

Rezumatul tezei de doctorat

„PROFILUL CITOKINIC LA PACIENȚII ATOPICI ȘI RĂSPUNSUL LA TRATAMENT”

Doctorand: Ioana Corina Bocșan

Conducător: Prof. Dr. Victor Cristea

Cuvinte cheie: rinita alergică, inflamație alergică, citokine, antihistaminice H1, polimorfism genetic

Cuprins:

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	-	2
Rinita alergică	-	2
Celule și mediatori implicați în rinita alergică	-	2
Tratamentul cu antihistaminice în rinita alergică	-	3
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ		
Studiul 1 - Rinita alergică. Evaluare clinică	-	4
Studiul 2 - Markerii ai inflamației în rinita alergică	-	5
Studiul 3 - Evoluția parametrilor inflamației alergice după tratamentul cu antihistaminice H1	-	6
Studiul 4 - Influența polimorfismelor genetice asupra rinitei alergice	-	8
CONCLUZII GENERALE	-	9

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Rinita alergică reprezintă cea mai frecventă manifestare clinică a atopiei, fiind o problemă globală de sănătate, afectând între 10 și 25% din populația generală. Rinita alergică este un factor de risc în dezvoltarea ulterioară a astmului bronșic, însă poate fi o manifestare apărută după debutul acestuia. Se poate vorbi în prezent de existența „unei singure boli alergice a căilor respiratorii”.

Rinita alergică

Rinita alergică este un proces inflamator IgE mediat, care afectează mucoasa nazală, fiind caracterizată clinic prin prurit nazal, strănut, rinoree, obstrucție nazală, uneori fiind asociate și manifestări oculare, în special în cazurile de sensibilizare la polen. Este o afecțiune cronică cu pusee acute, care afectează calitatea vieții pacienților, reducând performanțele școlare și profesionale ale acestora. Boala este subdiagnosticată, fiind de foarte multe ori considerată o situație normală de către pacient.

Rinita alergică este o afecțiune declanșată de interacțiunea între factorii genetici și cei de mediu. Este dovedită existența unei transmiteri ereditare a predispoziției de a dezvolta afecțiuni alergice, dar până în prezent nu s-a decelat o variantă genetică clară, strâns legată de apariția rinitei alergice. Predispoziția genetică este sugerată de agregarea familială a bolilor alergice, cu diferite tipuri de manifestări clinice. Prezența factorilor de mediu reprezintă un factor de risc important în apariția și agravarea rinitei alergice.

Dintre factorii de mediu expunerea la alergeni reprezintă cel mai important factor de risc în declanșarea și persistența manifestărilor de rinită alergică. Alergenii pot fi prezenți în interiorul locuinței, dar și în mediul extern. Majoritatea pacienților prezintă sensibilizare la alergenii din interiorul locuințelor (65%-95%), în special la acarienii din praful de casă, iar simptomele de rinită se agravează în momentul expunerii la aceștia. Însă prevalența sensibilizării la alergenii proveniți de la animalele de companie este în continuă creștere, deoarece a crescut numărul acestora și s-au diversificat speciile de animale incluse în această categorie (pisică, câine, iepure, porcușor de guineea). Nu trebuie omiși sporii de mucegaiuri, care pot constitui sursă de sensibilizare atât în mediul interior, cât și în cel extern. În mediul extern principalii alergeni sunt conținuți în granulele de polen care se localizează la nivelul nazo-faringelui, cu apariția simptomelor tipice de rinită alergică (cunoscută și sub numele de „febră de fân” – hay fever). Sunt implicate mai multe tipuri de polenuri: ierburi, arbori, graminee, prezența unui tip sau al altuia fiind determinată de clima specifică într-o anumită zonă geografică.

Poluarea atmosferică, determinată de eliberarea unor substanțe cu efect iritant asupra mucoasei nazale și bronșice, fumul de țigară, stilul de viață de tip occidental reprezintă de asemenea factori de risc în apariția și persistența simptomelor de rinită alergică.

Celule și mediatori implicați în rinita alergică

Reacția alergică reprezintă o cascadă de procese inflamatorii care implică numeroase celule și mediatori. Prima expunere la alergen determină activarea subsetului limfocitar Th2 și sinteza

de IgE specifice de către LB sub acțiunea IL-4 și IL-13. Reexpunerea la alergenul implicat declanșează degranularea mastocitelor și bazofilelor, celule cheie ale inflamației alergice, cu eliberarea mediatorilor proinflamatori preformați (histamina, principalul mediator al inflamației alergice), sau sintetizați de novo (interleukine, prostaglandine, kinine și leucotriene). Histamina este responsabilă de producerea inflamației acute. Mediatorii sintetizați de novo favorizează migrarea celulelor proinflamatorii de generația a doua (eozinofile și neutrofile), rezultând un răspuns inflamator celular cronic. În faza tardivă eozinofilul este celula primordială, care eliberează o serie de citokine responsabile de cronicizarea inflamației (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- α și β).

Odată secretele citokinele determină un răspuns citotoxic umoral, mediat celular sau alergic, iar prin mecanisme de feedback pot regla secreția ulterioară a acestora la nivelul celulei de origine. Caracteristic este faptul că citokinele induc sinteza și eliberarea altor citokine, realizând așa numita cascadă citokinică. Citokinele au efecte pleiotrope, adică aceeași citokină acționează asupra mai multor tipuri de celule și induce activități biologice multiple, datorită interpretării diferite a semnalului de către fiecare tip de celulă. Unele citokine IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 și TGF- β au atât efect pro- cât și antiinflamatoare. Inducerea și eliberarea citokinelor proinflamatoare IL-1 și TNF- α reprezintă evenimentul inițial al inflamației. Acțiunea principală a acestora constă în capacitatea lor de a induce sinteza altor citokine, printre cele mai importante fiind chemokinele (IL-8) și IL-6, care asigură atracția leucocitelor la sediul inflamației. Studiile in vivo și in vitro au demonstrat faptul că acești mediatori sunt eliberați după expunerea subiecților sensibilizați la alergenii specifici. IL-1, IL-6 și TNF- α potențează inflamația alergică și par a fi implicate în dezvoltarea fazei tardive a acesteia.

Genele care reglează sinteza citokinelor sunt înalt polimorfice, astfel încât prezența polimorfismelor poate influența severitatea și evoluția bolii, precum și răspunsul la tratament în anumite boli cu componentă inflamatorie. Prezența genotipului CT în poziția 511 a genei pentru IL-1 β este strâns legată de apariția rinitei alergice, iar genotipul GG în poziția 174 al genei pentru IL-6 se asociază cu un nivel crescut al IgE totale și specifice pentru aeroalergeni, la pacienții cu rinită alergică sugerând astfel rolul promotor al IL-6 în dezvoltarea afecțiunilor mediate Th2.

Tratamentul cu antihistaminice în rinita alergică

Antihistaminicele H1 sunt medicamente cu largă utilizare în tratamentul afecțiunilor alergice, până în prezent fiind înregistrate pe piață mai mult de 40 de reprezentanți. Antihistaminicele H1 se leagă competitiv de receptorii de tip 1 și stabilizează forma inactivă a acestora, blocând astfel efectele histaminei.

Ele reprezintă prima linie de tratament în toate formele de rinită alergică, în monoterapie sau asociate cu alte clase farmacologice. Această recomandare a ghidului ARIA este dată în primul rând de efectul simptomatic al antihistaminicelor H1, ele controlând în principal simptome ca și strănutul, rinoreea, pruritul nazal, cu influență mai redusă asupra congestiei nazale. Studii mai recente au demonstrat însă că antihistaminicele de generație mai nouă

influențează și congestia nazală, mai probabil printr-un efect antiinflamator asociat. Antihistaminicele de generație nouă, cum sunt levocetirizina, desloratadina și fexofenadina posedă unele proprietăți antiinflamatorii care determină reducerea congestiei nazale, prezentă în special în faza tardivă a inflamației alergice.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

În lucrarea de față ne-am propus evaluarea clinică a pacienților cu rinită alergică, evaluarea unor markeri de inflamație, precum și urmărirea eficienței tratamentului cu antihistaminice H1 asupra inflamației alergice la acești pacienți.

Studiul 1 - Rinita alergică. Evaluare clinică

În ultimii 20 de ani prin modificarea stilului de viață în țara noastră și prin apropierea de un mod de viață “vestic” s-au schimbat formele de prezentare ale rinitei alergice, precum și asocierea acesteia cu alte manifestări ale atopiei. Au fost incluși în primul studiu 706 pacienți cu diagnosticul de rinită alergică evaluați în perioada ianuarie 2006 – martie 2011. Diagnosticul de rinită alergică s-a realizat pe baza anamnezei și a testelor cutanate alergologice, conform ghidurilor internaționale (ARIA), iar clasificarea ei s-a realizat în funcție de durata simptomelor și de severitatea acestora.

