



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



# **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**Prof. Univ. Dr. GIURCĂNEANU CĂLIN**

**Student-doctorand:**

**Dr. NICOLESCU ALIN-CODRUȚ**

**2024**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



# **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**IMPLICAȚIILE CLINICO-TERAPEUTICE ALE NIVELULUI TNF- $\alpha$   
LA PACIENȚII CU PSORIAZIS VULGAR SEVER  
ȘI/SAU ARTROPATIE PSORIAZICĂ**

**Conducător de doctorat:  
Prof. Univ. Dr. GIURCĂNEANU CĂLIN**

**Student-doctorand:  
Dr. NICOLESCU ALIN-CODRUȚ**

**2024**

## CUPRINS

<b>Lucrări științifice publicate .....</b>	<b>5</b>
<b>Abrevieri.....</b>	<b>6</b>
<b>Introducere.....</b>	<b>9</b>
<b>I. Partea generală .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Psoriazis vulgar.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Generalități .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Etiopatogenie.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.1. Factori genetici .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.2. Factori declanșatori .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.3. Imunitatea înnăscută .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.4. Imunitatea dobândită .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.5. Mecanisme intracelulare .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3. Clasificare.....</b>	<b>28</b>
<b>1.3.1. Generalități.....</b>	<b>28</b>
<b>1.3.2. Scorurile de evaluare clinică a severității bolii.....</b>	<b>29</b>
<b>1.3.3. Chestionare de evaluare a calității vieții .....</b>	<b>31</b>
<b>1.4. Boli asociate și comorbidități.....</b>	<b>32</b>
<b>1.4.1. Psoriazis artropatic .....</b>	<b>33</b>
<b>1.4.2. Boli inflamatorii intestinale.....</b>	<b>34</b>
<b>1.4.3. Boli metabolice .....</b>	<b>34</b>
<b>1.4.3.1. Obezitatea.....</b>	<b>34</b>
<b>1.4.3.2. Diabet zaharat.....</b>	<b>35</b>

1.4.4. Uveita.....	36
1.4.5. Boli cardiovasculare.....	36
1.4.6. Boli psihice.....	37
1.4.6.1. Depresia.....	37
1.4.6.2. Stres.....	38
1.5. Tratament.....	38
1.5.1. Terapii convenționale sistemice.....	38
1.5.2. Terapii biologice.....	41
1.5.3. Terapii prin mecanism intracelular.....	45
II. Partea originală.....	46
2. Contribuții originale.....	46
3. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	47
4. Metodologia generală a cercetării.....	49
5. Studiul 1 – Valoarea diagnostică a ultrasonografiei cutanate pentru forme speciale de psoriazis. Corelația cu valoarea serică TNF- $\alpha$ .....	50
5.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	50
5.2. Pacienți și metode.....	50
5.3. Rezultat.....	51
5.4. Discuții.....	59
5.5. Concluzii.....	65
6. Studiul 2 – Definirea formelor severe de psoriazis vulgar. Corelații între scorurile de severitate și valoarea serică TNF- $\alpha$ pentru încadrarea corectă a pacientului cu psoriazis vulgar.....	66
6.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	66

6.2. Pacienți și metode .....	67
6.3. Rezultate .....	69
6.4. Discuții .....	90
6.5. Concluzii .....	97
<b>7. Studiul 3 – Corelații între nivelul seric TNF-<math>\alpha</math> și diverse forme particulare de psoriazis vulgar pentru inițierea unei terapii personalizate .....</b>	<b>98</b>
7.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice .....	98
7.2. Pacienți și metode .....	98
7.3. Rezultate .....	99
7.4. Discuții .....	104
7.5. Concluzii .....	105
<b>8. Studiul 4 – Corelația în dinamică a valorilor serice ale TNF-<math>\alpha</math> cu evoluția scorurilor de severitate la pacienții cu psoriazis vulgar cu tratament sistemic .....</b>	<b>106</b>
8.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice .....	106
8.2. Pacienți și metode .....	107
8.3. Rezultate .....	108
8.4. Discuții .....	144
8.5. Concluzii .....	145
<b>9. Studiul 5 – Nivelul seric al TNF-<math>\alpha</math> la pacienții cu psoriazis vulgar formă severă cu sau fără terapie sistemică anterioară .....</b>	<b>145</b>
9.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice .....	145
9.2. Pacienți și metode .....	146
9.3. Rezultate .....	146
9.4. Discuții .....	151
9.5. Concluzii.....	153

