

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL
MEDICINĂ**



**METODE DE LABORATOR ÎN DIAGNOSTICUL, MONITORIZAREA ȘI
PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE CU TRANSMITERE MATERNO-FETALĂ**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

**Manolescu Loredana Sabina Cornelia, conf. univ. dr.
Universitatea de Medicină și Farmacie „CAROL DAVILA”
2022**

METODE DE LABORATOR ÎN DIAGNOSTICUL, MONITORIZAREA ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE CU TRANSMITERE MATERNO-FETALĂ

REZUMAT TEZĂ ABILITARE

Bolile infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie virală, bacteriană, parazitară reprezintă un domeniu medical sensibil, cu implicații diverse, atât pe plan științific cât și pe plan social și economic având în vedere că pot influența sănătatea și bunăstarea generațiilor viitoare. Starea de sănătate a viitoarei mame se reflectă asupra viitorului copil și implicit asupra generațiilor ce vor veni. Deși cadrele medicale recomandă testarea, diagnosticarea, monitorizarea și tratamentul bolilor infecțioase cu transmitere materno-fetală încă dinainte de concepție, de cele mai multe ori, din varii motive, se ajunge ca acest lucru să nu fie făcut la timp.

Astfel, dacă aceste afecțiuni ajung să fie suspectate la femeia deja gravidă vor implica pentru diagnosticare, monitorizare și tratament numeroși specialiști din domenii variate: și aici nu ne referim doar la domeniul ginecologie și neonatologie, ci ne referim și la alte domenii precum bacteriologie, virusologie, parazitologie, boli infecțioase, medicină de laborator, domenii în care specialiștii trebuie să conlucreze pentru bunăstarea femeii gravide și a viitorului copil. De cele mai multe ori profilaxia poate fi soluția pentru un final fericit.

Pornind practic de la detaliile pe care le-am amintit anterior, mi-am axat activitatea de cercetare pe studiul metodelor de diagnostic, pe monitorizarea și metodele de profilaxie pe care le putem utiliza pentru a preveni, diagnostica, monitoriza și trata bolile infecțioase de etiologie virală, bacteriană și parazitară cu transmitere materno-fetală în diverse momente ale sarcinii utilizând modele existente, unele metode fiind deja consacrate în testarea, diagnosticarea și monitorizarea acestor afecțiuni, în timp ce altele au fost mult mai puțin utilizate în acest domeniu extrem de important. Concret, am împărțit această teză de abilitare intitulată ”*Metode De Laborator În Diagnosticul, Monitorizarea Și Profilaxia Bolilor Infecțioase Cu Transmitere Materno-Fetală*” în 4 capitole/secțiuni. Primul capitol cuprinde *Activitatea științifică/Realizări științifice*, al doilea se referă la *Activitatea academică/Realizări academice*, al treilea la *Activitatea profesională/Realizări profesionale*, și ultimul, al patrulea, se referă la *Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei academice*.

Capitolul 1, care se referă la activitatea științifică și realizările științifice, a fost structurat în 4 părți/sub-capitole distincte, mai exact 3 segmente diferite axate pe 3 teme ale etiologiei bolilor infecțioase cu transmitere materno-fetală având în vedere metodele de

diagnostic, monitorizarea, tratamentul dar și o temă despre profilaxia acestora, după cum urmează:

- *Boli infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie virală*
- *Boli infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie bacteriană*
- *Boli infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie parazitara*
- *Profilaxie primară prin vaccinare la gravidă*

Toate aceste afecțiuni sunt cunoscute și încadrate în acronimul TORCH, acronim în care fiecare literă are o semnificație precisă: T = *Toxoplasma gondii*; O = others, și aici se adauga pe măsura ce sunt descoperite microorganisme de orice etiologie; R = rubella (virusul rubeolos); C = CMV (virusul citomegalic); H = herpes (virusurile herpes simplex 1 și 2).

