

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” — BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
Domeniul: FARMACIE

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

*privind activitatea de cercetare doctorală și
elaborarea tezei de doctorat cu titlul:*

**„IgA: NOI PERSPECTIVE DE DIAGNOSTIC
ÎN PATOLOGHIILE ASOCIATE POPULAȚIEI PEDIATRICE”**

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. MOROȘAN ELENA

Student-doctorand:
OPRIȚESCU SÎNZIANA

BUCUREȘTI · 2026

I. ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

I.1. Activitatea didactică universitară

În calitate de asistent universitar la Disciplina Laborator clinic – Igiena alimentului, Departamentul II – Științe de Specialitate, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București (din martie 2022 până în prezent), am desfășurat activități didactice și de cercetare orientate spre formarea studenților în domenii cheie ale farmaciei clinice și ale igienei alimentului. Activitatea didactică s-a concentrat pe coordonarea lucrărilor practice, elaborarea materialelor didactice și supervizarea proiectelor studențești, în paralel cu derularea programului de cercetare doctorală.

Implicarea în activitatea de cercetare a contribuit semnificativ la dezvoltarea competențelor în analiza datelor clinice, detectarea semnalelor de siguranță, redactarea științifică și interpretarea critică a literaturii de specialitate, competențe consolidate prin publicarea unor studii peer-reviewed în domeniul imunologiei și farmacologiei pediatrice.

II.2. Activitatea clinică și de farmacovigilență

Rezident la Spitalul Universitar de Urgență București (SUUB) — 2020 – 2023. Pe parcursul rezidențiatului în Farmacie Clinică, am desfășurat activități clinice complexe, incluzând:

- ▶ Evaluarea clinică a pacienților, monitorizarea parametrilor biologici și documentarea cazurilor;
- ▶ Susținerea procesului de evaluare și raportare a evenimentelor adverse, în colaborare cu echipa medicală pentru asigurarea siguranței pacientului;
- ▶ Aplicarea cunoștințelor de farmacologie clinică pentru evaluarea semnalelor de siguranță legate de medicație în practica clinică;
- ▶ Participarea la analiza profilurilor terapeutice individualizate, în special pentru pacienți cu patologii imunologice complexe.

II. TEMA TEZEI DE DOCTORAT ȘI MOTIVAȚIA CERCETĂRII

II.1. Tema cercetării doctorale

Lucrarea de doctorat intitulată „*IgA: Noi perspective de diagnostic în patologiile asociate populației pediatrice*” explorează rolul imunoglobulinei A (IgA) și al imunoglobulinei E (IgE), precum și al subclaselor IgA1 și IgA2, în patogeniza purperei Henoch–Schönlein (HSP) și în relație cu infecțiile recurente la pacienții pediatrici. Cercetarea integrează patru studii clinice originale, desfășurate pe o perioadă cumulată de peste șapte ani, care abordează din perspective complementare interrelația dintre răspunsul imun mediat de IgA, hiper-IgE și factorii infecțioși la copil.

II.2. Motivația alegerii temei

Vasculita IgA (HSP/IgAV) reprezintă cea mai frecventă vasculită sistemică la copii, cu o incidență de 3–27 cazuri/100.000 copii pe an. Deși descrisă încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea, mecanismele patogenice rămân insuficient elucidate, iar diagnosticul precoce și diferențial — în special la pacienții cu manifestări atipice sau cu infecții asociate — constituie o provocare majoră în practica pediatrică curentă.

Motivația principală a cercetării doctorale a fost reprezentată de necesitatea identificării unor biomarkeri imunologici specifici, capabili să sprijine deciziile de diagnostic, prognostic și management terapeutic la copilul cu HSP, în special în contextul comorbidităților infecțioase și al fenotipurilor atopice non-alergice (hiper-IgE). În literatura de specialitate națională și internațională există un deficit semnificativ de date privind subclasele IgA1 și IgA2 la pacienții pediatrici români, iar caracterizarea profilului imunologic complet (IgA, IgE, IgG, IgM, p-ANCA, vitamina D, markeri inflamatori) constituie o direcție cu potențial novator.

