținuți în granulele din citoplasma lor (preformați) și mediatorei nou sintetizați (mediatori de novo) care au proprietăți inflamatorii. Acești mediatorei sunt responsabili de apariția simptomelor caracteristice bolilor alergice. Mediatorii preformați sunt responsabili de faza acută a inflamației alergice caracterizată în cadrul rinitei alergice de prurit nazal și ocular, strănut și rinoree. În reacția alergică mediatorii precoce inițiază o rețea complexă de fenomene inflamatorii care duc la expresarea și activarea pe suprafața celulelor a unor molecule de adeziune ICAM-1, VCAM-1 și E-selectine. Activarea acestor molecule de adeziune celulară favorizează migrarea spre țesuturi a celulelor proinflamatorii cum sunt eozinofilele și neutrofilele. În toate bolile inflamatorii există o creștere a stresului oxidativ, inclusiv în bolile alergice, datorită activării celulelor inflamatorii cum sunt macrofagele, eozinofilele, care produc specii reactive de oxigen. Speciile reactive ale oxigenului, generate în urma stimulării puternice a respirației și complexului oxidazic, au efecte toxice și distructive asupra structurilor celulare învecinate (radicali de oxigen, apă oxigenată, OH^- , ca și derivații oxigenați ai azotului: monoxid sau dioxid de azot, NO/NO₂). Oxidul nitric fracționat în aerul expirat (FENO) a fost propus și ulterior folosit ca marker non-invaziv al inflamației din căile aeriene inferioare, proces patogenetic primar în astmul bronșic. Rolul FENO în monitorizarea astmului este încă larg dezbătut în numeroase studii, el fiind un marker important în controlul inflamației subclinice în astm. Deasemenea s-a constatat că acest marker al inflamației căilor aeriene inferioare crește semnificativ la pacienții cu rinită alergică față de cei cu rinită non-alergică.

2. Rinita alergică

Rinita alergică (AR) este cea mai frecventă boală alergică care afectează aproximativ 20-30 % din populația mondială. Rinita alergică este clasic descrisă ca o afecțiune simptomatică a nasului indusă de o inflamație mediată IgE, după expunerea la alergen a mucoasei nazale. Legătura dintre astmul bronșic și rinita alergică este bine

caracterizată, ghidul ARIA subliniază importanța acestei legături, și furnizează ghidare pentru prevenție și tratament. O serie de factori influențează în prezent severitatea și durata formelor de AR aceștia ar fi mai probabil schimbarea stilului de viață, urbanizarea, cu creșterea poluării aerului, petrecerea timpului liber în locuință, expunerea la noi tipuri de alergeni cu proprietăți mai alergice, asociat cu stresul psihic.

Tratament farmacologic impune conform ghidului ARIA, o terapie în trepte a rinitei alergice, în funcție de forma clinică se poate face cu mai multe clase de medicamente: antihistaminice, corticoizi intranazali, cromone intranazal, anticolinergice intranasal, imunoterapie specifică cu vaccinuri alergice, corticoterapie sistemică, tratament chirurgical.

Antihistaminicele H1(AH1) au fost prima clasă de medicație folosită în tratamentul modern al alergiilor. Antihistaminicele H1 de generația 1 au o structură puternic lipofilă și penetrează în sistemul nervos central, iar ca și consecințe apare: sedare, amețeală, lipsă de concentrare, scăderea capacității de memorare. Datorită efectelor adverse, în principal a sedării fac ca aceste Antihistaminice H1 de generația 1 să nu mai fie recomandate a se folosi în terapia bolilor alergice.

Antihistaminicele H1 de generația 2 au mai fost denumite și antihistaminice H1 nesedative, au fost sintetizate din 1981 (astemizolul), iar în prezent ocupă cel mai important loc în terapia bolilor alergice. Ele sunt considerate nesedative deși la unele poate să apară și sedare cum e cetirizina (20% din cazuri), din această cauză doar loratadina, desloratadina și fexofenadina sunt acceptate pentru administrare înainte și pe durata zborului la echipajul de zbor de către Federația Aviatică Americană . Au existat discuții legate de introducerea metaboliților activi cum sunt desloratadina și levocetirizina într-o nouă generație de AH1, și anume AH1 de generația 3, dar acest lucru nu a fost acceptat unanim și implementat . Mecanismul principal de acțiune al antihistaminicelor H1 este acela de blocare a interacțiunii histaminei cu receptorii histaminergici de tip I și prin acest mecanism se realizează principalul efect terapeutic, cel antialergic. Cercetări ulterioare au demonstrat că unele AH1, în special cele de generația II, prezintă și un efect antiinflamator. AH1 prezintă efect inhibitor asupra producției de eicosanoizi, asupra eliberării de citokine, asupra formării și eliberării mediatorilor proinflamatori. Unele antihistaminice, cele de generația 2 au efect antiinflamator (mecanism încă insuficient cunoscut), scad recrutarea celulelor proinflamatoare și diminuează expresarea CAM (moleculele de adeziune celulară) . Antihistaminicele de generația 2 prezintă efectul antiinflamator adițional celui antialergic. Acest efect a fost evaluat prin studii *in vitro*, teste pe modele animale și studii *in vivo*. Majoritatea efectelor observate în studiile *in vitro* au fost obținute la concentrații de sute de ori mai mari decât cele terapeutice. AH1 din ultimele generații reduc CAM, dar și IL (interleukinele) proinflamatoare. Levocetirizina inhibă ICAM-1 și citokinele IL-6, IL-8 , în unele studii ea down-reglează activitatea P-selectinelor și expresarea VCAM-1 . La fel și desloratadina are efect de down-reglare a ICAM-1 , dar și de scădere a citokinelor proinflamatoare cum sunt IL-4, IL-13 ,IL-6 și IL-8.

Evoluția de la rinita alergică la astmul bronșic a fost evidențiată în multiple studii, referitoare la marșul atopic. Aceste două boli adesea co-există putând fi denumite „o singură boală alergică a căilor respiratorii”. Rinita alergică este un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a astmului și poate să apară înaintea sau după apariția astmului. Legătura dintre căile aeriene superioare și inferioare încă nu este complet înțeleasă.

Acest concept se poate explica prin faptul că celulele inflamatorii și mediatorii din secrețiile nazale intră în căile respiratorii inferioare prin inhalare și aspirare, și aici pot acționa ca și factori trigger ai inflamației din căile respiratorii inferioare. Întrebarea “Care din pacienții cu rinită alergică vor dezvolta astm?” în cadrul “conceptului căii aeriene unice” este importantă pentru fiecare medic când are în față un pacient cu rinită alergică, studiile demonstrând că o treime din pacienții cu rinită dezvoltă astm bronșic.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1 – Corelarea diversilor markeri ai inflamației la pacienții cu rinită alergică

În această teză de doctorat, în primul studiu, am evaluat pacienții cu rinită alergică din zona noastră geografică, și pe lângă datele demografice obținute, am dorit să evaluăm pacienții din și punctul de vedere al severității bolii și al sensibilizărilor. S-a dorit o evaluare complexă a statusului inflamator atât sistemic cât și la nivelul căilor aeriene inferioare la pacienții cu rinită alergică. Această evaluare și corelare a markerilor de inflamație nu a mai fost făcută. Astfel s-a observat că inflamația sistemică nu are același răsunet ca și la nivelul căilor respiratorii, totuși o cantitate mare de mediatori sunt deversați în circulație în rinita alergică. Sunt crescute moleculele de adeziune celulară, citokinele, eozinofilele și imunoglobulinele E totale acest lucru arătând că alergica are un răsunet sistemic chiar dacă manifestările clinice sunt doar în sfera nazală.