Cele 5 simptome specifice – strănut, rinoree, obstrucție nazală, prurit nazal și ocular – au fost evaluate pe o scală de la 0 la 3, iar prin însumare s-a obținut scorul total al simptomelor (STS). Panelul de testare a inclus cei mai frecvenți alergeni în zona noastră geografică responsabili de producerea manifestărilor respiratorii: acarienii din praful de casă, polen graminee amestec, polen ierburi, polen arbori timpurii, mucegaiuri amestec, păr de câine și de pisică, pene, gândaci de bucătărie.

Din datele analizate reiese că vârsta medie a pacienților incluși în studiu a variat în limite foarte largi, între 0 și 77 de ani, cu un vârf al prevalenței în decada 3 (21-30 ani) și 4 (31-40 ani) de viață, fapt ce poate fi observat și în alte studii. Mediul de proveniență al pacienților este cel urban, fiind cunoscut faptul că rinita alergică predomină în acest mediu. Astmul bronșic a fost prezent la 32.6% dintre pacienții cu rinită alergică, la fel ca și conjunctivita alergică, însă s-a observat o prevalență mai redusă a dermatitei atopice (5.15%), comparativ cu alte studii.

În studiul de față s-a observat predominanța formelor persistente (84.5%) și a celor moderat/severe (65.44%) de boală. De altfel media scorului total al simptomelor (STS) este de 6.79 ± 2.47 , ceea ce demonstrează prezența rinitei moderat/severe. STS este semnificativ mai mare în rinitele moderat/severe comparativ cu cele ușoare, dar și în formele persistente de boală comparativ cu cele intermitente. O frecvență mare a formelor persistente și severe de boală raportate în studiul de față se explică prin faptul că evaluarea pacientului s-a realizat în cabinetul medical de specialitate și au fost incluși în studiu și pacienți cu manifestări severe în timpul sezonului de polenizare. Durata medie a simptomelor de rinită alergică a fost de 3.18 ± 4.45 ani, însă această durată crește progresiv cu severitatea bolii, fiind semnificativ mai mare la cei cu rinită persistentă moderat/severă (3.9 ani). Prezența astmului se corelează cu severitatea rinitei alergice, iar prezența conjunctivitei se corelează atât cu persistența cât și cu severitatea acesteia.

Prevalența sensibilizării la alergenii de interior este mare la pacienții cu rinită alergică, comparativ cu prezența sensibilizării la polenuri, sensibilizarea la acarieni fiind similară ca și frecvență în cele două forme de rinită alergică. Prevalența sensibilizării la alergeni externi se corelează însă cu severitatea manifestărilor de rinită alergică, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură, iar scorul simptomelor este semnificativ mai mare în cazul acestei sensibilizări. Se observă prezența sensibilizării la polenul de graminee (42.5% vs 53.7%) și ambrosia (5% vs 20%) în formele persistente de boală, comparativ cu cele intermitente, ceea ce confirmă necesitatea și validitatea noii clasificări ARIA. Între alergenii externi predomină sensibilizarea la polenul de graminee, însă se constată o prevalență mare a sensibilizării la polenul de ambrosia în regiunea de nord-vest a țării. Modificările climatice și persistența polenurilor o perioadă mai lungă de timp pot influența durata procesului inflamator alergic și implicit severitatea acestuia. Întrucât mediul înconjurător este într-o continuă schimbare este necesară cunoașterea prevalenței sensibilizărilor la alergenii comuni în fiecare regiune în parte.

Prezența sensibilizării concomitente la mai mulți alergeni este mai frecventă la pacienții cu rinită moderat/severă și se corelează pozitiv cu severitatea bolii ($p=0.002$). De altfel 41.6% dintre pacienți au prezentat sensibilizare concomitentă atât la alergeni de interior cât și la alergeni de exterior. Pacienții care prezintă simultan sensibilizare la mai mult de un alergen au un STS semnificativ mai mare comparativ cu cei monosensibilizați (7.07 vs 6.33, $p=0.000$). Prezența unui număr mai mare de alergeni crește durata și cantitatea de alergeni la care pacientul este expus, astfel încât poate crește durata și severitatea simptomelor. Sensibilizarea la polenuri poate co-exista, fapt confirmat de numeroase studii. În studiul de față se observă o corelație între sensibilizarea la polenul de graminee și cel de ierburi și betulacee, dar mai ales co-existența sensibilizării la polenul de ierburi (*Artemisia* și *Ambrosia*).

Sensibilizarea la aeroalergeni reprezintă un factor de risc în asocierea dintre rinită și astm. În timp ce sensibilizarea la alergenii de interior se asociază cu dezvoltarea astmului ($R=0.203$, $p=0.000$), cea la polen este strâns legată doar de apariția rinoconjunctivitei alergice ($R=0.165$, $p=0.000$). Sensibilizarea la acarieni se corelează semnificativ cu prezența astmului bronșic în special la populația pediatrică ($R=0.305$, $p=0.000$). În cazul sensibilizării la păr de pisică se observă o corelație cu prezența astmului bronșic ($R=0.16$, $p=0.000$), comparativ cu sensibilizarea la păr de câine. Se observă că astmul bronșic este mai frecvent întâlnit la pacienții monosensibilizați la pisică comparativ cu cei polisensibilizați (57.1% vs 48.7%).

Studiul 2 - Markerii ai inflamației în rinita alergică

În acest studiu s-au evaluat parametrii specifici inflamației alergice în relație cu prezența simptomelor clinice de rinită alergică, în condițiile expunerii continue la alergeni.

Au fost incluși în acest studiu 82 de pacienți diagnosticați cu rinită alergică persistentă. Criteriile de excludere au fost: infecții acute de căi respiratorii superioare în ultimele 30 de zile, utilizarea antihistaminicelor H1 în ultima lună, utilizarea corticosteroizilor intranazali sau a antibioticelor, polipii nazali. Evaluarea clinică a inclus următorii parametrii: durata simptomelor de rinită alergică, prezența și severitatea simptomelor specifice, scorul total al simptomelor.

În acest studiu s-a evaluat și impactul pe care îl are rinita alergică asupra calității vieții pacienților, prin utilizarea chestionarului pentru calitatea vieții RQLQ, administrat pacienților la includerea în studiu. Acest chestionar măsoară problemele funcționale (sociale, emoționale și fizice) legate de rinita alergică. Chestionarul este o metodă validă și reproductibilă în evaluarea pacienților cu rinită alergică, care a fost testat atât la adulți, cât și la copii și adolescenți. În vederea evaluării procesului inflamator alergic s-au determinat nivelele serice pentru IgE totale prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscentă (ECLIA), eozinofilele periferice prin numărare directă, respectiv IL-1 beta, IL-6, IL-8 și TNF- α prin tehnica ELISA.

Rinita alergică este apanajul vârstei de adult tânăr, media de vârstă fiind apropiată de cea înregistrată în primul studiu, durata simptomelor fiind direct proporțională cu persistența și severitatea bolii. 70.7% dintre pacienți au prezentat forme moderat severe de boală. De altfel STS este mai mare la acești pacienți (8.48), comparativ cu cel observat în primul studiu, ceea ce explică prevalența mai mare a formelor moderat/severe de rinită alergică.

STS este o metodă facilă de evaluare a rinitei alergice pe care o realizează medicul, fiind util în vederea stadializării rinitei alergice și pentru indicația terapeutică. Percepția bolii de către pacient este în concordanță cu evaluarea clinică realizată de medic prin STS, întrucât scorul total și scorurile pe fiecare domeniu în cadrul chestionarului de evaluare a calității vieții RQLQ sunt semnificativ mai mari la cei cu rinită moderat/severă. În studiul de față există o strânsă corelație între STS și scorul RQLQ ($R=0.527$, $p=0.000$), pacienții cu rinită severă au o afectare mai mare a calității vieții, cu influență asupra principalelor activități și a muncii. Atât STS cât și scorul total RQLQ este semnificativ mai mare la pacienții cu sensibilizare la alergeni externi (polenuri) sau la cei cu dublă sensibilizare (externi și de interior).

