

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul III ȘTIINȚE FUNCȚIONALE

ZIMBRU RĂZVAN-IONUȚ



MEMORIU ȘTIINȚIFIC

**IMPACTUL CO-EXPUNERII LA MULTIPLE ALERGENE ASUPRA
RĂSPUNSULUI IMUN ALERGIC**

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. PANAITESCU CARMEN

Timișoara

2025

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

ȘCOALA DOCTORALĂ MEDICINĂ –FARMACIE

I. MOTIVAREA CERCETĂRII

Alergiile și astmul bronșic reprezintă probleme majore de sănătate publică, cu prevalență în creștere la nivel global și cu impact semnificativ asupra calității vieții pacienților. Astmul este o afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii, caracterizată prin episoade de obstrucție, hiperreactivitate bronșică și inflamație, la care contribuie atât factori genetici, cât și de mediu. Printre cei mai importanți factori de mediu se numără pneumoalergenele, precum acarienii din praful de casă (HDM) și polenul de ambrozie (RW), care interacționează cu epiteliul respirator, declanșând inflamație și dereglarea răspunsului imun.

Cercetările arată că aceste alergene pot afecta bariera epitelială respiratorie prin degradarea proteinelor de joncțiune strânsă, crescând permeabilitatea și favorizând pătrunderea alergenelor în țesuturi. Această disfuncție nu doar amplifică răspunsul imun, dar și agravează inflamația și hiperreactivitatea bronșică. În mod particular, proteazele majore din polenul de ambrozie (Amb a 1, Amb a 11) și din acarienii de praf (Der p 1) joacă un rol central în destabilizarea barierei epiteliale. Dacă efectele fiecărui alergen au fost bine descrise individual, există în continuare lacune semnificative privind impactul co-expunerii, care reflectă de fapt condițiile reale din viața cotidiană.

Mai mult, există dovezi că expunerea concomitentă la mai multe alergene amplifică răspunsul inflamator și riscul de disfuncție respiratorie cronică. Astfel, studierea efectelor combinate HDM–RW este esențială pentru a înțelege mecanismele prin care co-sensibilizarea determină fenotipuri clinice mai severe și pentru a adapta strategiile de prevenție și tratament.

Pe lângă alergene, factorii metabolici și nutriționali contribuie la severitatea astmului. Obezitatea, prezentă la aproximativ 60% dintre pacienții cu astm sever, este un important factor de risc, prin secreția de markeri proinflamatorii care agravează inflamația căilor respiratorii. Dieta bogată în fructoză (HFrD) reprezintă un alt determinant al inflamației sistemice, asociată cu dislipidemie și accentuarea răspunsului alergic. În acest context, biomarkeri precum proteina C reactivă (CRP), imunoglobulina E (IgE) și profilul lipidic pot furniza informații valoroase despre legătura dintre inflamația sistemică și sensibilizarea alergică.

Un alt aspect inovator al cercetării este explorarea rolului microARN-urilor în reglarea inflamației și remodelării căilor respiratorii. Aceste molecule mici de ARN, implicate în controlul expresiei genice, pot constitui biomarkeri pentru diagnostic și ținte terapeutice în astm, deschizând noi perspective pentru medicina personalizată.

Motivarea acestei teze derivă din necesitatea de a depăși limitările studiilor axate pe expuneri unice și de a aborda scenariile multifactoriale, mai apropiate de realitatea clinică: co-expunerea la multiple alergene, interacțiunea cu statusul metabolic și implicarea regulatorilor moleculari. Studiul propus utilizează atât modele *in vivo*, cât și *in vitro*, pentru a evalua integritatea barierei epiteliale (prin măsurători de rezistență transepitelială și imunofluorescență), reactivitatea bronșică și modificările metabolice asociate.

Prin această lucrare se urmărește o mai bună înțelegere a sinergiei dintre alergene și factorii metabolici, cu scopul de a identifica mecanisme noi de diagnostic și tratament. Originalitatea constă în integrarea mai multor niveluri de analiză, imunologic, metabolic și molecular, într-o abordare complexă, cu aplicabilitate clinică directă.

Nu în ultimul rând, alegerea acestei teme este susținută de interesul personal pentru imunologia din patologii alergice și dorința de a contribui

la dezvoltarea unor strategii personalizate de prevenție și terapie. Rezultatele acestei teze pot deschide noi direcții în managementul pacientului alergic, fundamentând intervenții mai eficiente în condițiile tot mai frecvente de co-expunere la multiple alergene.

II. STRUCTURA TEZEI

Teza de doctorat realizată de Drd. Zimbru Răzvan-Ionuț reprezintă rezultatul unei activități de cercetare riguroase desfășurate pe parcursul mai multor ani, având ca obiectiv principal analiza mecanismelor imunologice și moleculare implicate în patogeneza astmului alergic, cu accent pe interacțiunea dintre alergenele de mediu, factorii metabolici și rolul microARN-urilor ca biomarkeri și potențiale ținte terapeutice.