Din rezultatele prezentate reiese că media de vârstă a pacienților este comună pentru majoritatea studiilor cu rinită alergică, prevalența cea mai mare fiind la grupa de vârstă 21-30 ani, aproximativ jumătate din pacienți încadrându-se în această categorie.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de severitatea bolii conform recomandărilor din ghidul ARIA. În studiul nostru au fost incluși pacienți cu rinită persistentă, și s-a constatat că majoritatea, 70,88% din pacienți, au rinită alergică moderat-severă. În ceea ce privește debutul bolii s-a observat că există o corelație pozitivă între momentul debutului simptomelor de rinită alergică, persistența și severitatea bolii. Se observă că media intervalului de timp de la debut este mai mare la cei cu rinită alergică moderat-severă față de cei cu rinită alergică ușoară ($p=0,04$). Majoritatea pacienților 77,21% au fost sensibilizați la mai mult de un alergen, în timp ce doar aproximativ un sfert, 22,79% au fost monosensibilizați la un singur tip de alergen, iar din aceștia doar 16,45% cu monosensibilizare la polenuri.

Sunt puține studii care au corelat markerii inflamatori serici și inflamația de la nivelul căilor aeriene inferioare, așa cum au fost evaluați și corelați la acest lot de pacienți. Valorile medii ale acestor markeri au fost mai mari semnificativ statistic, față de valorile date ca normale, la subiecții sănătoși, ale metodelor folosite în determinarea lor, excepție făcând E-selectinele. În studiul nostru s-a observat că nivelul seric al moleculelor de adeziune, E-selectine, ICAM-1 și VCAM-1 nu este influențat semnificativ statistic de tipul de sensibilizare, mediul de proveniență sau severitatea bolii. Moleculele de adeziune ce se corelează între ele sunt E-selectinele, marker de orientare și adeziune ușoară a leucocitelor, cu ICAM-1, marker de adeziune fermă a leucocitelor, așa cum era și așteptat valorile acestora se corelează statistic semnificativ ($R^2=0,323$; $p=0,004$).

IgE sunt molecula centrală în patogeneza bolilor alergice, creșterea IgE specifice pentru alergen, constituie o metodă de diagnostic în bolile alergice, valoarea lor totală

poate să rămână uneori chiar în limite normale. În studiile clinice nivelul IgE nu s-a corelat cu valorile ICAM-1 sau TNF- α , care sunt mai crescute la astmatici, dar nu și la cei cu AR. În studiul nostru s-a observat o corelare statistic semnificativă între valoarea numărului de eozinofile și valoarea IgE totale ($p=0,000$), dar valorile IgE totale nu s-au corelat cu valorile markerilor de inflamație produși după degranularea mastocitului.

Dintre citokinele proinflamatorii TNF- α este produs de o varietate mare de celule, și nu este caracteristic doar celor cu boli alergice. În studiul nostru TNF- α nu s-a corelat cu moleculele de adeziune celulară, oxidul nitric în aerul expirat, eozinofile, IgE totale, și nici nu a fost influențat de mediul de proveniență a pacienților sau severitatea bolii. Expunerea la alergen s-a dovedit a avea o influență semnificativă statistic asupra nivelului seric al TNF- α , s-a observat că acesta este mai scăzut la cei cu sensibilizarea la alergeni atât din interiorul locuinței cât și din exterior față de cei cu sensibilizare numai la alergeni din interior sau exterior ($p=0,009$ respectiv $p=0,006$). La lotul total de pacienți această citokină nu s-a corelat cu severitatea bolii, dar la sublotul de pacienți cu rinită alergică moderat-severă s-a observat o corelare pozitivă între creșterea cantității de TNF- α din ser și severitatea simptomelor ($R^2=0,223$; $p=0,099$).

Oxidul nitric în aerul expirat (FENO) este cunoscut ca marker al inflamației eozinofilice în căile respiratorii inferioare. La fel ca și în cazul TNF α , expunerea la alergeni influențează valorile oxidului nitric în aerul expirat, diferențele au fost statistic semnificat în cazul sensibilizării la alergeni din exterior vs. sensibilizarea la alergeni din interior și exterior ($p=0,054$).

Rinita alergică se asociază cu afectarea calității vieții, a muncii, a performanțelor școlare, dar și cu tulburări emoționale, afectarea calității somnului și a vieții sociale. Aceste multiple motive explică de ce clasificarea AR în ghidul ARIA se face și bazat atât pe severitatea simptomelor cât și pe calitatea vieții. Există numeroase studii care demonstrează ca severitatea rinitei se corelează cu RQLQ (chestionarul de calitate a vieții) și VAS (scala analogă vizuală). Pe un lot mare de 3052 de pacienți Bousquet și colaboratorii au demonstrat că VAS este un parametru ce poate fi folosit pentru aprecierea rinitei, corelându-se cu severitatea bolii și cu RQLQ ($p<0,0001$). În acest studiu am obținut și noi o corelare semnificativă statistic între scorul simptomelor și scorurile RQLQ și VAS, care deasemenea s-au corelat între ele semnificativ statistic, o dată cu creșterea scorului simptomelor, respectiv severitatea rinitei, se constată o alterare semnificativă statistic, cu grad foarte bun de corelare, a calității vieții ($R^2=0,679$; $p=0,000$) și o scădere VAS ($R^2=-0,458$; $p=0,000$). Cele două scoruri de calitate a vieții s-au corelat semnificativ între ele, cu cât crește scorul de alterare al calității vieții RQLQ, cu atât scade și VAS ($R^2=-0,358$; $p=0,001$). La pacienți cu rinită alergică moderat-severă se observă o corelare statistică semnificativă a scorului total al simptomelor cu VAS, cu cât simptomele sunt mai severe cu atât valoarea VAS este mai mică ($R^2=-0,448$, $p=0,001$). Tot la acest lot de pacienți scorul total al simptomelor s-a corelat statistic semnificativ cu scorul RQLQ, cu cât creștea scorul total al simptomelor cu atât creștea și gradul de afectare a vieții pacienților ($R^2=0,347$, $p=0,009$). Între calitatea vieții și markerii de inflamație din sânge nu au existat corelații semnificative statistic. În schimb se observă că scorul de calitate a vieții s-a corelat cu FENO, cu cât calitatea vieții este mai alterată cu atât inflamația de la nivel pulmonar crește ($R^2=0,228$; $p=0,043$), acest lucru poate sugera o influență a severității bolii asupra inflamației subclinice de la nivelul căilor respiratorii inferioare.

Studiul 2 – Influența terapiei antihistaminice asupra moleculelor de adeziune celulară și asupra oxidului nitric din aerul expirat la pacienții cu rinită alergică

Al doilea studiu inclus în teza de doctorat a evaluat eficiența antihistaminicelor H1 (AH1), desloratadină și levocetirizină în terapia rinitei alergice, precum și efectul antiinflamator al acestora asupra moleculelor de adeziune celulară și asupra oxidului nitric din aerul expirat. Multiple studii au demonstrat eficiența antihistaminicelor în rinita alergică. Atât desloratadina, cât și levocetirizina sunt considerate ca primă indicație în această boală.