În studiul de față IgE totale serice au fost crescute la pacienții cu rinită alergică (239.57 UI/ml), la fel ca și eozinofilele periferice, în exprimare procentuală (5.22%). Citokinele proinflamatorii nu sunt modificate la pacienții cu rinită alergică, cu excepția TNF- α care prezintă o valoare medie mai mare decât cea observată la voluntarii sănătoși (2.08 vs 1.206 pg/ml, $p=0.000$). Celelalte citokine au fost în limite normale, fără diferențe semnificative față de voluntarii sănătoși. Nivelul citokinelor proinflamatorii nu se corelează cu severitatea rinitei alergice, deși IL-8 prezintă un seric mai mare la pacienții cu rinită moderat/severă, Media valorilor IL-8 se corelează pozitiv cu nivelul IgE totale ($R=0.221$, $p=0.046$), elementul cheie al acestei legături fiind mastocitul implicat în sinteza IgE la nivelul mucoasei nazale. Nivelul seric al citokinelor proinflamatorii se corelează între ele, atât cele care sunt implicate în special în faza precoce (IL-1 β , IL-6 și TNF- α), cât și cele cu acțiune mai întârziată (IL-8).

Studiu 3. Evoluția parametrilor inflamației alergice după tratamentul cu antihistaminice H1

În acest studiu s-a evaluat efectul antihistaminicelor H1 asupra nivelului plasmatic al unor parametri ai inflamației alergice, la pacienții cu rinită alergică persistentă, după 4 săptămâni de tratament, în condiții de expunere naturală la alergeni. În același timp s-a evaluat efectul

comparativ a două antihistaminice de generația a doua, Desloratadina și Levocetirizina, asupra acestor parametrii.

79 de pacienți cu rinită alergică persistentă au fost evaluați la interval de 1 lună, după tratamentul cu antihistaminice, Levocetirizină 5 mg/zi sau Desloratadină 5 mg/zi. S-a realizat o evaluare clinică și biologică, care a inclus aceași parametrii urmăriți și în studiul 2.

După 4 săptămâni de tratament se constată o scădere semnificativă a STS la toți pacienții (8.51 vs 1.97, $p=0.000$). Se observă și o scădere a obstrucției nazale, care este cel mai bun indicator clinic al inflamației alergice. În studiul de față nu se constată diferențe între cele două antihistaminice investigate în ceea ce privește efectul acestora de reducere a simptomelor de rinită alergică. Rezultatele noastre relevă faptul că atât Desloratadina cât și Levocetirizina reduc toate simptomele de rinită alergică, fiind active și asupra congestiei nazale. Antihistaminicele administrate timp de 1 lună reduc scorul total RQLQ, deci îmbunătățesc calitatea vieții pacienților. Nu se constată diferențe semnificative în ameliorarea calității vieții între cei doi compuși, Levocetirizină și Desloratadină. Reducerea STS și a scorului RQLQ sub tratament cu antihistaminice H1 este semnificativ mai mare la pacienții care prezintă mono- sau co-sensibilizare la polenuri.

Studiile in vitro au demonstrat o influență a antihistaminicelor H1 asupra citokinelor proinflamatorii. În studiul de față atât Desloratadina 5 mg/zi, cât și Levocetirizina 5 mg/zi reduc nivelul plasmatic al IL-1 β , IL-6 și TNF- α după o lună de tratament. În ceea ce privește IL-8 doar Levocetirizina reduce nivelul acesteia, Desloratadina nu prezintă o influență semnificativa asupra acestei citokine. Tratamentul cu antihistaminice H1 scade semnificativ nivelul TNF- α după o lună de tratament, această reducere fiind semnificativ mai mare la pacienții cu rinită alergică ușoară (0.57 vs 0.17, $p=0.004$), comparativ cu cei care prezintă forme moderat/severe.

Scăderea IL-1 β și TNF- α sunt mai accentuate la pacienții cu rinită alergică sensibilizați la alergenii externi, comparativ cu celelalte două subgrupuri, însă scăderea IL-6 și IL-8 sunt mai accentuate la cei cu sensibilizare la alergenii de interior. În toate cazurile însă se observă că cele mai mici scăderi ale citokinelor proinflamatorii sunt observate la pacienții cu dublă sensibilizare, atât la alergeni sezonieri cât și la cei pereni, probabil prin persistența inflamației alergice, datorită expunerii continue.

Scăderea parametrilor inflamației alergice este validată clinic prin reducerea obstrucției nazale. În studiul de față scăderea IL-1 β și IL-6 se corelează pozitiv cu scăderea obstrucției nazale, așa încât efectul antiinflamator al antihistaminicelor poate fi observat și clinic. Pentru IL-8 și TNF- α însă nu s-a înregistrat aceeași corelație cu parametrii clinici. Nu s-a putut stabili o relație între reducerea parametrilor inflamatori alergici și tipul de sensibilizare.

Toți markerii de inflamație alergică analizați în acest studiu sunt reduși sub tratamentul continuu cu antihistaminice H1, existând corelații pozitive în scăderea acestor parametrii. Se poate spune că antihistaminicele H1 prezintă un efect antiinflamator după administrare continuă, efect care este validat de scăderea a 4 markeri specifici ai inflamației.

Studiu 4 - Influența polimorfismelor genetice asupra rinitei alergice

S-au evaluat polimorfismele genelor pentru citokinele proinflamatorii IL-1 β , IL-6 și TNF- α la pacienții cu rinită alergică, în ceea ce privește frecvența alelică și corelarea acestor polimorfisme cu severitatea bolii și tipul de tratament.

Au fost incluși în acest studiu 30 de pacienți diagnosticați cu rinită alergică. Genotiparea s-a realizat utilizând ADN-ul extras din leucocitele din sângele periferic. S-a determinat polimorfismul genei pentru IL-1 β din poziția -511 și al genei pentru TNF- α în poziția -308 prin tehnica PCR-RFLP, iar pentru gena IL-6 polimorfismul -174 G/C, prin aceeași tehnică.

Prezența alelei C în poziția -511 a genei IL-1 β este mai redusă ca și frecvență la pacienții cu rinită alergică, 33.3% dintre aceștia au prezentat genotipul heterozigot și doar 10% genotipul homozigot mutant. Polimorfismul 308 G/A al genei pentru TNF- α a fost investigat în special la pacienții cu astm bronșic, mai puțin la cei cu rinită alergică ca și manifestare a atopiei. În studiul de față pacienții cu rinită alergică prezintă în majoritatea cazurilor genotipul sălbatic, alela A mutantă fiind prezentă doar sub formă heterozigotă, genotipul homozigot AA nu a fost decelat în studiul nostru. Genotipul GG în poziția 174 a genei IL-6, considerat promotor al afecțiunilor Th2 mediate este prezent la 33.3% dintre pacienții cu rinită alergică, iar genotipul heterozigot la 40% dintre aceștia.

Nu se observă o corelație certă între prezența alelei mutante A în poziția 308 a genei TNF- α sau a alelei C în poziția 511 a genei IL-1 β și severitatea rinitei alergice, observații similare fiind menționate și în alte studii de specialitate. Însă prezența alelei C în poziția 174 a genei IL-6 se corelează cu formele moderat/severe de rinită alergică, genotipurile CC și CG fiind prezente la majoritatea pacienților incluși în studiu. De altfel STS este semnificativ mai mare la pacienții cu genotip GC sau CC, comparativ cu cei care prezintă genotipul normal, un argument în plus în favoarea asocierii alelei C cu formele severe de RA.

Prezența alelei normale G în poziția 174 a genei IL-6 se corelează cu prezența sensibilizării la alergeni de interior ($R=0.427$, $p=0.019$), în timp ce alela C este legată de sensibilizarea la polenuri ($R=0.369$, $p=0.045$). Prezența polimorfismelor genei IL-1 β -511T/C și a genei TNF- α 308G/A nu se corelează cu prezența unui anumit tip de sensibilizare. Genotipul GG în poziția 511 a genei IL-1 β se corelează cu prezența astmului bronșic ca și manifestare asociată rinitei alergice. Manifestările conjunctivale asociate RA sunt mai frecvent menționate la pacienții cu genotipul CC mutant în poziția 174 a genei IL-6. Genotipurile heterozigot și homozigot mutant pentru toate cele 3 gene investigate sunt mai frecvent întâlnite la pacienții care răspund la tratamentul combinat (AH1 și ICS), însă diferențele nu sunt semnificative, probabil din cauza numărului redus de pacienți.