<b>10. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>154</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>157</b>
<b>Anexe .....</b>	<b>166</b>
<b>Anexa 1. Aviz GDPR.....</b>	<b>166</b>
<b>Anexa 2. Acord informat pacient .....</b>	<b>167</b>
<b>Anexa 3. Aviz Comisia de Etică Euroclinic.....</b>	<b>169</b>
<b>Anexa 4. Aviz Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Urgență</b> <b>“Prof. Dr. Agripa Ionescu” .....</b>	<b>170</b>
<b>Anexa 5. Scorul PASI.....</b>	<b>171</b>
<b>Anexa 6 Scorul PSSI .....</b>	<b>172</b>
<b>Anexa 7 Scorul ESIF.....</b>	<b>173</b>
<b>Anexa 8 Scorul NAPSI.....</b>	<b>174</b>

## Introducere

Psoriazisul vulgar face parte din bolile inflamatorii cronice care sunt extrem de greu de managementat. Este o afecțiune frecventă având o prevalență în România de 4,99%[1]. O provocare în realizarea unui management corect al bolii o reprezintă faptul că psoriazisul vulgar este influențat de numeroși factori trigger care determină la un moment dat pierderea răspunsului terapeutic chiar dacă tratamentul este corect administrat. Lipsa unui biomarker patognomonic crește și mai mult riscul acestor confuzii, medicul neavând o explicație fiziopatologică a fenomenului.

Diagnosticul de certitudine de psoriazis vulgar nu este întotdeauna ușor de pus. Pentru formele așa zise clasice de obicei este suficientă o apreciere clinică a leziunilor. Probleme apar când pacientul prezintă o formă de psoriazis vulgar doar cu leziuni apărute pe zonele greu de tratat și care în conformitate cu noile definiții și încadrări pot reprezenta forme severe de boală. Cea mai mare confuzie apare la formele de psoriazis palmar sau plantar unde diagnosticul diferențial cu leziunile de eczemă este uneori foarte dificil. Dezvoltarea unor metode diagnostice paraclinice devine absolut necesară.

Managementul pacientului cu psoriazis vulgar depinde foarte mult de încadrarea corectă într-un grad de severitate. Este o nouă provocare deoarece până de curând acest lucru se făcea doar printr-o evaluare în special a suprafeței afectate., corelate mai mult sau mai puțin cu aspectul plăcii. Pentru aceasta se calcula scorul PASI. În lumina noilor recomandări, severitatea poate fi exprimată și prin leziunile care apar doar pe zonele speciale. Pentru aceste zone utilizăm scoruri speciale și anume ESIF, PSSI, NAPSI. Nu a fost făcută însă nicio corelație între aceste forme diferite de calcul de severitate și nici nu a fost utilizat vreun biomarker pentru a vedea dacă este același mecanism de producere al bolii[2]. Asta deoarece în fiziopatologia psoriazisului vulgar vorbim despre inflamația de tip I (predominant TNF- $\alpha$ ), inflamația de tip III (predominant axa IL23/IL17) și bineînțeles despre imunitatea înăscută implicată.

Următorul pas într-un management corect îl reprezintă alegerea tratamentului. Acesta trebuie să fie un tratament personalizat fiecărui pacient și cu un grad crescut de predicție. Așa după cum se afirma și în raportul global OMS din 2016 privind psoriazisul „există o nevoie urgentă de intervenție rapidă și tratament bazat pe dovezi al psoriazisului pentru a evita suferința pe termen lung, progresia bolii și escaladarea CLCI” [77]. Lipsa unui biomarker care să ne orienteze către alegerea corectă a tratamentului face ca pacientul să nu beneficieze întotdeauna de cea mai corectă terapie, deși avem astăzi la îndemână un arsenal terapeutic extrem de important.

Am prezentat doar câteva dintre motivele pentru care identificarea unui biomarker de predicție în psoriazisul vulgar devine din ce în ce mai presantă. Au fost de altfel mai multe încercări în acest sens. Cele mai multe însă, chiar dacă erau importante, erau extrem de dificil de aplicat. Din punctul meu de vedere trebuie validat un biomarker care să poată fi relativ ușor de efectuat în practica medicală, la îndemâna fiecărui medic și bineînțeles la un cost rezonabil.

