
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Patologia infecțioasă la pacienții imunosupresați

Doctorand **Simona Kovaltsik (Luscalov)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Lia Monica Junie**

CLUJ-NAPOCA 2018



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Imunitate și Imunosupresie	17
1.1. Imunitate	17
1.2. Imunosupresie	17
1.2.1. Medicamente imunosupresoare	18
1.2.2. Imunosupresia în transplant	18
1.2.3. Imunosupresia în oncologie	21
2. Infecții în transplantul de organ	24
2.1. Riscul apariției infecțiilor	24
2.2. Controlul infecțiilor	25
2.3. Tipuri de infecții	26
2.3.1. Bacteriene	26
2.3.2. Virale	31
2.3.3. Parazitare	32
2.3.4. Fungice	34
3. Infecții în cancer	36
3.1. Riscul apariției infecțiilor	36
3.2. Prevenirea infecțiilor	37
3.3. Manifestări clinice	38
3.3.1. Leziuni tegumentare	38
3.3.2. Afecțiuni ale tractului gastro intestinal	38
3.3.3. Afecțiuni ale SNC	39
3.3.4. Afecțiuni respiratorii	39
3.3.5. Afecțiuni musculare	39
3.3.6. Afecțiuni ale tractului urinar	39
3.3.7. Alte afecțiuni	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală	43
3. Studiul 1 – Patologia infecțioasă la pacienții cu transplant renal	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	45

3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	46
3.5. Discuții	56
3.6. Concluzii (eventual)	59
4. Studiul 2 – Infecția CMV la pacienții imunosupresați prin transplant renal	61
4.1. Introducere	61
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	62
4.3. Material și metodă	62
4.4. Rezultate	63
4.5. Discuții	63
4.6. Concluzii	66
5. Studiul 3 - Asocierea dintre HLA și boala CMV la pacienții cu transplant renal	67
5.1. Introducere	67
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	68
5.3. Material și metodă	68
5.4. Rezultate	69
5.5. Discuții	71
5.6. Concluzii	72
6. Studiul 4 – Patologia infecțioasă la pacienții cu tumori maligne uro-genitale	75
6.1 Introducere	75
6.2 Ipoteza de lucru/obiective	76
6.3 Material și metodă	76
6.4 Rezultate	77
6.5 Discuții	90
6.6 Concluzii	93
7. Concluzii generale	95
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97
REFERINȚE	99

Cuvinte cheie: imunosupresie, tumori maligne, transplant renal, cancere urogenitale, infecții oportuniste.

INTRODUCERE

Pacienții **imunosupresați** sunt pacienți cu un sistem imunitar cu o capacitate scăzută de reacție împotriva elementelor non-self. Cine face parte din această categorie? Persoanele care au beneficiat de un transplant, cei care suferă de boli autoimune și pacienții cu tumori maligne.

Transplantul reprezintă șansa la a doua viață, pacientul transplantat fiind reintegrat din punct de vedere profesional, social și familial. Supraviețuirea grefei implică un tratament cu medicamente imunosupresoare, în doze foarte mari imediat după transplant, cu diminuarea treptată în funcție de rezultatele obținute în timp și menținerea tratamentului pe toată perioada funcționării grefei. Aceste medicamente scad foarte mult capacitatea de apărare a organismului, ducând la apariția infecțiilor. Frecvent, aceste infecții sunt determinate de microorganisme oportuniste, care în mod normal, la persoanele imunocompetente, nu au răsunet negativ asupra stării de sănătate.

Tumorile maligne au o mare capacitate de a invada țesuturile învecinate, cu efecte compresive și obstruative asupra organelor din jur. Se caracterizează prin celule slab diferențiate sau nediferențiate, care seamănă cu celulele normale, funcționale. Datorită caracterului invaziv, sunt imprecis delimitate și au o viteză de multiplicare mult mai mare decât cea a celulelor proprii organismului. Consecința este un număr mare de formațiuni slab diferențiate care nu pot îndeplini funcțiile normale și un număr tot mai mic de structuri apte morfologic și funcțional. Îndepărtarea chirurgicală a tumorilor maligne nu este întotdeauna un succes datorită dificultăților de delimitare. Radioterapia și chimioterapia contribuie la succesul tratamentului pacienților cu cancer, prin modificările ADN-ului celulei tumorale, care se răspândesc și asupra celulelor sănătoase, din păcate, ceea ce duce și la distrugerea lor. Toate aceste episoade favorizează apariția infecțiilor, pe fondul unui organism cu o imunitate precară.