Concluzii generale

1. Rinita alergică este o afecțiune atopică frecventă la adultul tânăr din mediul urban.
2. În rinita alergică predomină formele persistente moderat severe.
3. La pacienții cu rinită alergică predomină polisensibilizarea și sensibilizarea la alergenii de interior, în special la acarienii din praful de casă.
4. O treime dintre pacienții cu rinită alergică prezintă asociat și alte manifestări ale atopiei, în special astmul bronșic și conjunctivita alergică.
5. Formele severe de rinită alergică cresc riscul de asociere a simptomelor de astm bronșic, fiind mai frecvente la pacienții cu polisensibilizare.
6. În formele moderat severe de rinită alergică este afectată calitatea vieții pacienților.
7. În rinita alergică persistentă moderat severă există un grad de inflamație sistemică, validat de creșterea nivelului seric al TNF- α .
8. Nivelul inflamației sistemice nu influențează severitatea manifestărilor clinice la pacienții cu rinită alergică sau tipul de sensibilizare.
9. Antihistaminicele H1 reduc semnificativ simptomele de rinită alergică și ameliorează calitatea vieții pacienților.
10. Antihistaminicele H1, Levocetirizina și Desloratadina, ca și terapie de durată reduc inflamația sistemică.
11. Levocetirizina prezintă un efect antiinflamator mai accentuat asupra citokinelor proinflamatorii față de Desloratadină.
12. Terapia de durată cu antihistaminice H1 ar putea aduce efecte benefice, prin scăderea riscului de progresie a rinitei spre astm.
13. Polimorfismul genei IL-6 -174G/C la pacienții cu rinită alergică predispune la apariția formelor severe de rinită alergică și la sensibilizarea la anumiți alergeni.
14. Polimorfismul genei IL-1 β -511T/C prezent la pacienții cu rinită alergică predispune la apariția manifestărilor de astm bronșic.
15. Este necesară continuarea studiului pe loturi mai mari de pacienți pentru a confirma rezultatele obținute și pentru a le putea extrapola în populația generală.

**Curriculum vitae
Europass**

Nume, prenume Bocsan Ioana Corina
Adresă Str. Al. Vlahuta, Lama C Bl, Ap. 55, 400310, Cluj Napoca, Romania
Telefon 00.40.0264.595629 Mobil: 00.40.740-064047
Fax 00.40. 0264.595629
E-mail(uri) bocsan.corina@umfcluj.ro, corinaboc@yahoo.com
Nationalitate Română
Data nașterii 17.06.1975
Sex feminin

Locul de muncă actual Universitatea de Medicină și Farmacie, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania
Disciplina de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică
Asistent universitar

Experiență profesională

Perioada 2005-prezent
Funcția sau postul ocupat Asistent universitar
Responsabilități principale Educație, formare, cercetare științifică
Numele și adresa angajatorului Universitatea de Medicină și Farmacie, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania
Disciplina de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică
Str. Pasteur, nr. 6

Experiență profesională

Perioada ~~2005~~-date
Funcția sau postul ocupat Junior lecturer
Specialis in alergologie
Education, teaching, scientific research
Diagnostic si tratament specific
Responsabilități principale
Numele și adresa angajatorului ~~Alina~~ SRL Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca

Education

Perioada 2002-2006
Funcția sau postul ocupat Specialist in Alergologie și Imunologie Clinică
Responsabilități principale Imunologie fundamentală și clinică, alergologie
Numele și adresa angajatorului Clinica Medicală III, Cluj Napoca

Perioada ~~2002-2005~~
Funcția sau postul ocupat ~~Preparator Farmacologie~~ Master in Clinical Pharmacology

Responsabilități principale	Educație, formare, cercetare științifică Basic and Clinical Pharmacology				
Numele și adresa angajatorului	University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania Universitatea de Medicină și Farmacie, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania				
	Disciplina de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică Str. Pasteur, nr. 6				
Perioada	2001-2003				
Funcția sau postul ocupat	Diplomă master				
Responsabilități principale	Master in Farmacologie Clinică				
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Medicină și Farmacie, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania				
	Disciplina de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică Str. Pasteur, nr. 6				
Competențe și abilități					
Limba	Română				
Limbi străine	Engleză, Franceză				
	Înțelegere		Vorbire		Scriere
<i>European Level (*)</i>	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Engleză	B2	B2	B2	B2	B2
Franceză	A2	A2	A2	A2	A2
Abilități sociale	- capacitate si abilitati de comunicare - exercitiu in munca in echipa				
Competențe și aptitudini organizatorice	- calitati de organizator				
Competențe și aptitudini de utilizare a calculatorului	operare calculator nivel mediu / bun - Word, PowerPoint, Excel, SPSS				
Permis(e) de conducere	permis de conducere categoria B				
Alte informații					
Apartenența la Societăți științifice sau profesionale din țară și străinătate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colegiul Medicilor din România ▪ EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) - membru (06125) ▪ WAO ▪ ERS ▪ Societatea Română de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică ▪ Societatea Română de Alergologie și Imunologie Clinică 				
Alte date relevante pentru activitatea mea științifică, didactică, profesională și academică	Stagiu de cercetare Imperial College Londra – 3 luni bursă EAACI – Iulie-Septembrie 2011				

Granturi de cercetare

PN II - Farmacycyp - Pharmacogenomic implications of genes CYP2C9, CYP2C19 and MDR1 polymorphisms in antiepileptic drugs therapeutic efficacy evaluation in idiopathic epilepsy- 2007-2010

PN II ERIC - Ascertaining the mechanism of fine-tuning of the immune response in the human tumoral and inflammatory pathology in order to find innovative therapies - 2008-date

PN II - Trombogen Pharmacogenomic impact of the determination of VKORC1 and CYP2C9 genes over the efficacy, safety and costs of the anticoagulant treatment 2008-2011

CNCSIS Idei – nr.1148 – Efficacy and safety of levosimendan in cardiac surgery 2008-2011

Activitate științifică

ISI

1. Buzoianu AD, Trifa AP Popp RA, Militaru MS, Militaru FC, Bocșan IC, Farcaș FM, Pop IV. Screening for CYP2C19*2, *3 and *4 gene variants in a Romanian population study group. Farmacia, 2010;56:806-817.
2. D. Matei, R. Dadu, R. Prundus, I. Danci, L. Ciobanu, T. Mocan, C. Bocșan, R. Zaharie, A. Serban, M. Tantau, C. Iancu, I. Alexandru, N. Al-Hajjar, V. Andreica. Alkaline Reflux Esophagitis in Patients with Total Gastrectomy and Roux en Y Esojejunostomy. JGLD, 2010;19:247-252.
3. Buzoianu AD, Gosa D, Bocșan CI, Militaru CF. The analgezie effects of trazodone chronic administration. The proceedings of the 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Amsterdam, Monduzzi Ed. Int Division, 2007: 47-52.
4. Popov TA, Dumitrașcu D, Bachvarova A, Bocșan C, Dimitrov V, Church MK. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. Inflamm Res. 2006; 55: 241-244.
5. Buzoianu AD, Trifa AP, Popp RA, Militaru C, Bocșan IC, Pop IV. Analysis of the CYP2C19*2 and *3 gene variants in a Romanian population. Proceedings of the 9th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics – EACPT Edinburgh, 2009:47-55.
6. Bocșan IC, Buzoianu AD, Militaru FC, Major Z. The influence of lamotrigine on rats behaviour. The proceedings of 9th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Edinburgh, Monduzzi Ed. Int Division, 2009: 39-45.

BDI

1. Bocșan Corina, Cristea Victor. The antiinflammatory effect of H1 antihistamines in allergic rhinitis. Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology, 2011;1:5-9.
2. Buzoianu A, Bocșan IC, Maier C, Trifa AP, Popp RA, Perju Dumbrava L, Sabin O, Militaru FC, Brusturean E, Major ZZ, Popescu C. Geno type - phenotype correlations between the alleles of the MDR1 C3435T polymorphism and pharmaco kinetic parameters in Romanian epileptic patients. Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology, 2011;1:40-44.
3. Militaru FC, Bocșan IC, Buzoianu AD. The influence of polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 genes on the efficacy and safety of oral anticoagulant treatment. Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology 2010;4:251-255
4. Major ZZ, Buzoianu AD, Perju-Dumbravă L, Mărginean I, Bocșan IC, Major KA. QEEG: relative power findings in Epilepsy. Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology 2010;4:269-273.