### **Ipoteza de lucru și obiective specifice**

În ultimii ani, consecința poate și a înțelegerii greșite a supraspecializării, atenția medicilor a fost mai degrabă pe boală decât pe pacient. Rezolvarea leziunilor cutanate era obiectivul principal al medicului, uneori transmis și pacientului, indiferent de consecințele tratamentului pentru pacient.

Primul obstacol management adecvat al pacientului, extrem de important este realizarea diagnosticului corect și complet al acestuia, inclusiv statusul pacientului, aici înțelegând riscurile suplimentare pe care boala psoriazică i le generează, bolile asociate și comorbiditățile acestuia.

În ultimii ani s-a schimbat abordarea pacientului cu psoriazis în sensul că se pune un accent crescut pe leziunile cu localizare în zone speciale, chiar fără o afectare importantă a suprafeței corporale. Aici însă apare o problemă a diagnosticului diferențial uneori greu de efectuat (psoriazis vs eczemă pentru leziuni palmare). În condițiile în care trebuie să utilizăm terapii extrem de avansate diagnosticul de certitudine devine crucial. Până acum se utiliza doar biopsia cutanată cu avantajele și dezavantajele pe care la are. Din nevoia de a valida și alte metode am inițiat **Studiul 1 - Valoarea diagnostică a ultrasonografiei cutanate pentru forme speciale de psoriazis. Corelația cu valoarea serică TNF- $\alpha$  și întrucâtva Studiul 2 - Definirea formelor severe de psoriazis vulgar. Corelații între scorurile de severitate și valoarea serică TNF- $\alpha$  pentru încadrarea corectă a pacientului cu psoriazis vulgar** pentru a determina valoarea diagnostică a ultrasonografiei cutanate completată eventual de nivelul seric al TNF- $\alpha$ .

Psoriazisul vulgar are o abordare terapeutică diferită în funcție de încadrarea într-un grad de severitate. Multă vreme forma severă de boală presupunea o afectare corporală importantă ca suprafață. Odată cu introducerea din ultimii ani a conceptului de zone speciale de boală s-a schimbat percepția despre formă severă de psoriazis vulgar. S-au dezvoltat scoruri de zonă care să cuantifice severitatea. Nu este însă foarte clar modul lor de utilizare și mai ales linia fiziopatologică a acestor forme de psoriazis vulgar. Din aceste motive am



inițiat **Studiul 2 - Definierea formelor severe de psoriazis vulgar. Corelații între scorurile de severitate și valoarea serică TNF- $\alpha$  pentru încadrarea corectă a pacientului cu psoriazis vulgar și Studiul 3 – Corelații între nivelul seric TNF-  $\alpha$  și diverse forme particulare de psoriazis vulgar pentru inițierea unei terapii personalizate.**

Inițierea corectă a unui tratament personalizat și predictiv este un alt deziderat care trebuie realizat pentru obținerea unui management de calitate al pacientului cu psoriazis vulgar. Se dorește un control complet al bolii cu o remisie rapidă și de lungă durată a leziunilor și totodată un control al comorbidităților și bolilor asociate. Din aceste considerente am inițiat **Studiul 4 – Corelația în dinamică a valorilor serice ale TNF-alfa cu evoluția scorurilor de severitate la pacienții cu psoriazis vulgar cu tratament sistemic și Studiul 5 – Nivelul seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu psoriazis vulgar formă severă cu sau fără terapie sistemică anterioară.** Avem la îndemână numeroase terapii biologice anti TNF- $\alpha$ , anti IL17, anti IL17 receptor, anti IL12/23 (p40), anti IL23 (p19) sau cu moleculă mică cu mecanism de acțiune intracelular care acționează pe căi fiziopatologice diferite. Cu toate acestea părerea unanimă este că pacientul cu psoriazis vulgar formă severă de boală este încă suboptimal tratat. Astăzi alegerea tratamentului se face mai mult după criterii subiective în lipsa unui biomarker valid. Abordarea holistică a pacientului cu psoriazis vulgar se face mai ales pe bolile asociate sau comorbiditățile pacientului, eventual pe experiența profesională a medicului dermatolog, lucru care așa cum spuneam presupune o doză important de subiectivism. Provocarea terapeutică apare atât la alegerea inițială a tratamentului cât și la schimbarea terapiei în cazul pacienților non-responderi. Fără un biomarker nu avem argumente științifice solide pentru a iniția sau schimba tratamentul într-o anumită clasă terapeutică.