În studiul nostru s-a observat că antihistaminicele acționează eficient asupra scorului simptomelor nazale ($p=0,000$), lucru care s-a evidențiat atât în cazul desloratadinei cât și în cazul levocetirizinei. Cel mai important în eficiența unei terapii o constituie calitatea vieții pacienților, în acest studiu calitatea vieții a fost evaluată prin 2 tipuri de scoruri, RQLQ și VAS. S-a constatat că antihistaminicele, atât desloratadina cât și levocetirizina aduc îmbunătățiri statistice semnificative ($p=0,000$) în ceea ce privește calitatea vieții pacienților, ambele tipuri de scoruri atât RQLQ cât și VAS au fost îmbunătățite. Date asemănătoare s-au obținut și de către alți autori (Ciprandi și colab.) în rinita alergică perenă.

În studiul nostru s-au evaluat efectele desloratadinei și levocetirizinei asupra a trei categorii de molecule de adeziune (E-selectine, ICAM-1, VCAM-1). Efectul global al AH1 asupra moleculelor de adeziune la lotul nostru de pacienți este de a scădea E-selectinele ($p=0,002$) și ICAM-1 ($p=0,050$), ambele molecule sunt importante în migrarea eozinofilelor la locul inflamației, respectiv aderarea la endoteliu. Comparând cele două terapii, s-a constatat că în cazul desloratadinei efectul de semnificativ statistic de scădere al E-selectinei ($p=0,010$) se validează, în timp ce efectul levocetirizinei asupra E-selectinei nu este de scădere semnificativă statistic ($p=0,061$). Valoarea ICAM la cele două grupe de terapie este influențată diferit, desloratadina are un efect mai puternic asupra reducerii ICAM-1 față de levocetirizină ($p=0,066$ vs. $p=0,406$), mai probabil semnificația statistică s-ar fi validat la un grup mult mai mare de pacienți. Cantitatea serică a VCAM-1 nu a fost influențată statistic semnificativ în acest studiu de către terapii AH1, deși valorile au scăzut la 1 lună. Comparând cele două terapii scăderea mai marcată și a VCAM-1 este tot în lotul tratat cu desloratadină.

Efectul terapiei antihistaminice asupra inflamației subclinice de la nivelul căilor aeriene inferioare la pacienții cu AR a fost demonstrat în puține studii. Studiile *in vitro* au arătat că activitatea NO sitetazei poate fi down-reglată de terapia antihistaminică. Studiile pe animale au demonstrat că histamina, produsă de degranularea mastocitelor, are un rol important în producția de FENO și în creșterea hiperreactivității bronșice. *In vivo* s-a demonstrat pe copii alergici la acarieni, că levocetirizina scade valoarea FENO după 3 luni de tratament. În studiul nostru s-a observat că atât desloratadina cât și levocetirizina sunt capabile să reducă semnificativ statistic valoarea FENO ($p=0,000$). Se deschide astfel o nouă fereastră terapeutică pentru AH1. Eficiența AH1 în astmul bronșic a fost dovedită în câteva studii, ca medicație de asociere la antileucotriene, cu efect benefic, statistic semnificativ.

Studiul 3 – Factori care influențează riscul de dezvoltare a astmului la pacienții cu rinită alergică

În al treilea, și ultimul studiu al tezei de doctorat s-au evaluat factorii care influențează apariția astmului la pacienții cu rinită alergică. Rinita alergică și astmul sunt considerate o singură boală respiratorie, un singur sindrom respirator ce implică două părți. Hiperreactivitatea bronșică este frecvent prezentă la pacienții cu rinită alergică moderată severă și trebuie suspectată în prezența factorilor de risc. În studiul nostru am constatat că astmul a apărut cu precădere la cei cu alergii la acarieni (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*). Între sensibilizarea la cei doi acarieni a fost o corelație foarte bună ($R^2=0,864$; $p=0,000$), practic pacienții ce erau alergici la *Dermatophagoides pteronyssinus* erau alergici și la *Dermatophagoides farinae*. În grupul care a dezvoltat astm după un an 95% din pacienți erau alergici la acarieni, în timp ce numai 70,9% din pacienții fără astm la un an prezentau acest tip de alergie ($p=0,039$). Prezența astmului la un an a fost influențată și de dimensiunea papulei la testarea cutanată prick, dimensiunea papulei la testul cutanat a fost semnificativ statistic mai mare la cei care au dezvoltat astm la 1 an ($p=0,052$). În ceea ce privește valoarea IgE totale și a eozinofilelor din sângele periferic, acestea nu au influențat semnificativ statistic apariția astmului bronșic după un an.

La lotul nostru de pacienți s-au evaluat 3 tipuri de molecule de adeziune (CAM) din ser, și anume: E-selectine, ICAM-1 și VCAM-1. Deși valorile CAM au fost mai mari la cei care au dezvoltat astm după un an, nu au fost constatate diferențe semnificative statistic la grupul celor ce au dezvoltat astm față de cei ce nu au dezvoltat astm. Dar, având în vedere că sezonul de polen la cei cu AR la polen induce în ser creșterea valorilor ICAM-1 și VCAM-1, s-a evaluat și un sublot de 48 pacienți ce aveau sensibilizare la acarieni. La acest lot s-a constatat că valorile plasmatiche ale ICAM-1 și VCAM-1 sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții cu AR care au dezvoltat astm după un an, față de cei care nu au făcut astm ($p=0,031$ pentru ICAM-1 și $p=0,049$ pentru VCAM-1).

În rinita alergică o creștere a FENO în timpul expunerii la alergen, în particular în cadrul subiecților hiperreactivi ar putea fi sugestivă pentru inflamație la nivelul căilor respiratorii și risc crescut de dezvoltare a astmului bronșic. Deși rinita alergică moderat-severă s-a observat a fi mai des asociată cu astmul decât rinita alergică ușoară, în studiul nostru am constatat că severitatea rinitei nu s-a corelat cu valorile crescute ale FENO ($p=0,08$). Ceea ce s-a corelat statistic semnificativ ($p=0,028$) cu apariția astmului la pacienții cu rinită alergică a fost durata de timp de la debutul rinitei, cu cât boala e mai veche cu atât e mai mare posibilitatea de dezvoltare a astmului.

În acest studiu o analiză separată a fost făcută pacienților cu sensibilizare la acarieni, ce au dezvoltat astm după un an, *vis a vis* de inflamația alergică, respectiv valorile plasmatiche ale moleculelor de adeziune, TNF- α și FENO. S-a constatat că ICAM-1 și E-selectinele cresc în paralel și se corelează între ele, dar nu și cu VCAM-1. Ceea ce a fost surprinzător a fost tendința de a se corela pozitiv a TNF- α cu IgE totale, ICAM-1 și FENO, mai probabil pe un lot mai mare de pacienți s-ar putea valida legătura dintre dezvoltarea astmului după un an, la pacienții cu rinită alergică la acarieni, și valorile inițiale ale ICAM-1, TNF- α și FENO. Pacienții cu rinită alergică la acarieni ce

dezvoltă astm au o inflamație sistemică crescută, corelată cu cea subclinică din căile aeriene inferioare.

Factorii care duc la apariția astmului la pacienții cu rinită alergică sunt multipli. Încă sunt necesare studii pentru a evalua această evoluție a inflamației alergice. Totuși, din punct de vedere a practicii clinice este important să evaluăm pentru astm fiecare pacient cu rinită alergică. Pacienții cu rinită alergică ce prezintă și alți factori de risc pentru astm, ar trebui evaluați atent pentru prezența inflamației subclinice la nivelul căilor aeriene inferioare, care este substratul pentru hipereactivitatea bronșică. Calitatea vieții pacienților este influențată în sens pozitiv atunci când inflamația alergică este controlată folosind recomandările ghidului ARIA .