Pacienții imunosupresați sunt mult mai vulnerabili la infecții, de aceea trebuie luate măsuri adecvate în ceea ce privește tratamentul și prevenirea expunerii la factorii microbieni. Spre deosebire de persoanele imunocompetente, manifestările clinice ale diferitelor tipuri de infecții pot fi diferite, chiar absente. O evoluție asimptomatică a unei infecții la un pacient imunosupresat nu ne permite trecerea cu vederea, dimpotrivă, este necesar un tratament adecvat și ținerea sub observație pentru evitarea complicațiilor care pot pune în pericol viața pacientului.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În partea generală a tezei sunt sintetizate, în 3 capitole distincte, cele mai importante aspecte legate de imunosupresie, necesitatea terapiei imunosupresoare și microorganismele responsabile de infecțiile apărute în toate aceste situații. În *primul capitol* sunt prezentate noțiuni generale despre imunitate, despre cazurile în care organismul uman devine imunosupresat, cauzele imunosupresiei precum și avantajele și dezavantajele pacienților afectați. Cel de-*al doilea capitol* abordează problema infecțiilor apărute la pacienții care au beneficiat de un transplant de organ, prin prisma etapelor parcurse înainte și după intervenția propriu-zisă. Aplicarea unei terapii imunosupresoare puternice, în mod special imediat posttransplant, constituie un factor decisiv în apariția infecțiilor la acești pacienți. De aceea este foarte important controlul acestora prin metode profilactice și curative eficiente. *Al treilea capitol* atinge un subiect extrem de delicat, anume, infecțiile apărute la pacienții neoplazici, pe un teren puternic afectat atât din punct de vedere fizic, cât și din punct de vedere psihologic. Pentru că, în majoritatea cazurilor, îndepărtarea chirurgicală a tumorii nu este suficientă, fiind necesară instituirea radio și chimioterapiei. Această terapie adjuvantă creează terenul propice acțiunii microorganismelor de tip bacterian, viral, fungic, parazitar, pacienții neoplazici fiind vulnerabili la infecții oportuniste, absente în mod normal în cazul persoanelor sănătoase, imunocompetente.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Partea a doua a tezei este structurată pe 8 capitole și reflectă o importantă muncă de cercetare în domenii mai puțin atinse în viața medicală clujeană. Pentru început am detaliat ipoteza de lucru, scopul acestor studii precum și obiectivele stabilite. Urmează 3 *studii* retrospective ce evidențiază infecțiile diagnosticate la pacienții imunosupresați ca urmare a efectuării unui transplant renal precum și *un studiu* retrospectiv despre infecțiile apărute la pacienții cu tumori maligne uro-genitale. Fiecare studiu este structurat clar, cu descrierea ipotezei de lucru, precizarea obiectivelor, prezentarea metodelor și a materialelor utilizate, cu o cazuistică foarte mare și rezultate credibile, discuții pe marginea rezultatelor obținute și concluzii legate de fiecare studiu în parte. În încheiere am păstrat loc concluziilor generale și am subliniat aspectele referitoare la originalitatea și contribuțiile inovative ale acestei lucrări.