II.3. Justificarea temei și caracterul de noutate

Caracterul de noutate al lucrării rezidă în mai multe aspecte:

- ▶ **Abordarea integrată a patru studii clinice, retrospective și prospective**, care permite o caracterizare longitudinală și transversală a profilului imunologic la copilul cu HSP — singurele studii de acest tip desfășurate într-un centru pediatric român (Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”).

- ▶ **Determinarea sistematică a subclaselor IgA1 și IgA2** prin tehnica ELISA, identificând inversarea raportului fiziologic IgA1/IgA2 ca posibil biomarker diagnostic — observație originală cu implicații patogenice și clinice semnificative.
- ▶ **Validarea statistică a IgA2 ca biomarker diagnostic superior** (AUC = 0,985, sensibilitate = 97,1%, specificitate = 100%), depășind performanța diagnostică a IgA total, IgA1, IgG și IgM.
- ▶ **Documentarea decuplării IgE de panelul alergenilor** la copilul cu infecții recurente, susținând ipoteza unor erori imune înnăscute cu fenotip atopic (sindromul hiper-IgE / HIES).
- ▶ **Propunerea unui mecanism patogenic integrativ** ce corelează polarizarea Th2 cronică, comutarea izotipică spre IgA2 sub presiunea IgA1-proteazelor bacteriene și activarea limfocitelor B prin căile APRIL/BAFF la nivelul mucoaselor.

Aceste rezultate au fost diseminate prin publicarea a trei articole originale în reviste cotate ISI (Web of Science Core Collection), cu un factor de impact cumulat de 13,5, validând astfel relevanța și originalitatea contribuțiilor științifice.

II.4. Obiectivele cercetării

Obiectivul general al tezei a fost evaluarea profilului imunologic complet la pacienții pediatrici cu HSP/IgAV și investigarea corelațiilor dintre bolile infecțioase recurente și markerii serologici (IgA total, IgA1, IgA2, IgE, IgG, IgM, p-ANCA), în vederea identificării unor noi biomarkeri diagnostici și prognostici aplicabili în practica clinică pediatrică.

Obiectivele specifice au inclus:

- ▶ **O1.** Caracterizarea epidemiologică și demografică a HSP în populația pediatrică română (sex, vârstă, mediu de proveniență, sezonabilitate);
- ▶ **O2.** Identificarea corelațiilor dintre infecțiile recurente și nivelurile serice de IgA, IgG, IgM la pacienții cu HSP;
- ▶ **O3.** Evaluarea performanței diagnostice a IgE seric total la copiii cu infecții recurente, prin analize ROC stratificate pe grupe de vârstă;
- ▶ **O4.** Analiza profilului combinat IgE–IgA și definirea răspunsului imun de tip Th2 în absența sensibilizării alergice clasice;
- ▶ **O5.** Validarea subclaselor IgA1/IgA2 și a markerului p-ANCA ca instrumente diagnostice complementare în HSP, prin studiul prospectiv unicentric;
- ▶ **O6.** Elaborarea unui algoritm diagnostic structurat și individualizat pentru copilul cu hiper-IgE și HSP, aplicabil în practica clinică curentă.

III. METODOLOGIA CERCETĂRII DOCTORALE

III.1. Designul general al cercetării

Cercetarea doctorală a fost structurată sub forma a patru studii clinice complementare, desfășurate în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București — unitate terțiară de urgență cu adresabilitate națională:

- ▶ **Studiul 1 (Capitolul III).** Studiu retrospectiv longitudinal pe 5 ani (2017–2023), 144 pacienți pediatrici cu HSP — analiza impactului infecțiilor asupra caracteristicilor clinice și a corelațiilor imunologice.
- ▶ **Studiul 2 (Capitolul IV).** Studiu retrospectiv pe 1 an (2019–2020), 200 pacienți pediatrici cu infecții recurente (din 2077 evaluați) — investigarea relației dintre hiper-IgE și erorile imune înnăscute.
- ▶ **Studiul 3 (Capitolul V).** Studiu retrospectiv longitudinal pe 5 ani (2018–2024), 138 pacienți pediatrici cu HSP — analiza nivelurilor serice de IgE și IgA în relație cu manifestările clinice.
- ▶ **Studiul 4 (Capitolul VI).** Studiu prospectiv unicentric (ianuarie 2025 – ianuarie 2026), 36 pacienți (15 cu infecție acută + 21 cu HSP) — caracterizarea subclaselor IgA1/IgA2, p-ANCA și a profilului imunologic complet (Aviz etic SCUC GA #19/28.05.2024).

III.2. Considerații etice

Toate cele patru studii au fost desfășurate cu respectarea principiilor Declarației de la Helsinki și a Convenției de la Oviedo privind drepturile omului și biomedicina. Studiul prospectiv (Capitolul VI) a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” (Aviz nr. 19 din 28.05.2024). Pentru studiile retrospective, datele clinice au fost prelucrate în mod anonimizat, în conformitate cu prevederile GDPR și Legii nr. 190/2018.

Au fost excluși din toate studiile pacienții cu antecedente de infecție SARS-CoV-2 confirmată, având în vedere posibilele interferențe imunologice asociate acestei patologii care ar fi putut influența interpretarea rezultatelor.

III.3. Metode de laborator și analize biologice

Determinările imunologice s-au realizat prin tehnica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), utilizând kituri comerciale validate, conform specificațiilor producătorului. Procedura analitică a inclus etapele standard: incubarea probelor și

standardelor, adăugarea anticorpului de detecție biotinitat, aplicarea conjugatului avidină-HRP, dezvoltarea reacției cromogenice cu substrat TMB și măsurarea densității optice la 450 nm.

Markerii determinați au inclus:

- ▶ IgA total, IgA1 și IgA2 — prin ELISA indirect;
- ▶ IgE seric total — ELISA, valori de referință stratificate pe grupe de vârstă;
- ▶ IgG, IgM — ELISA;
- ▶ Anticorpi anti-mieloperoxidază (p-ANCA / anti-MPO) — ELISA tip sandwich cu dublu antigen;
- ▶ Markerii inflamatori: proteina C-reactivă (CRP), VSH, fibrinogen, complement C3, C4;
- ▶ Vitamina D 25-OH — pentru evaluarea statusului nutrițional-imunologic;
- ▶ Panel alergeni respiratori și digestivi — testul Phadiatop multi-alergen;
- ▶ Hemoleucogramă completă — cu accent pe numărul absolut de eozinofile.

III.4. Analiza statistică

Prelucrarea statistică a fost realizată cu IBM SPSS Statistics versiunea 29 (2022) și Microsoft Excel 2016. Au fost aplicate următoarele metode statistice:

- ▶ Statistică descriptivă (medii, mediane, deviații standard, intervale de încredere bootstrap 95% pe 1000 de eșantioane stratificate);
- ▶ Teste de evaluare a normalității distribuției (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk);
- ▶ Teste comparative parametrice și non-parametrice (test t pentru eșantioane perechi și independente, Mann–Whitney U, Levene);
- ▶ Analiza componentelor principale (PCA) cu testul Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) și testul Bartlett de sfericitate;
- ▶ Coeficientul de corelație Pearson (PCC), bilateral;
- ▶ Curbe ROC (Receiver Operating Characteristic) cu calculul ariei sub curbă (AUC), sensibilității, specificității, PPV, NPV;
- ▶ Indicele Youden pentru identificarea pragurilor diagnostice optime.

Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $\alpha = 0,05$ pentru testele standard și $\alpha = 0,01$ pentru coeficienții Pearson. Ipoteza nulă a fost respinsă în toate situațiile în care valoarea p a fost mai mică decât pragul prestabilit.