Teza este structurată în două părți principale:

1. **Partea generală**, care prezintă aspectele epidemiologice, fiziopatologice și moleculare ale astmului, incluzând rolul barierei epiteliale respiratorii, al inflamației, hiperreactivității bronșice, remodelării căilor respiratorii și implicarea microARN-urilor în reglarea proceselor imunologice și inflamatorii.
2. **Partea specială**, care cuprinde studii experimentale originale *in vivo* și *in vitro* ce demonstrează efectele sinergice ale co-expunerii la acarienii din praful de casă și polenul de ambrozie, atât la nivelul barierei epiteliale bronșice, cât și în contextul unei diete bogate în fructoză cu potențial obezogen, asupra severității astmului alergic. De asemenea, sunt evidențiate modificările funcționale și morfologice de barieră epitelială, profilul inflamator și expresia microARN-urilor, cu implicații directe pentru dezvoltarea unor strategii de medicină personalizată în managementul astmului.

III. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE ESENȚIALE

- Dieta bogată în fructoză determină agravarea astmului alergic prin inducerea obezității abdominale și amplificarea inflamației locale și sistemice, ceea ce conduce la manifestări clinice mai severe.
- Co-sensibilizarea la acarienii din praful de casă și polenul de ambrozie accentuează hiperreactivitatea traheală, agravează dislipidemia și modificările metabolice asociate obezității, evidențiind efectele sinergice ale expunerii multiple la alergene.
- Există o corelație semnificativă între nivelurile serice ale IgE total și CRP, demonstrând legătura între inflamația sistemică și sensibilizarea alergică în contextul astmului indus de dietă bogată în fructoză.
- Expunerea combinată la alergene perturbă integritatea barierei epiteliale bronșice și activează căi degradative, crescând permeabilitatea epitelială și amplificând inflamația, ceea ce subliniază complexitatea reacțiilor imune în expunerea reală la alergene.
- Analizele funcționale și structurale ale epiteliului bronșic, realizate prin determinarea rezistenței electrice transepiteliale (TEER) și imunofluorescență, evidențiază rolul activ al acestuia în reglarea răspunsului imun, nu doar ca barieră pasivă.
- Studiul subliniază necesitatea dezvoltării de modele multifactoriale care să reflecte expunerea reală la alergene și dezechilibre dietetice, pentru o evaluare mai fidelă a riscului și pentru optimizarea strategiilor clinice în astm și rinite alergice.

- MicroARN-urile reprezintă tinte moleculare promițătoare pentru terapii personalizate în astm, iar succesul aplicării clinice depinde de dezvoltarea unor sisteme de livrare eficiente și de optimizarea specificității terapeutice.

IV. CONTRIBUȚII PERSONALE

- Dezvoltarea și aplicarea unui design experimental original care integrează modele *in vivo* (șobolani expuși la dietă bogată în fructoză și alergene) și *in vitro* (celule epiteliale bronșice cultivate în sisteme Transwell și expuse la alergene).
- Implementarea unor metode avansate pentru evaluarea integrității barierei epiteliale, incluzând măsurători TEER și imunofluorescență pentru vizualizarea proteinelor de joncțiune strânsă.
- Corelarea parametrilor metabolici și imunologici cu severitatea manifestărilor astmatice, evidențiind interdependența între dezechilibrele metabolice și inflamația sistemică.
- Formularea unui model integrativ de evaluare a riscului care combină factorii metabolici, imunologici și expunerea la alergene, propunând o abordare predictivă și personalizată.
- Investigarea expresiei microARN-urilor implicate în reglarea proceselor inflamatorii, conturând noi direcții pentru dezvoltarea terapiilor personalizate în astm alergic.

V. LISTA DE LUCRĂRI CARE FAC PARTE INTEGRANTĂ DIN TEZA DE DOCTORAT

1. Zimbru R.-I., Zimbru E.-L., Ordodi V.-L., Bojin F.-M., Crîsnic D., Grijincu M., Mirica S.-N., Tănăsie G., Georgescu M., Huțu I., Haidar L., Păunescu V., & Panaitescu C. The Impact of High-Fructose Diet and Co-Sensitization to House Dust Mites and Ragweed Pollen on the Modulation of Airway Reactivity and Serum Biomarkers in Rats. *International Journal of Molecular Sciences* (IJMS) 2024, 25(16), 8868. <https://doi.org/10.3390/ijms25168868>. Indexed ISI, PubMed. Impact Factor: 4.9
2. Zimbru R.-I., Grijincu M., Tănăsie G., Zimbru E.-L., Bojin F.-M., Buzan R.-M., Tamaș T.-P., Cotarcă M.-D., Harich O. O., Pătrașcu R., Haidar L., Ciurariu E., Marin K. C., Păunescu V., Panaitescu C. Breaking Barriers: The Detrimental Effects of Combined Ragweed and House Dust Mite Allergen Extract Exposure on the Bronchial Epithelium. *Applied Sciences* (Appl. Sci.) 2025, 15(8), 4113. <https://doi.org/10.3390/app15084113>. Indexed ISI. Impact Factor: 2.5
3. Zimbru R.-I., Zimbru E.-L., Bojin F.-M., Haidar L., Andor M., Harich O. O., Tănăsie G., Tatu C., Mailat D.-E., Zbîrcea I.-M., Hirtie B., Uța C., Bănărescu C.-F., Panaitescu C. Connecting the Dots: How MicroRNAs Link Asthma and Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* (IJMS) 2025, 26(8), 3570. <https://doi.org/10.3390/ijms26083570>. Indexed ISI, PubMed. Impact Factor: 4.9