Studiul 1 intitulat *PATOLOGIA INFECȚIOASĂ LA PACIENȚII CU TRANSPLANT RENAL*, a avut ca scop evidențierea infecțiilor prezente la pacienții imunosupresați în urma

transplantului renal. Obiectivele stabilite în acest sens au fost: identificarea tipurilor de infecții, identificarea microorganismelor responsabile de aceste tipuri de infecții și testarea rezistenței antimicrobiene a diferitelor tulpini implicate. Au fost incluse probe biologice recoltate corect de către personalul ICUTR de la 850 de pacienți cu transplant renal și analizate în Laboratorul de specialitate din cadrul Spitalului de Boli Infecțioase Cluj, în perioada ianuarie 2009-decembrie 2015. **Rezultatele** au arătat că 340 de pacienți (40%) au prezentat diferite tipuri de infecții (bacteriene, virale, parazitare și fungice). Au predominat **infecțiile bacteriene** (74%), din 529 de probe recoltate, în 56% din ele s-au izolat diferite specii de coci Gram pozitivi (mai ales *Enterococcus* spp și *Staphylococcus* spp) și în 36% din ele s-au izolat diferite specii de bacili Gram negativi (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*). În vederea testării rezistenței la diferite antibiotice am lucrat cu 63 de tulpini de *E. Coli*, cu 61 de tulpini de *E. faecium*, cu 55 de tulpini de *E. fecalis*, cu 55 de tulpini de *K. pneumoniae*, cu 41 de tulpini de *Staphylococcus aureus* și 31 de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*. **Infecțiile fungice** s-au clasat pe următoarea poziție (24%), după infecțiile bacteriene. Astfel, 92% din infecțiile **fungice** au avut ca agent etiologic diferite specii de *Candida*, restul fiind infecții cu *Aspergillus (A.fumigatus)*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Criptococcus neoformans* și *Mucorales*. Specii de *Candida non albicans* au fost izolate din probe recoltate de la 132 de pacienți iar *Candida albicans* a fost izolată din probe recoltate de la 27 de pacienți. Speciile de *Candida non albicans* izolate din probele analizate au fost: *Candida krusei* (41), *Candida glabrata* (30), *Candida guilliermondii* (11), *Candida norvegiensis* (9), *Candida parapsilosis* (9), *Candida kefir*, *Candida lusitaniae*, *Candida tropicalis* și *Candida lipolytica*. Tulpinile de *Candida albicans* izolate în perioada 2009-2015 din probele recoltate de la pacienții transplantați renal au fost sensibile la Fluconazol (conform antifungigramei), în timp ce tulpinile de *Candida non albicans* au fost rezistente la Fluconazol dar sensibile la Caspofungin, Mycafungin și Amfotericină B.

Studiul 2 intitulat **INFECȚIA CMV LA PACIENȚII IMUNOSUPRESAȚI PRIN TRANSPLANT RENAL**, a avut ca scop evidențierea incidenței infecției și, respectiv, a bolii CMV în rândul pacienților transplantați renal. **Obiectivele** au vizat identificarea pacienților cu infecție CMV, analiza probabilității apariției bolii CMV la pacienții cu infecție CMV, precum și evaluarea măsurilor necesare prevenirii instalării bolii CMV la pacienții infectați. În studiu au fost incluși 674 de pacienți transplantați renal în ICUTR Cluj în perioada ianuarie 2009 - decembrie 2014. S-a respectat protocolul ICUTR Cluj Napoca, conform căruia se testează prezența sau absența CMV la pacienții transplantați la fiecare vizită post-transplant. Dacă testul este pozitiv pentru CMV, asta înseamnă infecție CMV și pacientul primește tratament, chiar și în absența bolii CMV. **Rezultate** au arătat că din totalul de 674 de pacienți luați în studiu (416 bărbați și 258 femei cu vârsta între 4 și 74 de ani, cu o medie de 39.6 ± 11.97), 241 de pacienți (35,7%) au fost identificați cu CMVpp65 pozitiv și doar 35 de pacienți (5,2%) au dezvoltat boala CMV. Riscul de apariție a infecției cu CMV depinde foarte mult de statusul serologic al donatorului (D) și al primitorului (P), cu risc crescut la combinații D+/R-, D+/R+, dar cu risc foarte înalt de a dezvolta infecții CMV extrem de severe

la combinația D+/R-. **Prevenirea** infecției CMV se poate realiza în două modalități: prin *terapie preemptivă* și prin *profilaxie*. Evaluarea atentă din punct de vedere clinic și paraclinic atât a donatorului cât și a primitorului a scăzut considerabil riscul apariției infecției la pacienții transplantați renal în cadrul ICUTR Cluj. Succesul posttransplant a fost obținut datorită prevenirii și controlului infecțiilor CMV în centrul de transplant, prin aplicarea profilaxiei CMV cu răspuns foarte bun în rândul pacienților.