IV. REZULTATE PRINCIPALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE

IV.1. Sinteza rezultatelor pe studii

Studiul 1 — „*Impactul infecțiilor asupra caracteristicilor clinice și a corelațiilor imunologice în purpura Henoch-Schönlein*” (n = 144). Analiza retrospectivă pe 5 ani a evidențiat o predominanță a sexului masculin (60,4%), cu o vârstă medie de $7,51 \pm 3,96$ ani și un raport urban/rural de 1,57:1. Formele moderate au reprezentat 65,27% din cazuri, iar rata recurențelor a fost de aproximativ 32%. Sezonalitatea a indicat un maxim toamna (28,47%), corelat cu debutul anului școlar. Streptococul β -hemolitic grup A a fost identificat la 26% dintre pacienți. Analiza ROC a relevat **IgG ca cel mai bun biomarker al infecțiilor secundare** (AUC = 0,864, Se = 84,5%, Sp = 85,5%, prag = 13,08 g/L), urmat de IgA (AUC = 0,855) și IgM (AUC = 0,663). Corelațiile Pearson au evidențiat asocieri semnificative între IgA și IgG ($r = 0,238$, $p < 0,01$) și între IgA și IgM ($r = 0,443$, $p < 0,01$).

Studiul 2 — „*Legătura dintre nivelurile crescute de imunoglobulină E și erorile imune innăscute la copiii cu infecții recurente*” (n = 200). Studiul a inclus pacienți selectați din 2077 fișe analizate, cu vârstă medie de $7,91 \pm 4,65$ ani. **60% dintre pacienți au prezentat IgE crescut**, iar, în mod notabil, **80% din pacienții IgE-pozitivi au avut paneluri alergice complet negative**, documentând *decuplarea IgE de sensibilizarea alergică clasică*. Performanța diagnostică globală a IgE a fost excelentă (AUC = 0,916; sensibilitate = 96,37%; specificitate = 65,81%; NPV = 96,25%), cu valori AUC stratificate pe vârstă: 1–5 ani — 0,933; 6–9 ani — 0,900; 10–15 ani — 0,942; > 15 ani — 1,000. Rezultatele susțin ipoteza că hiper-IgE persistentă în absența alergiei poate semnaliza o eroare imună innăscută, cu indicație pentru testare genetică (STAT3, DOCK8, STAT6).

Studiul 3 — „*Nivelurile serice de IgE și IgA în purpura Henoch-Schönlein: aspecte clinice și corelații imunologice*” (n = 138). Analiza longitudinală în două faze (internare vs. control la 30 de zile) a evidențiat **o stabilitate temporală remarcabilă a IgE** ($r = 0,999$ între faze), sugerând o activare imună cronică, distinctă de inflamația acută. Testul t pentru eșantioane perechi a relevat scăderi semnificative ale IgE post-tratament la pacienții cu infecție secundară (diferență medie = -10,994; $p < 0,001$) și la cei fără infecție (-1,593; $p < 0,001$). Curba ROC a IgE pentru detectarea infecției secundare a indicat AUC = 0,817 (Se = 67,1%, Sp = 86,9%, prag = 88,615 g/L). Profilul terapeutic a fost dominat de antihistaminice (99,3%),

corticosteroizi (79,0%) și antibiotice (54,5%) — predominant azitromicină (33,7%), ceftriaxonă (32,6%) și cefuroximă (27,7%).