Voi vorbi despre temele de cercetare dezvoltate/studiile realizate; - proiecte de cercetare; - rezultatele activității științifice și de cercetare (cărți și capitole în cărți, articole publicate în reviste cotate ISI sau indexate BDI, rezumate publicate în reviste ISI, în volume cu ISBN sau ISSN, elemente de recunoaștere a activității științifice și de cercetare: citări în reviste cotate ISI sau indexate BDI, apartenența la structuri profesional-științifice, recenzii de articole pentru reviste cotate ISI sau indexate BDI, premii obținute, membru în colective editoriale și în comitete de organizare a unor manifestări științifice)

În sub-capitolul intitulat *Boli infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie virală* au fost abordate bolile virale care se pot transmite materno-fetal, boli de la care a pornit interesul meu spre acest domeniu. Totul a început încă din facultate, din anul doi, anul în care l-am cunoscut pe domnul profesor Ludovic Păun, un avangardist în domeniul infecției HIV/SIDA, un medic care a realizat prezența unui nou virus infecțios în România, virusul HIV, încă din anul 1985, cand țara noastră era sub regim comunist. După terminarea facultății am studiat și făcut parte alături de domnul profesor Costin Cernescu și doamna profesor Simona Ruță din echipa care a caracterizat prevalența subtipului F1 al HIV în țara noastră, un subtip mai rar care se regăsește în Angola și care a creat o populație de supraviețuitori HIV de lungă durată (Manolescu LSC, 2000; Ruță SM, Manolescu LSC, 2000; Diaconu CC, Manolescu LSC, 2002; Ruță SM, Manolescu LSC, 2003, Mătușa RF, Manolescu LSC, 2004; Ruță SM, Manolescu LSC, 2006; Manolescu LSC, 2012/2013 etc.). Au urmat studii de genotipare și studii ale rezistenței terapiei antiretrovirale (Ruță SM, Manolescu LSC, 2000; Manolescu LSC, 2003/2011; Tenereanca A, Manolescu LSC, 2013; Manolescu LSC, 2014) și de profilaxie a transmiterii materno-fetale. Un interes deosebit l-am acordat în anii 2000-2004 unei încercări de eficientizare a monitorizării terapiei antiretrovirale din infecția HIV prin înlocuirea testelor

RT-PCR cu teste de detectie ale Ag p24, proteina capsidă a virusului HIV (Ruță SM, Manolescu LSC, 2002; Manolescu LSC, 2003).

În paralel am studiat și alte virusuri cu transmitere materno-fetală: *virusurile hepatitice*, (VHB/ VHC: Ruță SM, Manolescu LSC, 2003; Marinescu P, Manolescu LSC, 2012; Sultana C, Manolescu LSC, 2007/2008/2010; Manolescu LSC, 2007; Vagu C, Manolescu LSC, 2010; Opreșan G, Manolescu LSC, 2010; Romina MS, Manolescu LSC, 2018; Radu MC, Manolescu LSC, 2020), *virusurile herpetice*, (VVZ; HSV1/2;CMV: Manolescu LSC, 2005/2006; Ruță SM, Manolescu LSC, 2006; Manolescu LSC, 2017), *HPV*, (Manolescu LSC, 2006/2008/2017/2018/2021; Clătici V, Manolescu LSC, 2006; Radu MC, Manolescu LSC, 2020; Toader OD, Manolescu LSC, 2020; Similea L, Manolescu LSC, 2020; Tâmpa M, Manolescu LSC, 2020).

În timpul prezentei pandemii de COVID-19 am studiat efectul *virusului SARS-CoV-2* asupra sarcinii și fătului încă de la început (Radu MC, Manolescu LSC, 2021; Niță A, Manolescu LSC, 2021; Manolescu LSC, 2022).

Deasemenea am digitalizat toate informațiile prin dezvoltarea unui site web și a unei aplicații pentru telefoanele mobile.

În al doilea sub-capitol intitulat *Boli infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie bacteriană*, am studiat transmiterea materno-fetală a bolilor de etiologie bacteriană cum ar fi *chlamidioza* (Dragodan AV, Manolescu LSC, 2012), infecțiile cu *Mycoplasma spp.* (Dragodan AV, Manolescu LSC, 2012), infecțiile cu *Streptococcus agalactiae* (Radu MC, Manolescu LSC, 2020; Preda M, Manolescu LSC, 2020) și sifilisul (Manolescu LSC, 2017/2019).