Studiul 3 intitulat *ASOCIEREA DINTRE ALELELE HLA ȘI BOALA CMV LA PACIENȚII CU TRANSPLANT RENAL* a avut ca scop analizarea asocierii bolii CMV cu alelele speciale HLA după transplantul renal. În studiu au fost incluse 674 de transplanturi renale realizate în ICUTR Cluj între ianuarie 2009 și decembrie 2014. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de prezența sau absența bolii CMV (manifestări clinice sau sau disfuncții de organ) și de prezența sau absența CMV pp65. Toți primitorii au fost CMV IgG pozitiv și CMV IgM negativ (100%) înainte de transplant. Au fost identificate asociațiile de alele de la 639 de pacienți transplantați fără boală CMV și 35 de pacienți transplantați cu boală CMV. Tipizarea HLA-A, HLA-B a fost realizată prin metoda microlimfocitotoxicității standard (One Lambda, USA). Se pare că unele alele HLA pot avea efect protector față de boala CMV, dar altele pot avea rol predispozant în boala CMV, iar această situație poate fi utilă în estimarea pre-transplant a riscului de a dezvolta boală CMV post-transplant și în stabilirea unei terapii individualizate.

Studiul 4 intitulat *PATOLOGIA INFECȚIOASĂ LA PACIENȚII CU TUMORI MALIGNE URO-GENITALE* a avut ca scop evidențierea infecțiilor apărute la pacienții cu cancer urogenital. Ca și **obiective** am urmărit distribuția tipurilor de cancer urogenital, incidența infecțiilor pentru fiecare tip de cancer din această categorie și asocierea infecției cu vârsta pacientului, izolarea tulpinilor răspunzătoare de infecțiile apărute la pacienții cu cancer urogenital și identificarea microorganismelor implicate, răsunsetul asupra stării generale a organismului, precum și rezistența antibiotică, atât de problematică în ziua de astăzi din cauza tulpinilor multirezistente. Am realizat un studiu retrospectiv pe un lot de probe biologice recoltate corect de către personalul IOCN de la 1164 de pacienți cu cancer urogenital și analizate în cadrul Laboratorului Synevo din incinta IOCN, în perioada ianuarie 2009 - decembrie 2015. Am exclus cazurile de cancer ovarian și uterin. Din cei 1164 de pacienți, 23% au prezentat infecții, predominată fiind etiologia bacteriană (79%). Din totalitatea **infecțiilor bacteriene** identificate la pacienții cu cancer urogenital monitorizați în perioada 2009-2015, 60,06% au ca agent etiologic diferite specii de bacili Gram negativi. Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Enterococcus faecalis*. Scăderea capacității de apărare a organismului la pacienții neoplazici determină moartea acestora ca urmare a infecțiilor apărute, cea mai afectată categorie de vârstă fiind cea cuprinsă între 50 și 70 de ani.