Studiul 4 — „*Profilul imunologic al pacienților cu purpură Henoch-Schönlein și hiper-IgE seric total: relația dintre IgE și subclasele IgA1/IgA2*” (n = 36). Studiul prospectiv a documentat inversarea raportului fiziologic IgA1/IgA2: IgA2 medie = 477,23 mg/dL (>> IgA1 medie = 228,26 mg/dL), o observație patogenică originală. Analiza ROC a IgA2 a evidențiat o **capacitate diagnostică excelentă: AUC = 0,985, sensibilitate = 97,1%, specificitate = 100%, indice Youden = 0,971** (prag optim = 54,84 mg/dL), depășind toate celelalte imunoglobuline studiate. CRP a fost semnificativ mai mare în grupul HSP comparativ cu infecțiile (33,45 vs. 9,84 mg/L; $p < 0,001$). Corelațiile Pearson au confirmat asocierea IgA total – IgA1 ($r = 0,904$; $p < 0,001$) și IgA total – IgA2 ($r = 0,436$; $p = 0,008$), confirmând că IgA1 reprezintă fracțiunea predominantă în serul pediatric, dar IgA2 este selecționată sub presiunea bacteriană.

IV.2. Contribuții personale și aspecte de originalitate

Contribuțiile originale ale prezentei teze sunt clar delimitate și pot fi sintetizate astfel:

C1	Realizarea unei caracterizări clinico-imunologice detaliate a pacienților pediatrici cu HSP în funcție de statusul infecțios, cu evidențierea valorii IgG ca marker al infecțiilor secundare.
C2	Definirea unui profil de risc pentru erorile imune înnăscute la copiii cu infecții recurente și hiper-IgE, demonstrând caracterul predominant non-alergic al acestei condiții.
C3	Analiza integrată a profilului IgE-IgA și relația acestuia cu severitatea clinică a bolii, cu evidențierea rolului distinct al IgE în activarea imunologică de fond.
C4	Identificarea inversării raportului IgA1/IgA2 și validarea IgA2 ca marker diagnostic cu performanță superioară în HSP, alături de propunerea unui mecanism patogenic integrativ ce corelează polarizarea Th2 cu presiunea bacteriană la nivelul mucoaselor.
C5	Elaborarea unui protocol standardizat de recoltare și analiză biologică, reproductibil și aplicabil în studii viitoare în domeniul imunologiei pediatrice.
C6	Diseminarea rezultatelor prin publicarea a trei articole originale în reviste internaționale indexate ISI (Web of Science Core Collection), cu un factor de impact cumulativ de 13,5.

V. ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ ÎN PERIOADA DOCTORATULUI

V.1. Articole publicate în reviste cotate ISI — direct în tema tezei

În perioada studiilor doctorale (septembrie 2021 – prezent) am publicat, în calitate de prim-autor, **trei articole originale în reviste cotate ISI** (Web of Science Core Collection, indexate PubMed/Scopus/MEDLINE), toate aflate direct în tema tezei de doctorat:

- [1] Oprețescu S., Nițescu G.V., Cîrnațu D., Trifunșchi S., Munteanu M., Golumbeanu M., Boghițoiu D., Dărbăban A.M., Ilie E.I., Moroșan E. *Elevated Immunoglobulin E Serum Levels: Possible Underlying Factors That Can Cause an Inborn Error of Immunity in the Pediatric Population with Recurrent Infections*. ***Antibodies* 2024**, 13(2):47.

Factor de impact 2024: 4,7 — Cuartila Q1 (Immunology). DOI: 10.3390/antib13020047. Capitol referent: IV (Studiul 2).

- [2] Oprețescu S., Nițescu G.V., Golumbeanu M., Boghițoiu D., Ioniță E.I., Ușurelu D.-A., Lucaci C., Negoită A., Moroșan E. *The Impact of Infectious Diseases on Clinical Characteristics and Immunological Correlations in Pediatric Henoch–Schönlein Purpura: A Five-Year Retrospective Study*. ***Biomedicines* 2025**, 13(1):113.

Factor de impact 2024/2025: 3,9 — Cuartila Q1 (Medicine, Research & Experimental). DOI: 10.3390/biomedicines13010113. Capitol referent: III (Studiul 1).