Al treilea sub-capitol cu implicații majore în activitatea mea de cercetare, *Boli infecțioase cu transmitere materno-fetală de etiologie parazitară*, se axează pe studiul toxoplasmozei și al agentului etiologic *Toxoplasma gondii*, un parazit care reprezintă practic prima literă din acronimul TORCH. Am participat la realizarea unui studiu cu privire la cunoștințele și atitudinile femeilor însărcinate din România despre toxoplasmoză și am evaluat factorii de risc la care sunt supuse acestea (Popa GL, Manolescu LSC, 2017; Pintilie AR, Manolescu LSC, 2018).

Un interes deosebit l-am acordat profilaxiei prin vaccinare, sub-capitolul 4, *Profilaxie primară prin vaccinare la gravidă*, studiind odată cu apariția unor noi vaccinuri posibilitatea și utilitatea administrării lor la gravidă pentru a preveni transmiterea materno-fetală a infecțiilor de etiologie virală (Manolescu LSC, 2017/2018/2020/2021/2022; Niță AF, Manolescu LSC, 2019).

Capitolul al doilea din teza de abilitare se referă cu precădere la evoluția carierei mele academice/realizări academice. Iar când discutăm despre evoluție academică, mă refer la parcurgerea tuturor gradelor didactice, de la stadiul de preparator universitar, până în prezent, când ocup postul de conferențiar universitar, în cadrul Programului de Licență Asistență Medicală Generală, Tehnică Dentară și Balneo-Fizio-Kineto-Terapie, Facultatea de Moașe și Asistență Medicală, U.M.F. „Carol Davila” din București.

În cadrul acestei secțiuni voi prezenta parcursul academic și responsabilitățile didactice principale; - materiale didactice elaborate; - îndrumarea studenților la lucrările de licență și la sesiunile de comunicări științifice studențești; - participarea la examene de admitere, licență, promovare; - activități administrative și manageriale (funcții de conducere, activitatea în cadrul unor consilii și comisii în interesul învățământului).

În capitolul 3 voi prezenta cariera profesională, evoluția mea pe linie medicală, de la terminarea Facultății de Medicina Generală, cu licență în cadrul U.M.F. „Carol Davila” din București, în anul 1998, până în prezent, când îmi desfășor activitatea de medic primar în cadrul IVN „Stefan S. Nicolau” din București. În această secțiune voi descrie stagiile și cursurile de formare profesională, grade profesionale, atestate obținute; - participarea în comisii de examen de medic/farmacist specialist/primar; - elemente de recunoaștere a activității profesionale.

În ceea ce privește direcțiile principale de dezvoltare ale viitoarei mele activități științifice, acestea sunt prezentate în capitolul 4, *Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei academice*. Planurile mele vor fi orientate cu precădere, tot spre studiul virusologiei, bacteriologiei și parazitologiei, dar și al imunității și vaccinurilor.

Intenționez să continui nu doar dezvoltarea metodelor de testare, diagnostic și monitorizare a bolilor infecțioase cu transmitere materno-fetală dar și metodelor de prevenție ale acestor afecțiuni.

Un alt domeniu pe care voi încerca să îl abordez mult mai în profunzime, este reprezentat și de problema îmbolnăvirilor atât în practica clinică cât și de laborator, îmbolnăviri catalogate sau nu drept îmbolnăviri cu caracter profesional.

LABORATORY METHODS IN THE DIAGNOSIS, MONITORING AND PROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES WITH MATERNAL-FETAL TRANSMISSION

HABILITATION THESIS SUMMARY

Infectious diseases with maternal-fetal transmission of viral, bacterial, parasitic etiology represent a sensitive medical field, with various implications, both scientifically, socially and economically, with various implications considering that they can influence the health and well-being of future generations. The health status of the future mother reflects on the future child and implicitly on the generations to come. Although medical professionals recommend testing, diagnosis, monitoring and treatment of infectious diseases with maternal-fetal transmission even before conception, most of the time, for various reasons, it ends up that this is not done in time.

Thus, if these conditions end up being suspected in the already pregnant woman, they will involve numerous specialists from various fields for diagnosis, monitoring and treatment: and here we are not only referring to the field of gynecology and neonatology, but also to other fields such as bacteriology, virology, parasitology, infectious diseases, laboratory medicine, fields in which specialists must work together for the well-being of the pregnant woman and the future child. Most of the time, prophylaxis can be the solution for a happy ending.