Concluzii generale

Concluziile generale ale tezei subliniază mai multe aspecte. Rinita alergică este frecventă la adulții tineri. În rinita alergică există inflamație sistemică validată prin creșterea nivel seric a moleculelor de adeziune celulară cum sunt E-selectinele, ICAM-1, VCAM-1 și a citokinelor cum e TNF- α . În rinita alergică există inflamație subclinică și în căile aeriene inferioare validată de creșterea oxidului nitric în aerul expirat (FENO). Rinita alergică crește riscul de apariție a astmului bronșic. Valorile serice mari ale moleculelor de adeziune celulară (ICAM-1 și VCAM-1) și ale FENO la pacienții cu rinită alergică și care prezintă sensibilizare intensă la acarieni sunt factorii ce duc în scurt timp la apariția astmului bronșic. Terapia antihistaminică H1, cu produse noi cum sunt desloratadina și levocetirizina îmbunătățește semnificativ scorul simptomelor și calitatea vieții pacienților cu rinită alergică. Terapia cu desloratadină și levocetirizină influențează benefic inflamația subclinică de la nivelul căilor aeriene inferioare, monitorizată cu FENO. Dintre antihistaminicele noi, desloratadina se pare că are un efect mai puternic asupra scăderii moleculelor de adeziune celulară din ser față de levocetirizină. În rinita alergică terapia antihistaminică H1 de durată, ar putea aduce efecte protectoare, în scăderea riscului de astm la acești pacienți. Sunt necesare studii pe loturi mari de pacienți care să confirme unele concluzii din această lucrare.



Europass Curriculum Vitae

Informații personale

Prenume/Nume **Ioana Adriana Bujor**
Adresă Teleorman st, no 55, ap34, Cluj Napoca
Telefon 0264432629 Mobil: 0744478966
Fax 0264432629
E-mail adriana_bujor@yahoo.com
Naționalitate română
Data nașterii 03.01.1977
Sex feminin

Loc de muncă Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”
St. V. Babeș, nr. 8, 40023 Cluj- Napoca
(40) 264 59 72 56

Experiența în muncă 8 ani

Data angajării Oct 2004
Poziția în universitate asistent universitar
Principalele activități și responsabilități Activitate didactică
Numele și adresa angajatorului Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”
St. V. Babeș, nr. 8, 40023 Cluj- Napoca
(40) 264 59 72 56
Departament/disciplină Oncologie/Imunologie

Educare și Specializare

Date 2003-2007
Titlul calificării Specialitate alergologie și imunologie clinică
Aria acoperită medic specialist
Organizația unde s-a făcut specialitatea Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”
Calificare națională/internațională Diplomă de medic specialist dată de Ministerul Sănătății

Abilități și competențe personale Abilitate în comunicarea cu oamenii (pacienți și studenți).
Abilitate pentru munca în echipă

Limba maternă **Română**

Alte Limbi
Auto-evaluare
Nivel European (*)

Engleză,

înțelegere				vorbit				scri s	
ascultat		citit		interacțiune în discuții		producție în discuții			
B2		B2		B2		B2		B2	

(*) [Common European Framework of Reference for Languages](#)

Abilități de folosire a computerului

Mediu (word, excel, PowerPoint)

Competențe artistice

Alte competențe și abilități

Experiența în studii multicentrice și granturi de cercetare internaționale :IMCA 2 FP6, IMMUNOBIOTA FP6

Permis conducere

categoria B

Informații adiționale

Anexe

Certificat de naștere
Diploma de bacalaureat
Diploma de licență și foaia matricolă
Lista publicațiilor

Activitate științifică

Autor principal:

1. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Alergia la gândacul de casă*” Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică, Cluj-Napoca, 2003, carte de abstracte.
2. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Alegia la gandacul de casă*”, Prezent și viitor în bolile alergice, Ed. Med. Univ. “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2004
3. Adriana Bujor, Victor Cristea, “*Particularități imunologice la vârnici*” Immunopathology simposium -Progrese în imunologia clinica si imunofarmacologie - Tg. Mures 2005, prezentare poster.
4. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Alergia la Gândacul de casă în Transilnavia*”, Congresul Mondial de Alergologie și Imunologie Clinică , Munchen, 2005, carte de abstracte, prezentare poster.
5. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu , “*Aspecte clinice în rinita severă*” Congresul Balcanic de Alergologie și Imunologie Clinică București 2005, prezentare poster, carte de abstracte.
6. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Imunoterapia cu Der p și pollen de graminee-mixtură- la pacient cu boli alergice asociate*”, Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică , Cluj Napoca 2006, carte de abstracte.
7. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu ,”*Alergile la vârnici în Transilvania*” , Congresul European de Alergologie și Imunologie Clinică , Viena 2006, carte de abstracte.
8. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Cetirizina in treatmentul bolilor alergice*” Terapia, Nr. 2/ dec.2006-apr.2007, p: 16-18
9. Adriana Bujor, V Cristea, “*Moleculele de adeziune celulară și inflamația alergică*” Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică ,Targu-Mures 2007, carte de abstracte.
10. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu “*Aspecte clinice și terapeutice in rinita alergică moderat/severă în Transilvania*”, Congresul Mondial de Alergologie și Imunologie Clinică , Bangkok 2007, carte de abstracte.
11. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu. “*De la rinita alergica la astm bronic*”. Alergologie si imunologie clinica pentru medici de familie nr2 .2007
12. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu ,” *Reacție severa la fluoroquinolone – necroliză epidermală toxică prezentare de caz*”, Congresul Mondial de Alergologie și Imunologie Clinică, Bangkok 2007, carte de abstracte.
13. Adriana Bujor, Victor Cristea, Diana Dumitrascu ,”*Moleculele de adeziune si inflamatia alergica*”, Clujul Medical, 2007 vol 4,755-765
14. Ioana Adriana Bujor, Ioana Corina Bocsan, Diana Deleanu. “*NO în aerul expiorat și riscul de astm la pacienții cu rinită alergică*” Congresul Mondial de Alergologie și Imunologie Clinică, Buenos Aires 2009, abstract carte de abstracte.
15. Adriana Bujor, Diana Deleanu . “*Testul de provocare cu insectă*”, Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică, Sibiu 2010, carte de rezumate.

16. Ioana Adriana Bujor, Ioana Corina Bocsan, Diana Deleanu, “*Alergia la porcușorul de guinea*” Congresul European de Alergologie și Imunologie Clinică, Londra 2010, carte de abstracte.
17. Adriana Bujor “*Pneumopatiile de hipersensibilitate, plamanul eozinofilic*”.al XXI Congres al Societatii Romane de Pneumologie, Bucuresti 2010
18. Ioana Adriana Bujor, Ioana Corina Bocsan, Diana Deleanu, Victor Cristea “*Oxidul nitric în aerul expirat și riscul de astm la pacienții cu rinită alergică*”, Fiziologia – Physiology-2010.20.4(68), 32-35.
19. Ioana Adriana Bujor.”*Aspecte clinice si terapeutice in alergia la hymenoptere*”. Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică , Cluj Napoca 2011, carte de abstracte.
20. Ioana Adriana Bujor.”*Testarea cutanata*”. Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică , Cluj Napoca 2011, carte de abstracte.
21. Ioana Adriana Bujor. “*Efecte adverse ale imunoterapie specifice; diagnostic si tratament*”. Congresul National de Alergologie și Imunologie Clinică, Cluj Napoca 2011, carte de abstracte.