- [3] Oprețescu S., Nițescu G.V., Golumbeanu M., Boghițoiu D., Ioniță E.I., Licu M., Chirigiu L.-M.-E., Popovici V., Marin L.-M., Moroșan E. *Serum IgE and IgA Levels in Pediatric Henoch–Schönlein Purpura: Clinical Characteristics and Immunological Correlations in the Context of Infectious Diseases — A Five-Year Retrospective Analysis*. ***International Journal of Molecular Sciences* 2025**, 26(13):6053.

Factor de impact 2024/2025: 4,9 — Cuartila Q1 (Biochemistry & Molecular Biology). DOI: 10.3390/ijms26136053. Capitol referent: V (Studiul 3).

V.2. Alte publicații științifice în perioada doctorală

În paralel cu publicațiile direct legate de tema tezei, am contribuit la elaborarea unor articole co-autorate în arii conexe, ce reflectă deschiderea interdisciplinară a formării doctorale:

- [4] Moroșan E., Popovici V., Popescu I.A., Daraban A., Karampelas O., Matic L.M., Licu M., Rusu A., Chirigiu L.-M.-E., Opreșcu S., et al. *Perception, Trust, and Motivation in Consumer Behavior for Organic Food Acquisition: An Exploratory Study*. *Foods* **2025**, 14(2):293.
- [5] Marin L.-M., Ozon E.-A., Anuța V., Sârbu I., **Opreșcu S.**, Skotnicki M., Lulek J., Drăgănescu D. *Enhancing the Dissolution Rate of Ticagrelor through Preparation with Cyclodextrins — A Tablet Formulation and Evaluation*. *Farmacia* **2025**, Vol. 73, Nr. 2.
- [6] Licu M., et al. (cu participarea **Opreșcu S.**) *UMAMI — At the Frontier Between the Fifth Taste and Flavor*, capitol în volumul *Perspectives in Nutritional Psychology*, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2022.

V.3. Activitatea de cercetare clinică și colaborări instituționale

Activitatea de cercetare doctorală s-a desfășurat în cadrul unei colaborări instituționale strânse între:

- ▶ **Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București** (coordonarea științifică, prelucrarea statistică, redactarea științifică);
- ▶ **Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”** (recrutarea pacienților, recoltarea probelor biologice, evaluarea clinică);
- ▶ **Spitalul Universitar de Urgență București** (activitatea de rezidențiat, formarea în farmacie clinică).

Această colaborare interinstituțională a permis accesul la date clinice de calitate, la fluxuri terapeutice standardizate și la o cohortă reprezentativă pentru populația pediatrică românească, în contextul unei unități terțiare de urgență cu adresabilitate națională.

VI. DECLARAȚIE FINALĂ

Subsemnata, **OPRIȚESCU SÎNZIANA**, student-doctorand al IOSUD-Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, în domeniul **Farmacie**, autor al tezei de doctorat cu titlul *„IgA: Noi perspective de diagnostic în patologiile asociate populației pediatrice”*, elaborată sub conducerea științifică a **Prof. Univ. Dr. Moroșan Elena**, declar pe propria răspundere următoarele:

- ▶ Activitatea de cercetare prezentată în prezentul Memoriu Științific reprezintă rezultatul muncii personale, desfășurate pe parcursul perioadei studiilor doctorale (septembrie 2021 – prezent);
- ▶ Datele, rezultatele și concluziile prezentate sunt originale și nu au fost obținute prin alte mijloace decât cele descrise în lucrare;
- ▶ Toate sursele bibliografice citate au fost menționate corespunzător, în conformitate cu standardele de etică academică;
- ▶ Publicațiile menționate în prezentul memoriu corespund integral conținutului tezei de doctorat și au fost obținute pe parcursul perioadei doctorale;
- ▶ Am respectat în totalitate standardele de calitate și etică profesională specifice cercetării clinice și standardele Școlii Doctorale a UMFCD București.

Prezentul Memoriu Științific este întocmit în vederea depunerii oficiale a tezei de doctorat la Secretariatul Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, conform Formularului 7, în vederea organizării susținerii publice.

Data:

11.05.2026

Semnătura student-doctorand:

OPRIȚESCU SÎNZIANA