VI. COMENTARIU CRITIC

Teza de doctorat realizată de Drd. Zimbru Răzvan-Ionuț se remarcă printr-o abordare integrativă și riguroasă a unei teme de cercetare cu relevanță clinică în alergologie, imunologie, pneumologie și nutriție

experimentală. Combinând modelele experimentale *in vivo* și *in vitro* cu analize moleculare și imunologice, lucrarea aduce o contribuție științifică semnificativă la înțelegerea mecanismelor prin care dieta și expunerea multiplă la alergene influențează severitatea astmului alergic.

Un aspect notabil al lucrării este capacitatea doctorandului de a corela în mod critic parametrii metabolici, inflamația sistemică și răspunsurile imunologice locale cu manifestările clinice ale astmului. Abordarea centrată pe analiza interacțiunilor dintre dietă bogată în fructoză și expunerea la alergene multiple permite identificarea factorilor de risc și a mecanismelor sinergice care amplifică inflamația și disfuncția epitelială, deschizând noi direcții de cercetare pentru terapii personalizate și managementul multifactorial al astmului alergic.

Valoarea lucrării este întărită de caracterul său multidisciplinar, prin integrarea imunologiei, alergologiei, biologiei moleculare și fiziologiei respiratorii. Studiile experimentale incluse în partea specială sunt metodologic solide, cu grupuri reprezentative, analize statistice riguroase și interpretări științifice pertinente. În plus, abordarea combinată, care include efectele pe termen scurt și implicarea mecanismelor moleculare în fenotipul astmatic, oferă o perspectivă complexă asupra interacțiunii dintre factorii dietetici și de mediu.

Teza demonstrează o maturitate științifică evidentă din partea doctorandului, reflectată prin:

- capacitatea de a formula ipoteze clare și relevante privind impactul dietetic și al expunerii multiple la alergenii asupra astmului;
- alegerea și aplicarea unor metode avansate pentru evaluarea funcțională și structurală a epiteliului bronșic (TEER, imunofluorescență);
- integrarea literaturii internaționale recente și a datelor experimentale proprii;
- redactarea coerentă, clară și academică a rezultatelor și concluziilor.

Originalitatea tezei constă în evidențierea efectelor sinergice ale dietelor bogate în fructoză și co-expunerii la alergene asupra inflamației sistemice și a disfuncției epiteliului bronșic, precum și în identificarea microARN-urilor ca ținte moleculare potențiale pentru terapii personalizate. Aceste aspecte au potențialul de a contribui la dezvoltarea unor strategii de prevenție și intervenție bazate pe profilul molecular și imunologic al pacienților cu astm alergic.

În plus, prin publicarea rezultatelor în reviste indexate internațional, cu mare factor de impact, autorul demonstrează vizibilitate științifică crescută și o contribuție autentică la consolidarea cunoștințelor existente în domeniul alergologiei, imunologiei și medicinei respiratorii.

Teza este solid argumentată științific, metodologic bine fundamentată și cu un impact potențial semnificativ asupra practicii clinice și a cercetării fundamentale. Lucrarea îndeplinește toate criteriile pentru acordarea titlului de doctor în științe medicale, demonstrând pe deplin competențele academice, de cercetare și de sinteză ale autorului.

VII. CONCLUZIE

Lucrarea de cercetare a doctorandului constituie o contribuție originală și semnificativă în domeniul imunologiei și alergologiei experimentale, evidențiind mecanismele prin care factorii dietetici și expunerea simultană la multiple alergene interacționează pentru a amplifica inflamația și disfuncția epiteliului bronșic. Teza subliniază relevanța utilizării parametrilor moleculari și imunologici ca biomarkeri pentru evaluarea severității astmului alergic, oferind totodată suport științific pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice și preventive personalizate. În plus, cercetarea furnizează o platformă solidă pentru studii multidisciplinare viitoare, deschizând noi perspective în înțelegerea și managementul astmului alergic și al altor patologii respiratorii complexe asociate cu dezechilibre metabolice.

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Panaitescu Carmen

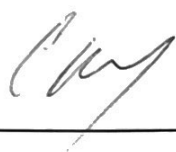
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Facultatea de Medicină

Departamentul III Științe Funcționale

Catedra Universitară de Fiziologie

Semnătura,



STUDENT DOCTORAND:

Drd. Zimbru Răzvan-Ionuț

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Facultatea de Medicină

Departamentul III Științe Funcționale

Catedra Universitară de Fiziologie

Semnătura,