Co-autor:

- 1.V Cristea, M Crisan, A Bujor, Congresul Balcanic de Imunologie, Istambul “*Manifestari clinice ale infectiei cu cytomegalovirus*” , 2004, carte de rezumate
2. V Cristea, M Crisan, L Stanila, A Bujor Ziua Medicamentului editia XIV “*Interrelatiile dintre sistemul neuroendocrin si sistemul imun. Posibile implicatii patologice in stress si fibromialgie*” Iasi 2004, lucrari in extenso
3. V Cristea, M Crisan, A Bujor, Revista Societatii de Alergologie si Imunologie Clinica “*Manifestari clinice ale infectiei cu cytomegalovirus*” ,vol 1/2005,
4. N Gherman-Ionica, A Bujor, V Cristea, *Leucotrienele si potentialul terapeutic al modifcatorilor de leucotriene*, Clujul Medical, vol 1/2006
4. . Victor Cristea, Monica Crisan, Adriana Bujor Conferinta nationala de imunologie “*Implicatii imune in boala parodontala*” Timisoara 2005, carte de rezumate
5. Victor Cristea, Monica Crisan, Alexandra Craciun, Adriana Bujor Conferinta nationala de imunologie ed XXXV “*Profilul citokinelor in boala parodontala netratata*” Timisoara 2005, carte de rezumate
6. Diana Dumitrascu , Adriana Bujor Congresul national de geriatrie “*Alergia la varsta a treia*” Cluj Napoca 2005, carte de rezumate
7. Cristea V., Monica Crișan, Adriana Bujor: Superfamilia factorului de necroză a tumorilor, receptori și inhibitori. (Conferință). The proceedings of the VIth National Congress of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology (cu participare internațională), Cluj-Napoca 8-11 iun. 2005, vol. p:5-13
8. Diana Dumitrascu, Adriana Bujor Congresul balcanic de Alergologie si Imunologie Clinica “*Importanta evaluarii IgE specifice la alergeni alimentari*” Bucuresti 2005, carte de rezumate

9. V Cristea N Gherman-Ionica, A Bujor, Conferinta Nationala de Alergologie si Imunologie Clinica "Modalitati de imunomodulare" Cluj Napoca 2006, carte de rezumate
10. N Gherman-Ionica, V Cristea ,O Baldea, A Bujor "Anticorpii monoclonali in arsenalul terapeutic alergologic- terapia anti IgE" Cluj Napoca 2006, carte de rezumate

Abstract of PhD paper

“Adhesion molecules level and other inflammation markers in atopic patients”

Doctorand: Ioana Adriana Bujor

Scientific supervisor: Prof. Dr. Victor Cristea

Key words: allergic rhinitis, inflammation, cellular adhesion molecules, antihistamines, asthma.

Table of contents:

ACTUAL STAGE OF KNOWLEDGE.....3

1. Markers of allergic inflammation.....3

2. Allergic rhinitis.....3

PERSONAL CONTRIBUTION5

Study 1 – Correlation of inflammation markers in patients with allergic rhinitis.....5

Study 2 – Influence of antihistamines therapy on cellular adhesion molecules and exhaled nitric oxide in patients with allergic rhinitis.....7

Study 3 – Factors that may play a role in asthma development risk in patients with allergic rhinitis.....8

General conclusions.....9

ACTUAL STAGE OF KNOWLEDGE

Allergic diseases are increasing as prevalence especially in the last 20 years, with changes in lifestyle. So is estimated that in the near future one from four people will have an atopic disease (asthma, allergic rhinitis, food allergies, and atopic dermatitis).

1. Markers of allergic inflammation

Allergic diseases are not considered any more only the reaction to the histamine released from the mast cell, but those are looked as inflammatory diseases in which mast cell degranulation is only the first event in inflammation cascade.

Allergen stimulation in LTh₂, lead to IgE synthesis in B lymphocyte induced by cytokines IL-4 and IL-13. IgE has a cytophilic activity; those molecules are binding to mast cells and bazophils. This cell binds on the surface the specific IgE to sensitization allergen. Mast cells and bazophils get degranulation when a new contact with the allergen takes place and they release the mediators from cytoplasm's granules (preformed) or new synthesized mediators (*de novo* mediators) with inflammatory properties. These mediators have the responsibility for characteristic symptoms apparition in allergic diseases. Preformed mediators are responsible for acute faze of allergic inflammation, characterized by nasal and ocular itching, sneeze and rhinoreea. In the allergic reaction the preformed mediators initiate a whole network of inflammatory phenomenon that lead to expression and activation on cell's surface of adhesion molecules like ICAM-1, VCAM-1 and E-selectines. Activation of these adhesion molecules favors the migration to the tissue of the proinflammatory cells like eosinophils and neutrophils. In all inflammatory diseases, including allergies, there is an increasing of oxidative stress due to inflammatory cells activation like macrophages and eosinophils which produce reactive oxygen species. Reactive oxygen species are generated after strong stimulation of the oxide complex and have a toxic and destructive effect for the nearby structures (free oxygen radicals, OH⁻, peroxide and from nitrogen: monoxide or dioxide of nitrogen NO/NO₂). Fractionate exhaled nitric oxide (FENO) was proposed and used as a non-invasive marker of lower airways inflammation, the primary pathogenic process in asthma. The role of FENO in asthma monitoring is a long debate in lots of clinical studies; it is an important marker in subclinical inflammation control in asthma patients. Also, it was found that this marker of lower airways inflammation is increasing significant in patients with allergic rhinitis towards non-allergic rhinitis.

2. Allergic rhinitis

Allergic rhinitis (AR) is the most frequent allergic disease that affects approximately 20-30% from world population. Allergic rhinitis is classically described as a symptomatic affection of the nose induced by the IgE-mediated inflammation after allergen exposure of the nasal mucosa. The bound between bronchial asthma and allergic rhinitis is well characterized, ARIA guide underline the importance o this bound, and gives guidance for prevention and treatment. In the present there are factors which influence the severity and duration of AR; those are probably lifestyle changing,

urbanization, increasing in air pollution, spending more time inside the house, exposure to new type of allergen with more allergenic properties and association of physical stress.

Pharmacological treatment as ARIA guide recommends is step therapy of allergic rhinitis, and by the clinical stage treatment is made with lot of drug types as: antihistamines, intranasal corticosteroids, intranasal cromones, intranasal anticholinergic drugs, specific immunotherapy with allergenic vaccines, systemic corticosteroids and surgical treatment.

H1 antihistamines (AH1) were the first drug therapy used in modern treatment of allergies. 1st generation H1 antihistamines have a strong lipophilic structure and penetrated the central nervous system, and as a consequence appear: sedation, dizziness, lack of concentration, decrease of memory. Due to side effects mainly sedation makes this H1 antihistamines of 1st generation not recommended to be used in allergic diseases therapy.