Una dintre cauzele acestor probleme este lipsa unui biomarker patognomonic prin care să evaluăm corect statusul pacientului cu psoriazis vulgar. Cunoscând rolul pe care citokina TNF- $\alpha$  îl joacă în mecanismele fiziopatologice ale psoriazisului vulgar am decis să dozez și să urmăresc în dinamică valoarea serică a acesteia pentru pacienții cu diverse forme de severitate ale bolii, bionaivi sau bioexperimentați. În felul acesta voi încerca să demonstrez dacă se poate valida valoarea serică a TNF- $\alpha$  ca un marker important pentru pacienții cu psoriazis vulgar și în ce situații are valoare pentru medicul dermatolog.

## Metodologia generală a cercetării

Am inițiat cinci studii prin care am încercat într-o cursivitate firească să validez rolul citokinei proinflamatorii TNF- $\alpha$  ca marker patognomonic în psoriazisul vulgar, alături de alte manevre și instrumente diagnostice. Pacienții consultați prezentau un psoriazis vulgar cu diverse forme de boală severă. Am completat consimțământul de consultație și formularul GDPR și am avut acordul comisiei de etică pentru acestea. Întreaga activitate desfășurată pentru aceste studii a fost în acord cu declarația de la Helsinki privind principiile etice pentru cercetarea medicală care implică subiecți umani. Am studiat literatura de specialitate, în special urmărind articolele publicate în reviste indexate, utilizând ca și motor de depistare platforma PubMed.

Obiectivul lucrării fiind depistarea și validarea unui biomarker patognomonic pentru psoriazisul vulgar formă severă de boală, m-am concentrat pe determinarea valorii serice a citokinei proinflamatorii TNF- $\alpha$  asociată cu alte manevre diagnostice și instrumente de evaluare a psoriazisului vulgar.

**În Studiul 1 - Valoarea diagnostică a ultrasonografiei cutanate pentru forme speciale de psoriazis. Corelația cu valoarea serică TNF- $\alpha$**  am urmărit obținerea unui diagnostic de certitudine pentru formele speciale de psoriazis vulgar, în special formele palmo-plantare, unde de foarte multe ori diagnosticul diferențial față de dermatita atopică sau alte forme de eczeme cu localizare strict palmo-plantară. Am inițiat un studiu de tip observațional transversal de cohortă. Am randomizat pacienții în două loturi în funcție de diagnostic, am efectuat ultrasonografia cutanată pentru eventuale diferențe imagistice între cele două afecțiuni și am încercat o corelație cu valoarea serică a citokinei TNF- $\alpha$ .

**În Studiul 2 - Definirea formelor severe de psoriazis vulgar. Corelații între scorurile de severitate și valoarea serică TNF- $\alpha$  pentru încadrarea corectă a pacientului cu psoriazis vulgar** am continuat firul logic pentru un management corect al pacientului cu psoriazis vulgar formă severă de boală. Am urmărit încadrarea corectă în grad de severitate a bolii utilizând separat fiecare scor posibil pentru fiecare dintre pacienții evaluați. Apoi am determinat nivelul seric al citokinei TNF- $\alpha$  pentru fiecare pacient indiferent de localizarea leziunilor – scalp, palmar, plantar, unghii sau trunchi.

**În Studiul 3 – Corelații între nivelul seric TNF-  $\alpha$  și diverse forme particulare de psoriazis vulgar pentru inițierea unei terapii personalizate** am continuat această încercare de abordare personalizată și predictivă a pacientului cu psoriazis vulgar. Astfel am dozat nivelul seric al citokinei TNF- $\alpha$  pentru toți pacienții cu formă severă de boală. Am

evaluat trei loturi de pacienți în funcție de scorul PASI. Primul a inclus doar pacienții cu scorul PASI  $\geq 10$  fără afectarea zonelor speciale, al doilea cu PASI  $\geq 10$  cu afectarea severă a zonelor speciale (palmo-plantar, scalp sau unghii) și al treilea cu scorul PASI  $< 10$  cu afectarea severă a zonelor speciale (palmo-plantar, scalp sau unghii). Am dorit să validez valoarea serică a TNF- $\alpha$  ca marker pentru inițierea personalizată a terapiei biologice la fiecare dintre cele trei forme de psoriazis vulgar sever. În același timp să încerc să explic eșecul terapeutic sau răspunsul mai lent la tratament pentru anumite zone afectate la acești pacienți.