5. Bocsan IC, Major ZZs, Maier C, Pop R, Iuga C, Trifa A, Militaru Florentina FC and Buzoianu AD. Study of the phenotypic variation expression in the metabolizing status of romanian epileptic patients. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2010;3:224-228.
6. Buzoianu AD, Bocşan CI, Militaru FC. Pharmacogenomics impact on drugs toxicity. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2010:91-95.
7. Bujor IA, Bocşan IC, Deleanu D, Cristea V. Exhaled NO and Risk for Asthma in Patients with Allergic Rhinitis. *Physiology* 2010;4:32-35
8. Anca Dana Buzoianu, Octavia Sabin, Corina Ioana Bocşan, Claudia Militaru. MDR1 gene polymorphism and refractory epilepsy. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2009;4:392-398.
9. Şandor VI, Volda M, Bocşan Corina, Şandor Cosmina, Meszaros Ildiko, Major ZZ, Krausz LT. Comparative effects of keto-phenylbutazone and streptokinase on UV-induced skin inflammation in guinea pig. *Timișoara Medical Journal* 2006; 56: 280-283.
10. Bocşan Ioana Corina, Gavriş Anca Daniela, Buzoianu Anca Dana, Şandor VI. Influence of the potassium channel openers on the barium chloride induced cardiac arrhythmias. *Timișoara Medical Journal* 2006;56: 158-161.
11. Anca Buzoianu, Corina Bocşan, Daniela Negucioiu. The nimodipine's effect in acute administration in analgesic tests. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2006;1:69-71.
12. Dumitraşcu DL, Bocşan Ioana Corina, Krausz LT, Şandor VI. *Helicobacter pylori* and lysozyme: a story of alliances and agressions in the stomach. În "News in antiinfective therapy", Ed. M. Nechifor, Casa cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 2005: 102-106.
13. Bocsan Corina, Dumitrascu Diana. Latex allergy, in „Perspective în bolile alergice”. Medical University Press, Cluj-Napoca, 2004.
14. Pasca Dana, Pascu O, Dumitra D, Andreica V, Bocsan Corina, Iobagiu S, Mocanu Teodora, *Natural evolution of histological changes in chronic viral hepatitis. Cluj Medical Journal*, 2004; 3:503-510.
15. Buzoianu Anca, Goşa Dana, Gavriş Anca, Şandor VI, Militaru Claudia, Bocşan Corina. The effect of diltiazem in acute administration on analgesic tests. *Craiova Medicală*, 2004;6:419-423.

Other papers

1. Buzoianu AD, Militaru CF, Bocșan CI, Zoltan MZ. Antidepressants in the treatment of pain. In: Neurosciences: clinical application of recent knowledge (Eds. Dumitrașcu DL, Hoțoleanu C). Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca. 2008; 148-157.
2. Buzoianu AD, Bocșan Corina. Basic and clinical pharmacology of motility promoting agents. In: Current Topics in Neurogastroenterology (ed. Dumitrașcu DL) pp. 218-235. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2007.
3. Șandor CT, Cristea V, Bocșan Corina, Luca CC, Șandor VI. *Streptokinase's use in inflammatory diseases. In Algeziologie și Farmacoterapie (Ed. Mungiu OC) Ed. Gr.T Popa, Iași. 2006: 228-233*
4. Corina Bocșan, Anca Daniela Gavriș, Anca Dana Buzoianu, CC Luca, VI. Șandor. *Efectul cromoglicatului disodic în inflamația subacută la șobolani*. În: *Lucrările Congresului – Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică (cu participare internațională)*, Editura Medicală Universitară, Cluj-Napoca, 8-11 iunie, pp 306-312, 7 pg; 2005.
5. Anca Dana Buzoianu, Ioana Micluția, Dana Goșa, Corina Bocșan. *Efectul trazodonei în administrare acută asupra testelor de analgezie*. În: *Lucrările congresului–Al VI-lea Congres Naional de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică (cu participare internațională)*, Editura Medicală Universitară, Cluj-Napoca, 8-11 iunie, pp 435-439, 5 pg; 2005.

Premii

1. Jeana Rodica Radu Award – poster session – Bocșan IC, Bujor IA, Bărbîntă CM. Allergic rhinitis to ambrosia pollen - Al II lea Congres al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică – 2011.
2. Prof. Dr. Emanoil Manolescu Award of Romanian Society of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology for the paper: Bocșan Ioana Corina, Buzoianu Anca Dana, Boca Andreea Nicoleta. „The effect of levetiracetam in acute experimental pain” – 2010.
3. 1st prize – Poster session – University of Medicine and Pharmacy days 2009 - Bocșan IC, Buzoianu AD, Militaru FC, Major Z. „Influența lamotriginei asupra comportamentului spontan al șobolanilor” – 2009.
4. Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology Award 2006 - Bocșan IC, et al. “ Predictive value of serum total IgE in atopic disease severity in children”.

Abstract of Phd Thesis

„CYTOKINE’S PROFILE IN ATOPIC PATIENTS AND TREATMENT RESPONSE”

Phd student: Ioana Corina Bocean

Scientific supervisor: Prof. Dr. Victor Cristea

Key words: allergic rhinitis, allergic inflammation, cytokines, H1 antihistamines, genetic polymorphism

Table of contents:

STAGE OF KNOWLEDGE	-	16
Allergic rhinitis	-	16
Cells and mediators involved in allergic rhinitis	-	16
Antihistamines treatment in allergic rhinitis	-	17
PERSONAL CONTRIBUTION		
1st study – Allergic rhinitis Clinical evaluation	-	18
2nd study- Inflammation markers in allergic rhinitis	-	19
3rd study – The evolution of allergic inflammation parameters after H1 antihistamines treatment	-	20
4th study – The influence of genetic polymorphisms in allergic rhinitis	-	21
GENERAL CONCLUSIONS	-	22

Stage of knowledge

Allergic rhinitis represents the most frequent clinical manifestation of atopy and is a global health problem, affecting 10-25% of the general population. Allergic rhinitis is a risk factor for asthma development, but could be a clinical manifestation that occurs after the onset of it. So we could mention now the existence of a single disease of the respiratory pathway.

Allergic rhinitis

Allergic rhinitis is an IgE mediated inflammatory process, which affects the nasal mucosa. It is clinically manifested by nasal itching, sneezing, rhinorrhea, nasal congestion, and sometimes ocular symptoms are associated, especially in cases with pollen sensitization. It is a chronic disease with acute episodes, which affects patients' quality of life, reducing school and professional performances. The disease is underdiagnosed, in many cases it is considered a normal situation.

Allergic rhinitis is a disease produced by the interaction of genetic and environmental factors. A hereditary transmission of the propensity for allergic disease development has been proved, but until now there is no evidence that a clear genetic variant is closely related to allergic rhinitis occurrence. Genetic susceptibility is suggested by familial aggregation of allergic diseases, with different types of clinical manifestations. The presence of environmental factors represents a risk factor for the onset and the aggravation of allergic rhinitis.

Among environmental factors, allergen exposure represents the most important risk factor in the onset and persistence of allergic rhinitis symptoms. The allergens are present in the house (indoor allergens), but also outside (outdoor allergens). The majority of the patients are sensitized to indoor allergens (65%-95%), especially house dust mites and the symptoms of rhinitis aggravate during the exposure to them. But the prevalence of animal dander sensitization is continuously increasing, because the number of these animals has increased and also because the species included in this category are very different (cat, dog, rabbit, guinea pig). It is not possible to forget mold spores because they are a source of allergens both inside and outside. Outside the house the main important allergens are grain pollen, which are localized in the nasal pharyngeal mucosa, producing typical symptoms of allergic rhinitis (hay fever). Several pollen types are involved: grasses, weeds, trees; the presence of a specific pollen is conditioned by the weather in different geographic zones.

The pollution produced by the release of different substances with irritant effect on the nasal and bronchial mucosa, smoking, western life style also represent risk factors in the development and persistence of allergic rhinitis.

Cells and mediators involved in allergic rhinitis.

The allergic reaction represents a cascade of inflammatory processes, that involve several cells and mediators. The first allergen exposure produces the activation of Th2 lymphocytes and specific IgE synthesis from B cells under IL-4 and IL-13 stimulation. The re-exposure to the allergen produces mast cell and basophil degranulation, key cells in allergic inflammation,

releasing constitutively (histamine, the main mediator in allergic inflammation) or de novo synthesized pro-inflammatory mediators (interleukins, prostaglandins, kinins, leucotrienes). The histamine is responsible for acute inflammation. The synthesized mediators favour 2nd generation pro-inflammatory cells migration (eosinophils and neutrophils), producing a chronic inflammatory cellular response. During the late phase the eosinophil is the main cell, which releases different cytokines involved in chronic inflammation (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- α and β).

After the secretion, the cytokines produce an umoral cytotoxic, cell mediated or allergic response and through feedback mechanisms can regulate their subsequent secretion in the origin cell site. It is characteristic that cytokines induce synthesis and release of others, realizing so called cytokines cascade. Cytokines have pleiotropic effects, which means that the same cytokine acts on different types of cells and induces multiple biologic effects, because of different interpretation of the signal in each type of cell. Some cytokines IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 and TGF- β have both pro and anti-inflammatory effects. Induction and release of proinflammatory cytokines IL-1 and TNF- α represent the initial event of inflammation. Their main action consists in their capacity to induce the synthesis of other cytokines, the most important are the chemokines (IL-8) and IL-6, which induce the leukocytes migration to inflammation site. In vivo and in vitro studies demonstrated that these mediators are released after allergens exposure. IL-1, IL-6 and TNF- α enhanced allergic inflammation and it supposes to be involved in late phase development.