CONCLUZII GENERALE

Prin această lucrare am dorit să subliniem rolul extrem de important jucat de imunitate în relația organismului uman cu universul microbian. La persoanele imunocompetente există o multitudine de microorganisme care trăiesc în pace și deplină armonie în organism, fără a determina îmbolnăviri. Orice dezechilibru apărut la nivelul sistemului natural de apărare favorizează apariția infecțiilor. Terapia imunosupresoare aplicată pacienților transplantați este foarte puternică în prima etapă post-transplant, ulterior fiind adaptată necesităților fiecărui pacient. Astfel, riscul apariției infecțiilor este mult mai crescut în această perioadă, predominând infecțiile cu microorganisme oportuniste. Infecțiile apărute la pacienții neoplazici sunt consecința scăderii imunității ca urmare a invaziei rapide și necontrolate a țesuturilor cu structuri celulare slab diferențiate sau nediferențiate, în detrimentul celulelor sănătoase, normale din punct de vedere morfologic și funcțional. Astfel, organismul nu le recunoaște pe cele noi, iar celulele vechi îmbătrânesc și mor. Radioterapia și chimioterapia sunt menite să limiteze această invazie dar contribuie considerabil la spolierea mecanismelor naturale de apărare ale organismului, favorizând apariția infecțiilor, mai ales a celor oportuniste. Profilaxia postchimioterapie este foarte importantă în vederea controlului răspândirii infecțiilor pe cale hematogenă.

În cazul pacienților imunosupresați este foarte importantă echilibrarea balanței între protocolul terapeutic instituit și riscul apariției infecțiilor.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE

Studiile prezentate în această lucrare au cuprins cea mai bună perioadă a transplantului clujean, între 2009 și 2015 realizându-se cu succes un număr de 850 de transplanturi renale. Poate cel mai important element inovativ al acestei teze de doctorat este reprezentat chiar de absența unei astfel de lucrări în România și cum domeniul imunosupresiei și, în mod deosebit, cel al transplantului sunt în plină dezvoltare, o astfel de prezentare a riscului infecțios la pacienții imunosupresați era necesară. În acest context, a

apărut un contingent nou de pacienți care s-au alăturat celor sistemul oncologic toți fiind caracterizați prin imunosupresia indusă cu scopul stopării evoluției bolii de bază. Experiența îndrumărilor mele și cercetările personale realizate cu sprijinul specialiștilor în imunologia de transplant, au permis evidențierea riscurilor la care sunt expuși pacienții cu boli oncologice și cei transplantați, începând cu momentul zero: când află că suferă de o boală de cele mai multe ori incurabilă și pe care, pentru a o ține sub control, va trebui să o trateze toată viața cu diverse scheme terapeutice imunosupresoare.

În cazul pacienților imunosupresați este foarte importantă echilibrarea balanței între protocolul terapeutic instituit și riscul apariției infecțiilor.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Infectious pathology in immunosuppressed patients

PhD Student Simona Kovaltsik (Luscalov)

PhD Scientific Coordinator Prof.Dr. Lia Monica Junie



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
1. Immunity and immunosuppression	17
1.1. Immunity	17
1.2. Immunosuppression	17
1.2.1. Immunosuppressive drugs	18
1.2.2. Immunosuppression in transplantation	18
1.2.3. Immunosuppression in oncology	21
2. Infections in solid organ transplantation	24
2.1. Risk of infections	24
2.2. Infections control	25
2.3. Types of infections	26
2.3.1. Bacterial infections	26
2.3.2. Viral infections	31
2.3.3. Parasitic infections	32
2.3.4. Fungal infections	34
3. Infections in cancer	36
3.1. Risk of infections	36
3.2. Prevention measures	37
3.3. Clinical signs and symptoms	38
3.3.1. Skin lesions	38
3.3.2. Digestive tract lesions	38
3.3.3. Neurological lesions	39
3.3.4. Lesions of the respiratory tract	39
3.3.5. Muscular lesions	39
3.3.6. Urinary tract infections	39
3.3.7. Other lesions	39
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis/objectives	43
2. General methodology	43
3. Study 1 – Infectious pathology in renal transplant recipients	45
3.1. Introduction	45

3.2. Work hypothesis/objectives	45
3.3. Matherial and method	46
3.4. Results	46
3.5. Discutions	56
3.6. Conclusions	59
4. Study 2 – CMV infection in immunosuppressed patients after renal transplant	61
4.1. Introduction	61
4.2. Work hypothesis/objectives	62
4.3. Matherial and method	62
4.4. Results	63
4.5. Discutions	63
4.6. Conclusions	66
5. Study 3 - Association between HLA and CMV disease in renal transplant recipients	67
5.1. Introduction	67
5.2. Work hypothesis/objectives	68
5.3. Matherial and method	68
5.4. Results	69
5.5. Discutions	71
5.6. Conclusions	72
6. Study 4 – Infectious pathology in patients with uro-genital malignant tumours	75
6.1 Introduction	75
6.2 Work hypothesis/objectives	76
6.3 Matherial and method	76
6.4 Results	77
6.5 Discutions	90
6.6 Conclusions	93
7. General conclusions	95
8. Originality and innovative contributions of the thesis	97
REFERENCES	99