**În Studiul 4 – Corelația în dinamică a valorilor serice ale TNF-alfa cu evoluția scorurilor de severitate la pacienții cu psoriazis vulgar cu tratament sistemic** am urmărit să evidențiez concordanța sau lipsa acesteia dintre nivelul seric la citokinei TNF- $\alpha$  și evoluția scorurilor de severitate (pe cale de consecință controlul bolii) la pacienții cu psoriazis vulgar formă severă de boală. În acest scop am efectuat evaluări clinice și de laborator la momentul inițial, la 6 luni și la 12 luni de la începutul unei terapii sistemice. Astfel am dorit să validez citokina TNF- $\alpha$  ca biomarker pentru evoluția favorabilă sau eșecul terapeutic al pacientului cu psoriazis vulgar formă severă de boală.

**În Studiul 5 – Nivelul seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu psoriazis vulgar formă severă cu sau fără terapie sistemică anterioară** mi-am propus să evaluez nivelul seric al citokinei TNF- $\alpha$  la pacienții cu psoriazis vulgar sever de data aceasta însă din perspectiva pacientului bionativ sau bioexperimentat. Au fost două loturi de pacienți la care s-a dozat nivelul seric de TNF- $\alpha$ . Am încercat să validez rolul acestei citokine în alegerea clasei terapeutice, dat fiind numeroasele medicamente inovative apărute pe diverse căi fiziopatologice. Am evaluat fiecare pacient individual dar am încercat și să stabilesc dacă putem avea și o predicție generală pentru fiecare tip de pacient (naiv sau experimentat).

În concluzie am încercat să demonstrez valoarea dar și limitele acestei citokine proinflamatorii extrem de importante în psoriazis (TNF- $\alpha$ ) ca marker pentru diagnostic și/sau alegerea tratamentului pentru pacientul cu psoriazis vulgar astfel încât să vorbim cu adevărat despre un management personalizat și predictiv al acestuia.

## Concluzii și contribuții personale

### 1. Studiul 1 - Valoarea diagnostică a ultrasonografiei cutanate pentru forme speciale de psoriazis. Corelația cu valoarea serică TNF- $\alpha$

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cronică pentru care diagnosticul de certitudine este de cele mai multe ori ușor de efectuat doar prin examenul clinic local. Cu toate acestea sunt situații speciale când acest diagnostic este extrem de dificil de efectuat. Mă refer în special la formele de psoriazis cu localizare doar în anumite zone denumite în literatura de specialitate "greu de tratat"[2]. Un exemplu elocvent îl reprezintă forma palmară de psoriazis extrem de des confundată cu dermatita atopică sau alte forme de eczeme. Lipsa unui diagnostic corect duce la grave greșeli de management al bolii, mai ales în condițiile în care se pune problema unei forme severe de boală care necesită o abordare terapeutică sistemică.