The genes that regulate cytokines synthesis are highly polymorphic, so the presence of genetic polymorphism can have influence on the severity and the evolution of disease and also on treatment response in different inflammatory diseases. The presence of 511 CT genotype of IL-1 β gene is correlated with the occurrence of allergic rhinitis, while 174 GG genotype of IL-6 gene is associated with high level of total and specific IgE for inhalant allergens, in patients with allergic rhinitis, suggesting the promotor role of IL-6 in Th2 mediated diseases appearance.

H1 antihistamine treatment in allergic rhinitis

H1 antihistamines are a widely used medication in allergic diseases treatment, until now more than 40 drugs are available on the market. H1 antihistamines competitively block type 1 receptors for histamine and stabilize their inactive form, thus blocking the histamine effects.

H1 antihistamines represent first line treatment in all type of allergic rhinitis, in monotherapy or associated with other pharmacologic groups. This ARIA recommendation is given by their symptomatic effect, H1 antihistamines mainly control sneezing, rhinorrhea, nasal itching with little effect on nasal congestion. Recent studies demonstrated that 2nd generation of H1 antihistamines, like Levocetirizine, Desloratadine and Fexofenadine, possess some anti-inflammatory properties, which reduce the nasal congestion from the late phase of allergic inflammation.

Personal Contribution

In this paper we proposed to clinically evaluate the patients with allergic rhinitis, to analyse some of the inflammation markers and also the efficacy of H1 antihistamines on allergic inflammation in these patients.

1st study – Allergic rhinitis. Clinical evaluation

In the last 20 years, in our country the changes in the life style towards a predominant western one, caused a change in the clinical presentation of allergic rhinitis and its association with other clinical manifestation of atopy. 706 patients diagnosed with allergic rhinitis were included in this study. The patients were evaluated between January 2006 and March 2011. Diagnosis of allergic rhinitis was based on the anamnesis and skin prick test, according to international guides (ARIA), and its classification was done according to symptoms duration and severity.

The 5 specific symptoms – sneeze, rhinorrhea, nasal congestion, nasal and ocular itching- were evaluated on a scale 0 to 3 and after that we obtained the symptoms score (TSS). The skin test panel included the most frequent allergens from this geographic area, responsible for respiratory symptoms: house dust mites, grass pollen, weeds pollen, trees pollen, moulds, cat and dog dander, feathers, cockroach.

From our data it is shown that mean age varied widely, between 0 and 77 years, with a peak of prevalence in decade 3 (21-30 years) and 4 (31-40 years) of life, observation mentioned also in other studies. The majority of the patients were from urban environment, being well known that allergic rhinitis is dominant in this environment. Bronchial asthma was associated to allergic rhinitis in 32.6% of the patients, same as allergic conjunctivitis. But atopic dermatitis has a low prevalence in these patients (5.15%), compared to other studies.

In this study we observed the predominance of persistent (84.5%) and moderate/severe (65.44%) forms of rhinitis. The mean of total symptoms score was 6.79 ± 2.47 , which demonstrated the presence of moderate/severe allergic rhinitis. TSS is significantly higher in patients with moderate/severe allergic rhinitis compared with mild forms, but also in persistent rhinitis compared with intermittent ones. A high frequency of persistent and severe forms of the disease observed in the study could be explained because the patients evaluation was done by a specialist in allergology. Also patients with severe symptoms during pollen season were included in this study. The mean duration of the symptoms was 3.18 ± 4.45 years, but this period increased progressively with disease severity, being significantly higher in patients with moderate severe rhinitis (3.9 years). The presence of asthma was correlated with the severity of allergic rhinitis, while the presence of conjunctivitis was correlated with the persistence and the severity of this.

The prevalence of indoor allergens sensitisation is higher in patients with allergic rhinitis, compared with pollen sensitisation. The sensitisation to house dust mites is similar in both forms of allergic rhinitis. The prevalence of outdoor allergens sensitisation was correlated with allergic rhinitis severity and TSS was higher in those patients. These observations were also mentioned in other clinical studies. We noticed that sensitisation to grass pollen (42.5% vs 53.7%) and

ambrosia (5% vs 20%) are presented in persistent forms of rhinitis compared to intermittent ones and this confirms the necessity and validity of ARIA new classification. Among outdoor allergens the sensitisation to grass pollen was the most frequent, but we observed an increased prevalence of ambrosia sensitisation especially in the north-western part of the country. Climatic changes and a longer pollen persistence could influence the allergic inflammation duration, and also its severity. Because the environment is continuously changing, it is necessary to know the prevalence of allergens sensitisation in every region.

The concomitant sensitisation to different allergens is more frequent in patients with moderate/severe allergic rhinitis and is positively correlated with disease severity ($p=0.002$). 41.6% of the patients presented sensitisation to both indoor and outdoor allergens. The patients with both type of sensitisation have a TTS significantly higher compared with monosensitized patients (7.07 vs 6.33, $p=0.000$). The presence of a sensitisation to more than one allergens increased the duration and quantity of allergens to which the patients were exposed, so could increase the symptoms persistence and severity. The sensitisation of different pollens could co-exist, observation mentioned in different studies. In this study we noticed no correlation between sensitisation to grass pollen and weeds and betulaceae, but also the coexistence of sensitisation to different weeds pollen (Artemisia and Ambrosia).

The sensitisation to aeroallergens represents a risk factor in the association between asthma and rhinitis. While sensitisation to indoor allergens is associated with asthma development ($R=0.203$, $p=0.000$), the pollen sensitisation is related only to allergic conjunctivitis ($R=0.165$, $p=0.000$). The sensitisation to house dust mites is significantly correlated with asthma association especially in pediatric population ($R=0.305$, $p=0.000$). While in cat dander sensitisation we noticed a correlation with asthma presence ($R=0.16$, $p=0.000$), this observation is not mentioned in case of dog sensitisation. Bronchial asthma is more frequent in monosensitized patients to cat compared with polysensitized ones (57.1% vs 48.7%).

2nd study – Inflammation markers in allergic rhinitis

In this study we evaluated the specific markers of allergic inflammation related to the presence of allergic rhinitis clinical symptoms, during continuous exposure to allergens.

82 patients with persistent allergic rhinitis were included in this study. The exclusion criteria were: acute infections of upper respiratory tract, usage of H1 antihistamines in the last month, usage of intranasal corticosteroids or antibiotics, nasal polyps. The clinical evaluation included: the duration of allergic rhinitis symptoms, the presence and severity of specific symptoms, total symptoms score.

In this study we also evaluated the impact of allergic rhinitis on patients' quality of life, using RQLQ quality of life questionnaire, before the patients were included in the study. This questionnaire measures the functional problems (social, emotional and physical problems) related to allergic rhinitis. The questionnaire is a valid and reproducible method to evaluate the patients with allergic rhinitis, tested both in adults and children. To evaluate allergic inflammatory process we determined the plasmatic levels of total IgE, using immunochemical

method with detection through electrochemical light (ECLIA), peripheral eosinophils through direct numbering, respectively IL-1 beta, IL-6, IL-8 and TNF- α using ELISA method.

Allergic rhinitis is a specific disease for young adults, the mean age is closely to the value observed in the 1st study. The duration of the symptoms is related to persistence and severity of the disease. 70.7% of the patients have moderate severe forms of rhinitis. TSS is significantly higher in these patients (8.48) compared to 1st study, which explains the higher prevalence of moderate severe allergic rhinitis.

TSS is an easy method to evaluate allergic rhinitis, realized by the doctor, used to classify the disease and for therapeutic indications. The disease perception by the patients is correlated with the clinical evaluation made by the doctor using TSS, because total score and each domain score from RQLQ questionnaire are significantly higher in patients with moderate severe allergic rhinitis. In this study there is a strong correlation between TSS and RQLQ score ($R=0.527$, $p=0.000$), patients with severe rhinitis have an impaired quality of life, influencing the main activities and work. Both TSS and RQLQ total score are higher in patients with outdoor sensitisation (pollen) and polysensitized patients (indoor and outdoor allergens).

In this study both plasmatic level of total IgE (239.57 UI/ml) and the percentage of peripheral eosinophils (5.22%) were increased in patients with allergic rhinitis. The proinflammatory cytokines plasmatic levels were not changed in patients with allergic rhinitis, except TNF- α who presented a higher mean value compared to healthy volunteers (2.08 vs 1.206 pg/ml, $p=0.000$). The other cytokines were in normal range, without significant differences to healthy volunteers. The plasmatic levels of proinflammatory cytokines are not correlated with rhinitis severity, even if IL-8 has a higher level in patients with moderate severe allergic rhinitis. Mean value of IL-8 is correlated with total IgE level ($R=0.221$, $p=0.046$), the key element of this association is the mast cell involved in IgE synthesis in nasal mucosa. The plasmatic levels of cytokines are correlated between them, both the cytokines involved in early (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) and late phase (IL-8).