Key words: immunosuppression, malignant tumour, kidney transplant, uro genital cancer, opportunistic infections.

INTRODUCTION

Immunosuppressed patients are patients with a low-response immune system against non-self elements. Who is included this category? Transplant recipients, patients with autoimmune diseases and patients with malignant tumours. **Transplantation** is the second chance, the transplanted patient being reintegrated professionally, socially and by the family. Graft survival involves treatment with immunosuppressive drugs at very high doses immediately after transplantation, with gradual decrease based on the results obtained over time and maintenance of treatment throughout the graft operation period. These drugs greatly decrease the body's ability to defend, causing infections. Frequently, these infections are caused by opportunistic microorganisms, which do not normally have a negative impact on health, in immunocompetent people.

Malignant tumours have a great ability to invade neighbouring tissues with compressive and obstructive effects on the surrounding organs. They are characterized by poorly differentiated or undifferentiated cells, resembling normal, functional cells. Because of their invasive nature, they are imprecisely delimited and have a much higher rate of reproduction than that of the cells of the body. The consequence is a large number of poorly differentiated formations that cannot fulfil normal functions and a smaller number of morphologically and functionally apt structures. The surgical removal of malignant tumours is not always a success because of delimitation difficulties. Radiation therapy and chemotherapy contribute to the success of treatment of cancer patients, through changes in tumour cell DNA, which spread to healthy cells, unfortunately, which also leads to their destruction. All of these episodes favour infections, amid a poorly immune system. Immunosuppressed patients are more vulnerable to infections, therefore appropriate measures should be taken to treat and prevent exposure to microbial agents. Unlike immunocompetent individuals, the clinical manifestations of different types of infections may be different or even absent. An asymptomatic evolution of an infection in an immunosuppressed patient does not allow us to overlook it, on the contrary, proper treatment and observation are necessary to avoid complications that may endanger the life of the patient.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

In **the general part** of the thesis there are synthesized, in 3 distinct chapters, the most important aspects related to immunosuppression, the necessity of immunosuppressive therapy and the microorganisms responsible for infections occurring in all these situations. In the **first chapter** general notions about immunity are described, about the cases in which the human body becomes immunosuppressed, the causes of immunosuppression as well as the advantages and disadvantages of affected patients. The **second chapter** addresses the problem of infections in organ transplant patients, in terms of the stages before and after the intervention itself. Applying strong immunosuppressive therapy, especially post-transplant, is a critical factor in the occurrence of infections in these patients. This is why it is very important to control them with effective prophylactic and curative methods. The **third chapter** touches an extremely delicate subject, namely infections in neoplastic patients, on a heavily affected physical and psychological ground. Because in most cases, surgical removal of the tumour is not sufficient, requiring radiotherapy and chemotherapy. This adjuvant therapy favours the action of bacterial, viral, fungal, parasitic microorganisms, and neoplastic patients are vulnerable to opportunistic infections, normally absent in healthy, immunocompetent individuals.

PERSONAL CONTRIBUTION

The second part of the dissertation is structured in 8 chapters and reflects important research work in areas less affected by the medical life of Cluj. For the beginning, we have reserved the place for work hypothesis, the purpose of these studies as well as the established objectives. There are 3 retrospective studies that highlight the diagnosis of infections in immunosuppressed patients as a result of renal transplantation and a retrospective study of infections in patients with urogenital malignancies. Each study is clearly structured with a description of the working hypothesis, the specification of the objectives, the presentation of the methods and materials used, with a very large caseload and credible results, discussions on the results obtained and conclusions about each study. In conclusion, we have retained the general conclusions and highlighted the issues regarding the originality and innovative contributions of this paper.