2nd generation H1 antihistamines were named also non-sedating H1 antihistamines, and were synthesized since 1981 (astemizole), and in the present have the most important role in allergies therapy. Those are considered non-sedating, although in some can appear also sedation like cetirizine (20% of cases), due to this fact only loratadine, desloratadine and fexofenadine are accepted during flight administration in flight personnel by the American Airlines Federation. There were remarks in introducing the active metabolites like desloratadine and levocetirizine in a new generation of AH1, named 3rd generation AH1, but the fact was not accepted in unanimity and used. The main action mechanism of AH1 is blocking the interaction of histamine with type 1 histamine receptors, and by this mechanism is realized the main therapeutically effect, anti-allergic one. Further research demonstrated that some of H1 antihistamines, specially 2nd generation, presented also an anti-inflammatory effect. H1 antihistamines present an inhibitory effect in eicosanoids production, in cytokines release, in forming and releasing of inflammatory mediators. Some antihistamines, the one from 2nd generation have an anti-inflammatory effect (insufficient known mechanism), they decrease pro-inflammatory cells recruitment and diminish CAM (cellular adhesion molecules) expression. 2nd generation antihistamines present in addition to the anti-allergic effect, the anti-inflammatory action. This effect was evaluated in *in vitro* studies, animal studies and *in vivo* studies. The main effects from *in vitro* studies were obtained with hundreds time higher concentration than therapeutically concentrations. AH1 from last generation reduce CAM and the pro-inflammatory IL (interleukines). Levocetirizine inhibits ICAM-1 and IL-6 and IL-8 cytokines, in some studies it down-regulate P-selectines activity and VCAM-1 expression. The same in desloratadine was showed the down-regulation effect in ICAM-1 level, but also decrease proinflammatory cytokines such as IL-4, IL-13, IL-6 and IL-8.

The evolution from allergic rhinitis to asthma was seen in multiple studies regarding the atopic march. This two diseases often co-exist and can be named as “one airways allergic disease”. Allergic rhinitis is a risk factor for asthma developing and it can appear before or after asthma. The bound between upper and lower airways is not completely understood. This concept can be explained due to the fact that inflammatory cells and mediators from nasal secretions enters in the lower airways, by inhalation and aspiration, and here those can act as triggers of inflammation from lower airways. The question “Which patients with allergic rhinitis will develop asthma?” in “united airways

concept” is important for every clinician when an allergic rhinitis patient is presenting, studies demonstrated that third of allergic rhinitis patients develop asthma.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1 – Correlation of inflammation markers in patients with allergic rhinitis

In the PhD paper, in the first study we evaluated the patients with allergic rhinitis from our geographical area, and beside demographical data, we wanted to evaluate the patients also as disease’s severity and sensitizations. We intended a complex evaluation of systemic inflammation and lower airways inflammation in patients with allergic rhinitis. This evaluation and correlation of inflammation markers never been done. So, it was seen that systemic inflammation has not the same intensity as the one from the airways, however a high amount of mediators are release in circulation in allergic rhinitis. There are increase levels of adhesion molecules, cytokines, eosinophils and immunoglobulin E. This thing shows that in allergy there is a systemic involvement although clinical manifestations are in the nose.

From results is reveled that medium age is common for all allergic rhinitis studies, the prevalence is higher in 21-30 years age group, approximately half of patients are fitting in this category.

The patients were split in two groups by disease severity after ARIA guide recommendations. in our study we included patients with persistent allergic rhinitis, and we observed that majority, 70.88% from patients had moderate-severe allergic rhinitis. Regarding disease’s debut, it was seen that there is a positive correlation between the moment of allergic rhinitis symptoms debut, the persistence and the severity of the disease. It is showed that the time interval from debut is higher in patients with moderate-severe allergic rhinitis that in the ones with mild allergic rhinitis ($p=0.04$). The majority of patients, 77.22% were sensitized to more than one allergen, only a quarter, 22.79% were mono-sensitized to one type of allergen, and from those last only 16.45% with pollen mono-sensitization.

There a few studies which correlated serum inflammation markers and lower airways inflammation as we made in this group of patients. Medium values of these markers were statistical significant higher than normal values in healthy volunteers, values given by the method used in evaluations; the exception is seen in E-selectines. In our study it was observed that serum levels of adhesion molecules E-selectines, ICAM-1 and VCAM-1 are not influenced statistical significant by the sensitization type, life environment or disease’s severity. Adhesion molecules which correlate with each other are E selectines, marker of orientation and slight adhesion of leukocytes, with ICAM-1, marker of strong adhesion of leukocytes, as it was expected these values are correlated statistical significant ($R^2=0.323$; $p=0.004$).

IgE is the central molecule in allergic diseases pathogenesis, increasing specific IgE for allergen is a diagnosis method in allergic diseases, and total value of IgE can be sometimes in normal limits. In clinical studies IgE level was not correlated with ICAM-1 and TNF- α value, which are increased in asthmatics but not in allergic rhinitis. In our study it was observed a statistical significant correlation between eosinophils and total

IgE values ($p=0.000$), and total serum IgE level was not correlated with values of inflammation markers produced after mast cell degranulation.

From pro-inflammatory cytokines TNF- α is produced by a large variety of cells, and is not characteristic only to allergic diseases. In our study TNF- α was not correlated with any adhesion molecule, nor exhaled nitric oxide, eosinophils, total IgE, and was not influenced by the patient's environment or disease's severity. Allergen exposure it was seen to have a statistical significant influence in serum level of TNF- α , it was observed that its value is lower in patients with interior and exterior allergens sensitization towards the patients with only exterior or interior allergens sensitization ($p=0.009$ respectively $p=0.006$). In our total group of patients this cytokine was not correlated with disease's severity, but in moderate-severe allergic rhinitis group it was seen a positive correlation between increasing TNF- α serum level and severity of symptoms ($R^2=0.223$; $p=0.099$).

Exhaled nitric oxide (FENO) is known as an eosinophilic inflammation marker in lower airways. As in TNF α levels, allergen exposure influence the level of exhaled nitric oxide, significant statistic differences were seen in case of exterior allergens towards interior and exterior allergens sensitization ($p=0.054$).

Allergic rhinitis is associated an impairment of quality of life, work, school performances, but also emotional distress, impairment in quality of sleep and social life. Those multiple reasons explain why in ARIA guide the classification of AR is made by severity symptoms and also by quality of life impairment. There are a lot of studies which demonstrated that allergic rhinitis severity was correlated with RQLQ (rhinitis quality of life questionnaire) and VAS (analog visual scale). In a high group of patients Bousquet et al. demonstrated that VAS is an parameter that can be used in allergic rhinitis appreciation, and it was correlated with severity disease and RQLQ ($p<0,0001$). In this study we obtained also a statistical significant correlation between symptoms score and RQLQ and VAS scores, which also were statistical significant correlated between themselves, once that symptoms score is increasing, meaning the severity of disease, was observed an statistical significant impairment of quality of life, with a good correlation index in quality of life ($R^2=0.679$; $p=0.000$) and decreasing of VAS ($R^2=-0.458$; $p=0.000$). Those two scores were well correlated between themselves, the RQLQ score and VAS are negative dependent ($R^2=-0.358$; $p=0.001$). In patients with moderate-severe allergic rhinitis was observed an significant statistical correlation of total symptoms score with VAS, those were negative dependent ($R^2=-0.448$, $p=0.001$). Also in those patients total symptoms score was statistical significant correlated with RQLQ score, and those were positive dependent ($R^2=0.347$, $p=0.009$). Between quality of life and plasma inflammation markers there weren't statistical significant correlations. But, it was seen that RQLQ score was statistical significant correlated with FENO, those two markers were positively dependent, with quality of life impairment increasing the lower airways inflammation increasing ($R^2=0.228$; $p=0.043$), this suggested that the severity of the disease had an influence in subclinical inflammation of the lower airways.