3rd study – The evolution of allergic inflammation markers after H1 antihistamines treatment

In this study we evaluated the effect of H1 antihistamines on plasmatic levels of some allergic inflammation markers, in patients with persistent allergic rhinitis, during continuous exposure to allergens. At the same time we compared the effect of 2 H1 antihistamines from 2nd generation, Desloratadine and Levocetirizine on these markers.

79 patients with persistent allergic rhinitis were evaluated after 1 month of treatment with Levocetirizine 5 mg/day or Desloratadine 5 mg/day. We realized a clinical and biological evaluation, which included the same parameters used in the 2nd study.

After 4 weeks of treatment we observed a significant reduction of TSS in all patients (8.51 vs 1.97, $p=0.000$). We also noticed a reduction of nasal congestion, which is the best clinical marker of allergic inflammation. In this study there is no difference between these 2 H1 antihistamines regarding their effect in improvement of allergic rhinitis symptoms. Our results

reveal that both Desloratadine and Levocetirizine improve all allergic rhinitis symptoms, being active also on nasal congestion. Treatment for 1 month with H1 antihistamines decreases RQLQ total score, and thus improves the patients' quality of life. There is no difference between Levocetirizine and Desloratadine regarding RQLQ score reduction TSS and RQLQ score reduction under H1 antihistamines treatment in higher in patients mono or co-sensitized to pollen.

In vitro studies demonstrated that H1 antihistamines influence proinflammatory cytokines. In this study Desloratadine 5 mg/day and Levocetirizine 5 mg/day decrease plasmatic level of IL-1 β , IL-6 and TNF- α after 1 month of treatment. Regarding IL-8, only Levocetirizine decreases the plasmatic level of that, while Desloratadine has no significant effect on it. H1 antihistamines significantly decrease TNF- α level after 1 month of treatment, this reduction is significantly higher in patients with mild allergic rhinitis compared with moderate severe forms of disease.

IL-1 β and TNF- α reduction is higher in patients sensitized to outdoor allergens compared to other subgroups, but IL-6 and IL-8 reduction is higher in patients sensitized to indoor allergens. In all the cases we observed the smallest reduction of proinflammatory cytokines in patients with both sensitization to seasonal and perennial allergens, probably due to allergic inflammation persistence because of continuous exposure.

The reduction of allergic inflammation markers is clinically valid by decreasing of nasal congestion. In our study the decrease of IL-1 β and IL-6 is positively correlated with nasal congestion reduction, so the antiinflammatory effect of H1 antihistamines can be clinically observed. As for IL-8 and TNF- α there is no correlation with clinical markers. There is no correlation between the decrease of allergic inflammation markers and type of sensitisation.

All the allergic inflammation markers analyzed in this study were reduced after continuous H1 antihistamines treatment. There were positive correlations between them. We can say that H1 antihistamines have an antiinflammatory effect after continuous administration, because of the reduction of 4 specific markers of allergic inflammation.

Studiu 4 - Influența polimorfismelor genetice asupra rinitei alergice

4th study – The influence of genetic polymorphisms on allergic rhinitis.

We evaluated the genetic polymorphisms of IL-1 β , IL-6 and TNF- α proinflammatory cytokines in patients with allergic rhinitis, regarding the alleles frequency and their correlation with disease severity and response to treatment.

30 patients with allergic rhinitis were included in this study. Genotyping was performed using extracted DNA from peripheral blood leukocytes. We determined -511 polymorphism of IL-1 β gene, -308 polymorphism of TNF- α gene and -174 G/C polymorphism of IL-6 gene using PCR-RFLP technique.

The -511 allele C of IL-1 β gene is not so frequent in patients with allergic rhinitis, 33.3% of the patients were heterozygous and only 10% were homozygous. 308 G/A polymorphism of TNF- α gene was investigated especially in patients with bronchial asthma, there were few

studies regarding this polymorphism in allergic rhinitis. In our study the majority of the patients had wild genotype and allele A is present only in heterozygous patients, homozygous genotype was not present in our patients. 174 GG genotype of IL-6 gene, considered a promotor of Th2 mediated diseases, is present in 33.3% of the patients with allergic rhinitis, while heterozygous genotype in 40% .

There is no clear correlation between the mutant allele A of TNF- α -308 or allele C of -511 IL-1 β gene polymorfism and allergic rhinitis severity. The same observation were also mentioned in other studies. But the presence of -174 C allele of Il-6 gene is correlated with moderate severe allergic rhinitis, CC and CG genotypes were present in most of the cases included in this study. TSS is significantly higher in patients with CG and CC genotypes, compared with wild genotype patients, this confirms the observation that allele C is associated with severe forms of allergic rhinitis.

The presence of wild 174 allele G of IL-6 gene is correlated with indoor allergens sensitisation (R=0.427, p=0.019), while C allele is associated with pollen sensitisation (R=0.369, p=0.045). The IL-1 β -511T/C and TNF- α 308G/A polymorphisms are not correlated with a specific type of sensitisation. 511 GG genotype of IL-1 β gene is correlated with asthma associated to allergic rhinitis. Conjunctivitis associated to allergic rhinitis are present in patients with CC genotype of 174 IL-6 gene polymorphism. Homozygous and heterozygous genotypes for all 3 investigated genes are frequently present in patients treated with combined therapy (H1 antihistamines and ICS), but the differences are not statistically significant, probably because of a small number of patients.

General conclusions

1. Allergic rhinitis is an atopic disease of young adult from the urban environment.
2. In allergic rhinitis the moderate severe forms of the disease are the most frequent .
3. Patients with allergic rhinitis are frequently polysensitized or sensitized to indoor allergens, especially house dust mites.
4. A 3rd of the patients with allergic rhinitis have associated atopic manifestations, especially bronchial asthma and allergic conjunctivitis.
5. The severe forms of allergic rhinitis increase the risk for asthma association and are more frequent in polysensitized patients.
6. In moderate severe allergic rhinitis the patients' quality of life is affected.
7. In persistent moderate severe allergic rhinitis there is a degree of systemic inflammation, shown by the increased level of plasmatic TNF- α .
8. The level of systemic inflammation has no influence on symptoms severity or type of sensitisation in patients with allergic rhinitis.
9. H1 antihistamines significantly reduce allergic rhinitis symptoms and improve patients' quality of life.

10. H1 antihistamines, desloratadine and Levocetirizine, as a prolonged treatment decrease systemic inflammation.
11. Levocetirizine as a stronger antiinflammatory effect on cytokines compared with Desloratadine.
12. Prolonged treatment with H1 antihistamines could have benefic effects, decreasing the risk of rhinitis progression to asthma.
13. -174G/C IL-6 gene polymorphism is correlated with severe forms of allergic rhinitis and polysensitisation.
14. IL-1 β -511T/C polymorphism in patients with allergic rhinitis is associated with asthma.
15. It is necessary to extend the study and to include more patients to confirm the obtained results.



**Curriculum vitae
Europass**

First Name/Surname **Bocsan Ioana Corina**
Address Al. Vlahuta Str, Lama C Bl, Ap. 55, 400310, Cluj Napoca, Romania
Phone 00.40.0264.595629 Mobile: 00.40.740-064047
Fax 00.40. 0264.595629
E-mail(uri) bocsan.corina@umfcluj.ro, corinaboc@yahoo.com
Nationality Romanian
Date of Birth 17.06.1975
Sex female

Present appointment University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania
Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology
Junior lecturer

Professional experience

Period 2005-date
Appointment Junior lecturer
Main responsibilities Education, teaching, scientific research
Name and address of the institution University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca

Professional experience

Period 2007-date
2005-date
Appointment ~~Specialist~~ Allergology
Main responsibilities Education, teaching, scientific research
Diagnose and specific treatment
Name and address of the institution University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca
Almedo SRL

Education

Period 2002-2006
Qualification Specialist in Allergology and Clinical Immunology
Professional competence Basic and Clinical Immunology, Allergology
Name of the institution 3rd Internal Medicine Hospital, Cluj Napoca

Period ~~2007-2009~~

Qualification	assistant in training in Clinical Pharmacology Master in Clinical Pharmacology
Professional competence	Basic and Clinical Pharmacology teaching, basic pharmacology, experimental research
Name of the institution	University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology
Period	2001-2003
Qualification	Master degree
Professional competence	Master in Clinical Pharmacology
Name of institution	University of Medicine and Pharmacy, Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology

Skills

Language	Romanian				
Foreign language	English, French				
	Understanding		Speaking		Written
<i>European Level (*)</i>	Listening	Reading	Conversation		Exprimare scrisă
English	B2	B2	B2	B2	B2
French	A2	A2	A2	A2	A2
Social Abilities	- Communication skills Team work				
Organizing abilities	Organizer skills				
Computer skills	Good level - Word, PowerPoint, Excel, SPSS				
Drive license	Level B				

Other infomations

Professional membership

- Romanian Medical Council – Full registration as a Medical Practitioner
- EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) - full member (06125)
- WAO member
- ERS member
- Romanian Society of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology
- Romanian Society of Allergy and Clinical Immunology

Other data regarding my specialisation

Academic visitor Imperial College London – 3 month EAACI fellowship – July-September 2011

Projects

PN II - Farmacyc - Pharmacogenomic implications of genes CYP2C9, CYP2C19 and MDR1 polymorphisms in antiepileptic drugs therapeutic efficacy evaluation in idiopathic epilepsy- 2007-2010

PN II ERIC - Ascertaining the mechanism of fine-tuning of the immune response in the human tumoral and inflammatory pathology in order to find innovative therapies - 2008-date

PN II - Trombogen Pharmacogenomic impact of the determination of VKORC1 and CYP2C9 genes over the efficacy, safety and costs of the anticoagulant treatment 2008-2011

CNCSIS Idei – nr.1148 – Efficacy and safety of levosimendan in cardiac surgery 2008-2011

ISI

1. Buzoianu AD, Trifa AP Popp RA, Militaru MS, Militaru FC, Bocşan IC, Farcaş FM, Pop IV. Screening for CYP2C19*2, *3 and *4 gene variants in a Romanian population study group. *Farmacia*, 2010;56:806-817.
2. D. Matei, R. Dadu, R. Prundus, I. Danci, L. Ciobanu, T. Mocan, C. Bocşan, R. Zaharie, A. Serban, M. Tantau, C. Iancu, I. Alexandru, N. Al-Hajjar, V. Andreica. Alkaline Reflux Esophagitis in Patients with Total Gastrectomy and Roux en Y Esojejunostomy. *JGLD*, 2010;19:247-252.
3. Buzoianu AD, Gosa D, Bocşan CI, Militaru CF. The analgezie effects of trazodone chronic administration. The proceedings of the 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Amsterdam, Monduzzi Ed. Int Division, 2007: 47-52.
4. Popov TA, Dumitraşcu D, Bachvarova A, Bocşan C, Dimitrov V, Church MK. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflamm Res*. 2006; 55: 241-244.
5. Buzoianu AD, Trifa AP, Popp RA, Militaru C, Bocşan IC, Pop IV. Analysis of the CYP2C19*2 and *3 gene variants in a Romanian population. Proceedings of the 9th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics – EACPT Edinburgh, 2009:47-55.
6. Bocşan IC, Buzoianu AD, Militaru FC, Major Z. The influence of lamotrigine on rats behaviour. The proceedings of 9th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Edinburgh, Monduzzi Ed. Int Division, 2009: 39-45.

BDI

1. Bocşan Corina, Cristea Victor. The antiinflammatory effect of H1 antihistamines in allergic rhinitis. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2011;1:5-9.
2. Buzoianu A, Bocşan IC, Maier C, Trifa AP, Popp RA, Perju Dumbrava L, Sabin O, Militaru FC, Brusturean E, Major ZZ, Popescu C. Geno type - phenotype correlations between the alleles of the MDR1 C3435T polymorphism and pharmaco kinetic parameters in Romanian epileptic patients. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2011;1:40-44.
3. Militaru FC, Bocşan IC, Buzoianu AD. The influence of polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 genes on the efficacy and safety of oral anticoagulant treatment. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2010;4:251-255
4. Major ZZ , Buzoianu AD, Perju-Dumbravă L, Mărginean I, Bocşan IC, Major KA. QEEG: relative power findings in Epilepsy . *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2010;4:269-273.
5. Bocşan IC, Major ZZs, Maier C, Pop R, Iuga C, Trifa A, Militaru Florentina FC and Buzoianu AD. Study of the phenotypic variation expression in the metabolizing status of romanian epileptic patients. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2010;3:224-228.
6. Buzoianu AD, Bocşan CI, Militaru FC. Pharmacogenomics impact on drugs toxicity. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2010:91-95.
7. Bujor IA, Bocşan IC, Deleanu D, Cristea V. Exhaled NO and Risk for Asthma in Patients with Allergic Rhinitis. *Physiology* 2010;4:32-35
8. Anca Dana Buzoianu, Octavia Sabin, Corina Ioana Bocşan, Claudia Militaru. MDR1 gene polymorphism and refractory epilepsy. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2009;4:392-398.
9. Şandor VI, Volda M, Bocşan Corina, Şandor Cosmina, Meszaros Ildiko, Major ZZ, Krausz LT. Comparative effects of keto-phenylbutazone and streptokinase on UV-induced skin inflammation in guinea pig. *Timişoara Medical Journal* 2006; 56: 280-283.

10. Bocșan Ioana Corina, Gavriș Anca Daniela, Buzoianu Anca Dana, Șandor VI. Influence of the potassium channel openers on the barium chloride induced cardiac arrhythmias. *Timișoara Medical Journal* 2006;56: 158-161.
11. Anca Buzoianu, Corina Bocșan, Daniela Negucioiu. The nimodipine's effect in acute administration in analgesic tests. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2006;1:69-71.
12. Dumitrașcu DL, Bocșan Ioana Corina, Krausz LT, Șandor VI. *Helicobacter pylori and lysozyme: a story of alliances and agressions in the stomach. În "News in antiinfective therapy", Ed. M. Nechifor, Casa cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2005: 102-106.*
13. Bocșan Corina, Dumitrascu Diana. *Latex allergy, in „Perspective în bolile alergice”. Medical University Press, Cluj-Napoca, 2004.*
14. Pasca Dana, Pascu O, Dumitra D, Andreica V, Bocșan Corina, Iobagiu S, Mocanu Teodora, *Natural evolution of histological changes in chronic viral hepatitis. Cluj Medical Journal, 2004; 3:503-510.*
15. Buzoianu Anca, Goșa Dana, Gavriș Anca, Șandor VI, Militaru Claudia, Bocșan Corina. The effect of diltiazem in acute administration on analgesic tests. *Craiova Medicală*, 2004;6:419-423.

Other papers

1. Buzoianu AD, Militaru CF, Bocșan Cl, Zoltan MZ. Antidepressants in the treatment of pain. In: *Neurosciences: clinical application of recent knowledge* (Eds. Dumitrașcu DL, Hoțoleanu C). Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca. 2008; 148-157.
2. Buzoianu AD, Bocșan Corina. Basic and clinical pharmacology of motility promoting agents. In: *Current Topics in Neurogastroenterology* (ed. Dumitrașcu DL) pp. 218-235. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2007.
3. Șandor CT, Cristea V, Bocșan Corina, Luca CC, Șandor VI. *Streptokinase's use in inflammatory diseases. In Algeziologie și Farmacoterapie (Ed. Mungiu OC) Ed. Gr.T Popa, Iași. 2006: 228-233*
4. Corina Bocșan, Anca Daniela Gavriș, Anca Dana Buzoianu, CC Luca, VI. Șandor. *Efectul cromoglicatului disodic în inflamația subacută la șobolani. În: Lucrările Congresului – Al VI-lea Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică (cu participare internațională), Editura Medicală Universitară, Cluj-Napoca, 8-11 iunie, pp 306-312, 7 pg; 2005.*
5. Anca Dana Buzoianu, Ioana Micluția, Dana Goșa, Corina Bocșan. *Efectul trazodonei în administrare acută asupra testelor de analgezie. În: Lucrările congresului–Al VI-lea Congres Naional de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică (cu participare internațională), Editura Medicală Universitară, Cluj-Napoca, 8-11 iunie, pp 435-439, 5 pg; 2005.*

Awards

1. Jeana Rodica Radu Award – poster session – Bocșan IC, Bujor IA, Bărbîntă CM. Allergic rhinitis to ambrosia pollen - Al II lea Congres al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică – 2011.
2. Prof. Dr. Emanoil Manolescu Award of Romanian Society of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology for the paper: Bocșan Ioana Corina, Buzoianu Anca Dana, Boca Andreea Nicoleta. „The effect of levetiracetam in acute experimental pain” – 2010.
3. 1st prize – Poster session – University of Medicine and Pharmacy days 2009 - Bocșan IC, Buzoianu AD, Militaru FC, Major Z. „Influența lamotriginei asupra comportamentului spontan al șobolanilor” – 2009.
4. Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology Award 2006 - Bocșan IC, et al. “ Predictive value of serum total IgE in atopic disease severity in children”.