Study 1 entitled **INFECTIOUS PATHOLOGY IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS** was aimed at highlighting infections present in immunosuppressed patients following renal transplantation. The objectives set out in this regard were: identification of types of infections, identification of micro-organisms responsible for these types of infections and testing of the antimicrobial resistance of the different strains involved. Biological samples were correctly collected by ICUTR (Clinical Institute of Urology and Renal Transplant) staff from 850 renal transplant patients and analysed in the Specialty Laboratory of Cluj Hospital of Infectious Diseases, from January 2009 to December 2015. The results showed that 340 patients (40 %) experienced various types of infections (bacterial, viral, parasitic and fungal). Bacterial infections (74%) predominated, of 529 samples collected, 56% of which were isolated from different Gram-positive species (especially *Enterococcus* spp and *Staphylococcus* spp) and for 36% of them, various species of Gram negative bacteria (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*) were isolated. In order to test the resistance to various antibiotics, we worked with 63 *E. coli* strains, with 61 strains of *E. faecium*, with 55 *E. fecalis* strains, with 55 strains of *K. pneumoniae*, with 41 strains of *Staphylococcus aureus* and 31 strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Fungal infections were ranked on the following position (24%), after bacterial infections. Thus, 92% of **fungal** infections had different *Candida* species as an etiological agent, the rest being *Aspergillus (A.fumigatus)*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Criptococcus neoformans* and *Mucorales*. *Candida non albicans* species were isolated from samples collected from 132 patients and *Candida albicans* was isolated from 27 samples. Species of *Candida non albicans* isolated from the analysed samples were: *Candida krusei* (41), *Candida glabrata* (30), *Candida guilliermondii* (11), *Candida norvegensis* (9), *Candida parapsilosis* (9), *Candida kefir*, *Candida lusitanae*, *Candida tropicalis* and *Candida lipolytica*. *Candida albicans* strains isolated from 2009-2015 from samples collected from renal transplant patients were sensitive to fluconazole (antifungigram-based), while *Candida non-albicans* strains were Fluconazole-resistant, but sensitive to Caspofungin, Mycafungin and Amphotericin B.

Study 2, entitled **CMV INFECTION IN PATIENTS IMMUNOSUPRESSED BY RENAL TRANSPLANT**, aimed to highlight the incidence of CMV infection and CMV disease among renal transplant patients. The objectives were to identify patients with CMV infection, to analyse the likelihood of CMV disease in patients with CMV infection, and to evaluate the measures necessary to prevent CMV disease from being established in infected patients. The study included 674 renal transplant patients in ICUTR Cluj between January 2009 and December 2014. The ICUTR Cluj-Napoca protocol, according to which the presence or absence of CMV was evaluated in patients transplanted at each post-transplant visit. If the test is positive for CMV, it means CMV infection, and the patient receives treatment, even in the absence of CMV disease. The results showed that of the total of 674 patients enrolled (416 men and 258 women aged 4 to 74 years, with

an average of 39.6 ± 11.97), 241 patients (35.7%) were identified with Positive CMVpp65, and only 35 patients (5.2%) developed CMV disease. The risk of CMV infection is highly dependent on the serum status of the donor (D) and the recipient (R), at high risk for D + / R-, D +/R + combinations, but with a high risk of developing extremely severe CMV infection of D +/R- combination. **Prevention** of CMV infection can be accomplished in two ways: *pre-emptive therapy* and *prophylaxis*. Clinically and para-clinically careful evaluation of both the donor and the recipient has considerably decreased the risk of infection in renal transplant patients within ICUTR Cluj. Posttransplant success has been achieved by preventing and controlling CMV infections in the transplant centre by applying CMV prophylaxis with a very good response among patients.