Study 2 – Influence of antihistamines therapy on cellular adhesion molecules and exhaled nitric oxide in patients with allergic rhinitis

The second study included in the PhD paper evaluated the efficiency of H1 antihistamines (AH1), desloratadine and levocetirizine in allergic rhinitis treatment, and also the anti-inflammatory effect of AH1 on adhesion molecules serum levels and exhaled nitric oxide. Several of studies demonstrated the efficiency of antihistamines in allergic rhinitis. Desloratadine and also levocetirizine are considered as the first line therapy in allergic rhinitis.

In our study we observed that the antihistamines were efficient on nasal symptoms score ($p=0.000$), this thing was observed in desloratadine and levocetirizine treated patients. The most important parameter evaluated in treatment efficiency was the quality of life improvement, in this study the quality of life was evaluated by two types of scores, RQLQ and VAS. It was observed that antihistamines, desloratadine and levocetirizine bring statistical significant improvement ($p=0.000$) in quality of life, seen in both quality of life scores. These kinds of data were obtained also by other authors like Ciprandi et. al in perennial allergic rhinitis.

In our study were evaluated the anti-inflammatory effect of desloratadine and levocetirizine on three types of adhesion molecules (E-selectines, ICAM-1 and VCAM-1). The global effect of antihistamines on adhesion molecules in the whole group of patients was to decrease E-selectines ($p=0.002$) and ICAM-1 ($p=0.050$), those molecules are involved in eosinophils migration to the inflammation's place and eosinophils adhesion to the vascular endothelium. Comparing those therapies, it was observed that in desloratadine treatment group the statistical significant decrease of E-selectine is validated ($p=0.010$), meanwhile in levocetirizine treatment group E-selectine was not decreased statistical significant ($p=0.061$). ICAM-1 levels in influenced different in the two treatment groups, desloratadine had a stronger effect in ICAM-1 decreasing levels towards levocetirizine ($p=0.066$ vs. $p=0.406$), probably the statistical difference would have been validated in a larger groups of patients. Serum levels of VCAM-1 was not statistical significant influenced in this study by the H1 antihistamines therapy, although the serum levels were decreased after one month therapy. In the two treatment groups the higher decrease in VCAM-1 level was seen also in desloratadine treatment group.

The effect of H1 antihistamines on subclinical inflammation in the lower airways in allergic rhinitis patients was demonstrated in a few studies. *In vitro* studies showed that antihistamines therapy down-regulates the activity of NO-sintetasis. Animals studies demonstrated that histamine produced by mast cells degranulation, has an important role in FENO production and increasing in airways hyperresponsiveness. *In vivo* studies showed in mites allergic children, that levocetirizine decrease FENO values after three months therapy. In our study we observed that levocetirizine and also desloratadine were capable to reduce statistical significant FENO levels ($p=0.000$). So, it's opened a new therapeutically insight for H1 antihistamines. AH1 efficiency in bronchial asthma was proved in a few studies, as add-on therapy to leucotriens, with a statistical significant benefit for the patients.

Studiul 3 – Factors that may play a role in asthma development risk in patients with allergic rhinitis

In the third, and the last study of the PhD paper were evaluated the factors that influenced asthma development in patients with AR. Allergic rhinitis and asthma are considered one single disease, a single syndrome with two parts. Bronchial hyperresponsiveness was seen frequently present in moderate-severe allergic rhinitis patients and should be suspected in the presence of the risk factors. In our study we have seen that asthma appeared more frequent in house dust (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) allergic patients. Between the two dust mites was a strong positive correlation ($R^2=0.864$; $p=0.000$), practically all the patients that were allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* were also allergic to *Dermatophagoides farinae*. In the group of patients that developed asthma after one year, 95% of the patients were allergic to house dust mites, meanwhile only 70.9% from the patients with no asthma developed after one year were allergic to house dust mites ($p=0.039$). The presence of asthma after one year was influenced by the higher dimension of the swelling at house dust skin prick test with a statistical significant influence ($p=0.052$). Regarding total serum IgE levels and peripheral blood levels of eosinophils, those were not influenced statistically significant asthma development after one year in AR patients.

In our group of patients were evaluated three types of serum adhesion molecules (CAM): E-selectines, ICAM-1 and VCAM-1. Although serum levels of CAM were higher in patients which developed asthma after one year, those differences were not statistical significant between the two groups of patients, the one that developed asthma after one year and that who didn't. But, other demonstrated that during pollen season levels of ICAM-1 and VCAM-1 are increasing in pollen allergic patients, we evaluated a sub-group of 48 patients with house dust mites' allergy. In this sub-group we observed that plasma levels of ICAM-1 and VCAM-1 were statistical significant higher in patient who developed asthma after one year towards the patients who didn't ($p=0.031$ for ICAM-1 and $p=0.049$ for VCAM-1).

In allergic rhinitis increasing in FENO levels during allergen exposure, particularly in hyper-reactive subjects, could be suggestive for lower airways inflammation and high risk for asthma development. Although moderate-severe allergic rhinitis was seen to be more frequent associated to asthma than mild allergic rhinitis, in our study we observed that rhinitis severity was not statistical significant correlated to high levels of FENO ($p=0.08$). The statistical significant correlation ($p=0.028$) was seen in the development of bronchial asthma and the prolong time of debut of AR, the older the AR is, the higher is the risk for asthma.

In this study a separate analysis was made for house dust allergic patients, regarding systemic inflammation respectively, plasma levels of adhesion molecules, TNF- α and FENO. It was observed that ICAM-1 and E-selectines are increasing concomitantly, and are positive dependent, but not with VCAM-1. What was surprising was the tendency for positive correlation of TNF- α with total serum IgE, ICAM-1 and FENO, probably in a higher group of patients we could validate in house dust allergic rhinitis patients, the bound between asthma developing after one year and initial levels of ICAM-1, TNF- α and FENO. House dust allergic rhinitis patients who developed asthma

had an increased systemic inflammation which is correlated with the inflammation from lower airways.

Factors that may lead to asthma development are multiples. We need more studies to evaluate this evolution of allergic inflammation. Although, from clinical point of view is important to evaluate for asthma every patient with allergic rhinitis. Patients with allergic rhinitis and other asthma risk factors should be close evaluated for the presence of subclinical inflammation in the lower airways, which is the substrate for bronchial hyper-reactivity. The quality of life impairment is positively influenced when allergic inflammation is controlled using ARIA guide recommendation.

General conclusions

General conclusions of the PhD paper underline more aspects. Allergic rhinitis is frequent in young adults. In allergic rhinitis there is a systemic inflammation validated by the increasing in plasma levels of adhesion molecules such as E-selectines, ICAM-1, VCAM-1 and cytokines such as TNF- α . In allergic rhinitis we found a subclinical inflammation in the lower airways measured by exhaled nitric oxide (FENO). Allergic rhinitis increased the risk for asthma. Higher plasma levels of adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and FENO in patients with allergic rhinitis and high sensitization to house dust mites, are factors that may lead in short time to asthma. H1 antihistamines therapy, with new products such as desloratadine and levocetirizine, ameliorate statistical significant the symptoms score and quality of life in patients with allergic rhinitis. Desloratadine and levocetirizine therapy influenced positively subclinical inflammation in the lower airways monitored with FENO. From the new antihistamines, desloratadine showed a more powerfully effect in decreasing plasma levels of adhesion molecules than levocetirizine. In allergic rhinitis prolonged antihistamines therapy could have protective effect in asthma risk development. More studies in higher groups of patients are necessary to confirm some of our conclusions.