Practically starting from the details I mentioned previously, I focused my activity on research on the study of diagnostic methods, monitoring and prophylaxis methods that we can use to prevent, diagnose, monitor and treat infectious diseases of viral, bacterial and parasitic etiology with maternal-fetal transmission in various moments of pregnancy using existing models, some methods being already established in the testing, diagnosis and monitoring of these conditions, while others have been much less used in this extremely important field. Specifically, I have divided this habilitation thesis entitled Laboratory Methods in the Diagnosis, Monitoring and Prophylaxis of Infectious Diseases with Maternal-Fetal Transmission into 4 chapters, a section that includes the Scientific Activity/Scientific Achievements (Chapter 1), a section that refers to the Activity academic/Academic Achievements (Chapter 2), a section that refers to Professional Activity/Professional Achievements (Chapter 3) and a section that refers to Academic Career Development and Development Plans (Chapter 4).

Chapter 1, which refers to scientific activity and scientific achievements, was structured in 3 distinct parts, more precisely 3 different segments focused on 3 themes regarding the

etiology of infectious diseases with maternal-fetal transmission considering the methods of diagnosis, monitoring, treatment and their prophylaxis, as follows:

- Infectious diseases with maternal-fetal transmission of viral etiology
- Infectious diseases with maternal-fetal transmission of bacterial etiology
- Infectious diseases with maternal-fetal transmission of parasitic etiology
- Primary prophylaxis through vaccination in pregnant women

All these conditions are known and included in the acronym TORCH, an acronym in which each letter has a precise meaning: T = *Toxoplasma gondii*; O = others, and here are constantly added when discovered microorganisms of any etiology; R = rubella (rubella virus); C = CMV (cytomegalic virus); H = herpes (herpes simplex viruses 1 and 2).

I will refer at the research themes developed/studies carried out; - research projects; - the results of scientific and research activity (books and chapters in books, articles published in ISI-listed or BDI-indexed journals, summaries published in ISI journals, in volumes with ISBN or ISSN, elements of recognition of scientific and research activity: citations in journals ISI-listed or BDI-indexed, membership of professional-scientific structures, article reviews for ISI-listed or BDI-indexed journals, awards received, member of editorial boards and organizing committees of scientific events)

In the subchapter entitled Infectious diseases with maternal-fetal transmission of viral etiology, viral diseases that can be transmitted from mother to fetus were discussed, diseases that started my interest in this field. It all started in college, in my second year, the year I met Professor Ludovic Păun, an initiator in the Romanian field of HIV/AIDS infection, a doctor who realized the presence of a new infectious virus in Romania, HIV, since 1985, when our country was under the communist regime. After finishing the faculty, I studied and was part of the team that characterized the prevalence of the F1 subtype of HIV in our country, a rarer subtype that is found in Angola and that created a population of HIV long term survivors, together with Professor Costin Cernescu and Professor Simona Ruță (Manolescu LSC, 2000; Ruță SM, Manolescu LSC, 2000; Diaconu CC, Manolescu LSC, 2002; Ruță SM, Manolescu LSC, 2003, Mătușa RF, Manolescu LSC, 2004; Ruță SM, Manolescu LSC, 2006; Manolescu LSC, 2012/2013 etc.). Genotyping studies and antiretroviral therapy resistance studies (Ruță SM, Manolescu LSC, 2000; Manolescu LSC, 2003/2011; Tenereanca A, Manolescu LSC, 2013; Manolescu LSC, 2014) and prophylaxis of maternal-fetal transmission followed. We paid particular attention in the years 2000-2004 to an attempt to improve the efficiency of antiretroviral therapy monitoring in HIV infection by replacing RT-PCR tests with detection

tests of Ag p24, the capsid protein of the HIV (Ruță SM, Manolescu LSC, 2002 ; Manolescu LSC, 2003).