Study 3, entitled **ASSOCIATION BETWEEN HLA ALLELES AND CMV DISEASE IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS** was aimed at analysing the association of CMV disease with HLA alleles following renal transplantation. 674 renal transplants performed in ICUTR Cluj were included in the study between January 2009 and December 2014. Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of CMV disease (clinical manifestations or organ dysfunction) and the presence or absence of CMV pp65. All recipients were positive CMV IgG and negative CMV IgM (100%) before transplantation. The associations of alleles were identified from 639 patients transplanted without CMV disease and 35 patients transplanted with CMV disease. The typing of HLA-A, HLA-B was performed by the standard micro lympho-toxicity method (One Lambda, USA). It appears that some HLA alleles may have a protective effect against CMV disease but others may play a predisposing role in CMV disease and this may be useful in predicting before transplantation of the risk of developing CMV post-transplant disease and in establishing individualized therapies.

Study 4 entitled INFECTIOUS PATHOLOGY IN PATIENTS WITH URO-GENITAL MALIGNANT TUMOURS, was aimed at highlighting infections in patients with urogenital cancers. As **targets**, we followed the distribution of types of urogenital cancer, infection rate for each type of cancer in this category and the association between the infection and the patient's age, isolating strains responsible for infections in urogenital cancer patients and identify causative micro-organisms, the implications of the overall condition of the body, as well as antibiotic resistance, so problematic today because of multi-resistant strains. We performed a retrospective study on a group of biological samples correctly collected by the staff of the IOCN (Oncological Institute in Cluj-Napoca) from 1164 patients with urogenital cancers, analysed in Synevo Laboratory attached to the IOCN, between January 2009 - December 2015. We excluded cases of ovarian and uterus cancer. Of the 1164 patients, 23% had infections, the bacterial etiology (79%) being predominant. Of all identified bacterial infections in patients with

urogenital cancers monitored over the period 2009-2015, 60.06% had different types of Gram-negative bacilli. Most infections are caused by *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus fecalis*. The decreased defence capacity of the body in neoplastic patients causes death caused by infection, the most affected age category being between 50 and 70 years.

GENERAL CONCLUSIONS

Through this work, we wanted to emphasize the extremely important role played by **immunity** in the relationship between the human body and the microbial universe. Immunocompetent people have a multitude of microorganisms living in peace and full harmony in the body without causing illness. Any imbalance in the natural defence system favours the occurrence of infections. **Immunosuppressive therapy** applied to **transplant patients** is very strong in the first post-transplant phase, and is then tailored to the needs of each patient. Thus, the risk of infection is much higher during this period, with opportunistic micro-organisms prevalent. Infections in **neoplastic patients** are the consequence of decreased immunity due to rapid and uncontrolled invasion of poorly differentiated or undifferentiated cell structures, to the detriment of healthy, morphologically and functionally healthy cells. Thus, the body does not recognize the new ones, and the old cells die by aging. Radiotherapy and chemotherapy are designed to limit this invasion, but it contributes considerably to the confiscation of the body's natural defence mechanisms, favouring the emergence of infections, especially opportunistic infections. Post-chemotherapy prophylaxis is very important in controlling the spread of haematogenous infections. In the case of immunosuppressed patients, it is very important to **balance** the scales between the established therapeutic protocol and the risk of infection.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS. The studies presented in this paper include the best period of Cluj transplantation, between 2009 and 2015, when a number of 850 renal transplants were successfully carried out. Perhaps the most important innovative element of this doctoral thesis is the absence of such a work in Romania, and as the field of immunosuppression and, in particular, that of transplantation is in the process of developing, such a presentation of the infectious risk in immunosuppressed patients was necessary. In this context, a new patient contingent has emerged, who joined the oncology system, all of whom are characterized by immunosuppression induced to stop the development of the underlying disease. The

experience of my mentors and the personal research done with the support of transplant immunology experts, have made it possible for us to highlight the risks of patients with oncological and transplanted diseases from zero: when they learn that they are suffering from an often-cureless disease and who, in order to keep it under control, will have to treat it throughout the whole life with various immunosuppressive regimens.

In the case of immunosuppressed patients, it is very important to balance the scales between the established therapeutic protocol and the risk of infecti