Europass Curriculum Vitae

Personal information

First name(s) / Surname(s) **Ioana Adriana Bujor**
Address(es) Teleorman st, no 55, ap34, Cluj Napoca
Telephone(s) 0264432629 Mobile: 0744478966
Fax(es) 0264432629
E-mail adriana_bujor@yahoo.com
Nationality romanian
Date of birth 03.01.1977
Gender female

Desired employment / Occupational field University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu"
V. Babeș St, no. 8, 40023 Cluj- Napoca
(40) 264 59 72 56

Work experience 8 years

Dates Oct 2004
Occupation or position held Professor assistant
Main activities and responsibilities Didactic activity
Name and address of employer University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu"
V. Babeș St, no. 8, 40023 Cluj- Napoca
(40) 264 59 72 56
Sector Immunology departament

Education and training

Dates 2003-2007
Title of qualification awarded Speciality of allergology and clinical immunology
Principal subjects/occupational skills covered Medical doctor
Name and type of organisation providing education and training University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu"
Level in national or international classification

Personal skills and competences Good in communication with people (patients and students)
Work team ability.

Mother tongue(s) **romanian**

Other language(s)

English,

Self-assessment

European level (*)

Language

Language

Understanding				Speaking				Writing	
Listening		Reading		Spoken interaction		Spoken production			
B2		B2		B2		B2		B2	

(*) [Common European Framework of Reference for Languages](#)

Computer skills and competences

Medium (word, excel, PowerPoint)

Artistic skills and competences

Other skills and competences

Multicenter international studies, International Grants participation IMCA 2 FP6, IMMUNOBIOTA FP6

Driving licence

B category

Additional information

Annexes

Birth certificate
Bacalaureat diploma
University graduating diploma and matricol paper
List of important lectures and papers

Scientific Activity

First author:

22. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Coachroach and allergy*” National Congres of Allergology and Clinical Immunology, Cluj-Napoca, 2003, abstract book
23. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Allergy to cochroach*” , Present and Future in allergic diseases, Ed. Med. Univ. “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2004
24. Adriana Bujor, Victor Cristea, “*Immunological particularities in elderly*” Immunopathology simposium -Progresses in clinical immunology and immunopharmacology - Tg. Mures 2005, poster presentation
25. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Coachroach allergy in Transylvania*”, World Congres of Allergology and Clinical Immunology, Munich, 2005, abstract book
26. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu , Balkan Congres of Allergology and Clinical Immunology “*Clinical aspects of severe rhinitis*” Bucharest 2005, , abstract book
27. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Immunotherapy with Der p and grass Pollen (mixture) efficacy in a patient with associated allergic diseases*”, National Congres of Allergology and Clinical Immunology, Cluj Napoca 2006, abstract book
28. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu ,”*Allergies in elderly in Transylvania*” , European Congres of Allergology and Clinical Immunology, Vienna 2006, abstract book
29. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu, “*Cetirizine in treatment of allergic diseases*” Terapia, Nr. 2/ dec.2006-apr.2007, p: 16-18
30. Adriana Bujor, V Cristea, National Congres of Allergology and Clinical Immunology,Targu-Mures 2007, “*Adhesion molecules and allergic inflamation*” , abstract book
31. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu Clinical and therapeutic aspects of moderate/severe allergic rhinitis in Transylvania ,World Allergy Congress, Bangkok 2007, abstract book
32. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu. De la rinita alergica la astm bronsic. Alergologie si imunologie clinica pentru medici de familie nr2 .2007
33. Adriana Bujor, Diana Dumitrascu ,Severe reaction due to fluoroquinolones - Toxic epidermal necrolisis case report World Allergy Congress, Bangkok 2007, abstract book
34. Adriana Bujor, Victor Cristea, Diana Dumitrascu Moleculele de adeziune si inflamatia alergica, Clujul Medical, 2007 vol 4,755-765
35. Ioana Adriana Bujor, Ioana Corina Bocsan, Diana Deleanu Exhaled NO and Risk for Asthma in Patients With Allergic Rhinitis, World Allergy Congress, Buenos Aires 2009, abstract book
36. Adriana Bujor, Diana Deleanu Living insect challenge test. National Congres of Allergology and Clinical Immunology, Sibiu. 2010, abstract book
37. Ioana Adriana Bujor, Ioana Corina Bocsan, Diana Deleanu, Allergy to guinea pig Congres of Allergology and Clinical Immunology, London 2010, abstract book
38. Adriana Bujor, Pneumopatiile de hipersensibilitate, plamanul eozinofilic.al XXI Congres al Societatii Romane de Pneumologie, Bucuresti 2010

39. Ioana Adriana Bujor, Ioana Corina Bocsan, Diana Deleanu, Victor Cristea Exhaled NO and Risk for Asthma in Patients With Allergic Rhinitis, *Fiziologia –physiology-* 2010.20.4(68), 32-35
40. Ioana Adriana Bujor.Aspecte clinice si terapeutice in alergia la hymenoptere. National Congres of Allergology and Clinical Immunology, Cluj Napoca 2011, abstract book
41. Ioana Adriana Bujor.Testarea cutanata. National Congres of Allergology and Clinical Immunology, Cluj Napoca 2011, abstract book
42. Ioana Adriana Bujor.Efecte adverse ale imunoterapie specifice; diagnostic si tratament. National Congres of Allergology and Clinical Immunology, Cluj Napoca 2011, abstract book

Co-author:

1. V Cristea, M Crisan, A Bujor, Balcan Congress of Immunology, Istambul “Clinical pictures of cytomegalovirus infection” , 2004, abstract book.
2. V Cristea, M Crisan, L Stanila, A Bujor .Ziua Medicamentului editia XIV “*Interrelatiile dintre sistemul neuroendocrin si sistemul imun. Posibile implicatii patologice in stress si fibromialgie*” Iasi 2004.
3. V Cristea, M Crisan, A Bujor, Jurnal of Romanian Society of Allergology and clinical immunology “*Manifestari clinice ale infectiei cu cytomegalovirus*” ,vol 1/2005,
4. N Gherman-Ionica, A Bujor, V Cristea, *Leucotrienele si potentialul terapeutic al modifcatorilor de leucotriene*, Clujul Medical, vol 1/2006
4. . Victor Cristea, Monica Crisan, Adriana Bujor National Conference of Immunology “*Implicatii imune in boala parodontala*” Timisoara 2005, abstract book rezumate
5. Victor Cristea, Monica Crisan, Alexandra Craciun, Adriana Bujor National Conference of Immunology ed XXXV “*Profilul citokinelor in boala parodontala netratata*” Timisoara 2005, abstract book.
6. Diana Dumitrascu , Adriana Bujor National Conference of Geriatrics “Allergy in elderly” Cluj Napoca 2005, abstract book.
7. Cristea V., Monica Crişan, Adriana Bujor: Superfamilia factorului de necroză a tumorilor, receptori și inhibitori. (Conferință). The proceedings of the VIth National Congress of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology , Cluj-Napoca 8-11 iun. 2005, vol. p:5-13
8. Diana Dumitrascu, Adriana Bujor Balkan Congress aof Allergology and Clinical Immunology “*Importanta evaluarii IgE specifice la alergenii alimentari*” Bucuresti 2005, abstract book.
9. V Cristea N Gherman-Ionica, A Bujor, Congress aof Allergology and Clinical Immunology “*Modalitati de imunomodulare*” Cluj Napoca 2006, abstract book.

10. N Gherman-Ionica, V Cristea ,O Baldea, A Bujor “Anticorpii monoclonali in arsenalul terapeutic alergologic- terapia anti IgE” Congress aof Allergology and Clinical Immunology Cluj Napoca 2006, abstract book.