In parallel, we also studied other viruses with maternal-fetal transmission: hepatitis viruses, (HBV/HCV: Ruță SM, Manolescu LSC, 2003; Marinescu P, Manolescu LSC, 2012; Sultana C, Manolescu LSC, 2007/2008/2010; Manolescu LSC, 2007; Vagu C, Manolescu LSC, 2010; Oprișan G, Manolescu LSC, 2010; Romina MS, Manolescu LSC, 2018; Radu MC, Manolescu LSC, 2020), herpes viruses, (VVZ; HSV1/2; CMV: Manolescu LSC, 2005/2006; Ruță SM, Manolescu LSC, 2006; Manolescu LSC, 2017), HPV, (Manolescu LSC, 2006/2008/2017/2018/2021; Clătici V, Manolescu LSC, 2006; Radu MC, Manolescu LSC, 2020; Toader OD, Manolescu LSC, 2020; Similea L, Manolescu LSC, 2020; Tâmpa M, Manolescu LSC, 2020).

During the current COVID-19 pandemic, we studied the effect of the SARS-CoV-2 virus on pregnancy and the fetus from the very beginning (Radu MC, Manolescu LSC, 2021; Niță A, Manolescu LSC, 2021; Manolescu LSC, 2022).

We also digitized all the information by developing a website and an application for mobile phones.

In the second subchapter entitled Infectious diseases with maternal-fetal transmission of bacterial etiology, we studied the maternal-fetal transmission of diseases of bacterial etiology such as *chlamydia* (Dragodan AV, Manolescu LSC, 2012), infections with *Mycoplasma spp.* (Dragodan AV, Manolescu LSC, 2012), *Streptococcus agalactiae* infections (Radu MC, Manolescu LSC, 2020; Preda M, Manolescu LSC, 2020) and syphilis (Manolescu LSC, 2017/2019).

The third subchapter with major implications in my research activity, Infectious diseases with maternal-fetal transmission of parasitic etiology, focuses on the study of toxoplasmosis and the etiological agent *Toxoplasma gondii*, a parasite that practically represents the first letter of the acronym TORCH. We conducted a study on the knowledge and attitudes of pregnant women in Romania about toxoplasmosis and evaluated the risk factors to which they are subject (Popa GL, Manolescu LSC, 2017; Pintilie AR, Manolescu LSC, 2018).

We paid special attention to vaccination prophylaxis, subchapter 4, Primary prophylaxis through vaccination in pregnant women, studying along with the appearance of new vaccines, the possibility and usefulness of their administration to pregnant women to prevent maternal-fetal transmission of viral infections (Manolescu LSC, 2017/2018/2020/2021/2022 ; Niță AF, Manolescu LSC, 2019).

The second chapter of the habilitation thesis mainly refers to both career development and my academic/academic achievements. And when we discuss academic evolution, I refer to the completion of all didactic degrees, from the university preparatory stage, up to present, when I hold the position of associate university professor, within the Program of General Medical Assistance, Dental Technique and Balneo-Physio-Kineto-Therapy, Faculty of Midwifery and Medical Assistance, U.M.F. "Carol Davila" from Bucharest. In this part I will present the academic course and the main didactic responsibilities; - didactic materials developed; - guiding the students to the undergraduate theses and to the student scientific communication sessions; - participation in admission, license, promotion exams; - administrative and managerial activities (management functions, activity within councils and commissions in the interest of education).

In chapter 3, I will present my professional career, my evolution in the medical field, since graduating from the Faculty of General Medicine, with a license at U.M.F. "Carol Davila" from Bucharest, in the year 1998, until now, when I am working as a primary care physician in the IVN "Stefan S. Nicolau" from Bucharest. In this section I will describe the internships and professional training courses, professional degrees, certificates obtained; - participation in doctor/pharmacist specialist/primary examination commissions; - elements of recognition of professional activity.

Regarding the main directions of development of my future scientific activity, they are presented in chapter 4, Plans for the evolution and development of the academic career. My plans will mainly be oriented towards the study of virology, bacteriology and parasitology, but also immunity and vaccines.

I intend to continue not only the development of methods of testing, diagnosis and monitoring of infectious diseases with maternal-fetal transmission, but also methods of prevention of these conditions.

Another area that I will try to approach in much more depth is also represented by the problem of illnesses both in clinical and laboratory practice, illnesses categorized or not as occupational illnesses.