În această situație se practică o biopsie cutanată cu examen histopatologic. Manevra presupune costuri suplimentare, timp de așteptare și este traumatizantă, mai ales dacă ținem seama de zone (palmar, plantar, unghii, scalp) putând predispuce la infecții sau chiar anumite grade de impotență funcțională. Din aceste motive am decis să efectuez și să încerc să validez o metodă neinvazivă de investigație și anume ultrasonografia cutanată de rezoluție înaltă pe care să o asociez cu valorile serice ale citokinei proinflamatorii TNF- $\alpha$ . Am efectuat un studiu de tip observațional transversal de cohortă. Am introdus în acest studiu 56 de pacienți pe care i-am distribuit în două loturi. Au fost 32 de pacienți cu psoriazis palmar și 24 de pacienți cu dermatită atopică cu leziuni palmare. Fiecare pacient era deja diagnosticat cu afecțiunea respectivă. Scopul studiului a fost să scot în evidență eventuale diferențe ultrasonografice evidente, prin care să pot realiza un diagnostic de certitudine atunci când acest lucru nu este posibil clinic. O mențiune suplimentară este că pacienții cu psoriazis vulgar care prezentau leziuni palmare și aveau și leziuni diseminate aveau un scor PASI < 10. Pentru investigația imagistică am utilizat un aparat special de ultrasonografie cutanată DermaScan C versiunea 3, produs de către firma Cortex Technology, care are o rezoluție extrem de mare. Este prevăzut cu un program special de soft care permite o analiză de înaltă fidelitate strict a leziunilor cutanate. Transductorul utilizat este de 20 MHz având o rezoluție variabilă cu valori cuprinse între 60-150 micrometri și o profunzime de aproximativ 12,1 mm. Cu acest aparat putem realiza scanări în modul A sau modul B iar scanarea se face în timp real. Aparatul poate realiza până la 8 cadre într-o secundă ceea ce conferă un grad suplimentar de acuitate. În urma ecografiei cutanate am depistat la pacienții cu psoriazis vulgar palmar o bandă hipoeogenă situată sub membrana bazală (SLEB) [eco]. Această

zonă hipoecogenă a lipsit la toți pacienții din lotul cu dermatită atopică cu leziuni palmare. Corelația cu examenul histopatologic ne indică faptul că această bandă reprezintă capilarele dilatate din crestele papilelor dermice, semn patognomonic pentru psoriazisul vulgar.

Pentru fiecare dintre cele două loturi de pacienți am efectuat o analiză descriptivă pe sex și vârstă. În lotul cu psoriazis avem o repartitie pe sexe aproximativ egală (ușor crescută la sexul masculin) care diferă puțin față de studiul de prevalență din România[1]. Și acest lucru poate preta uneori la confuzii de diagnostic. Pentru analiza statistică și validarea rezultatelor am folosit testele Skewness (asimetrie) și Kurtosis (aplatizare), testul Levene pentru variabila vârstă, testul de normalitate Shapiro-Wilk și testul Fisher's Exact pentru a compara prezența benzii între pacienții cu diagnosticul de psoriazis (Pso) și cei cu dermatită atopică (DA). Studiul a prezentat o sensibilitate (Rata de Adevărat Pozitiv) și o specificitate (Rata de Adevărat Negativ) de 100%. Sunt procente mai rar întâlnite în viața reală dar probabil mărimea lotului și lipsa unei terapii anterioare pentru fiecare dintre acești pacienți au determinat aceste valori. Valorile obținute în urma măsurătorilor SLEB (nm) s-au încadrat în parametrii estimațiașa după cum reiese din tabelul de mai jos.

Măsurările SLEB (mm)

- Media: 0.421 mm
- Mediană: 0.412 mm
- Mod (valoarea cea mai frecventă): 0.418 mm
- Abatere standard: 0.038 mm
- Minim: 0.378 mm
- Maxim: 0.551 mm

Concluzia acestui studiu este că putem utiliza cu succes ultrasonografia cutanată de înaltă rezoluție pentru diagnosticul formelor speciale de psoriazis vulgar, deoarece banda hipoecogenă situată sub membrana bazală are un rol crucial în diagnosticul diferențial dintre psoriazis și eczemă. Cu atât mai mult așa după cum am prezentat și în lucrarea in extenso examenul histopatologic din aceste zone nu este întotdeauna sugestiv pentru psoriazis și după cum reiese și din studiul al doilea valoarea serică a citokinei TNF- $\alpha$  este normală dacă pacienții au leziuni doar la nivel palmo-plantar.

## **2. Studiul 2 - Definirea formelor severe de psoriazis vulgar. Corelații între scorurile de severitate și valoarea serică TNF- $\alpha$ pentru încadrarea corectă a pacientului cu psoriazis vulgar**

Psoriazisul vulgar este o afecțiune care determină o povară a bolii extrem de mare. Aceasta este într-o legătură directă cu gradul de severitate al bolii. În trecut cuantificarea

gradului de severitate era considerată într-o relație directă cu suprafața corporală afectată. Pe măsură ce s-au dezvoltat și implementat tot mai multe chestionare de calitate a vieții denumite PRO (Patient Reported Outcomes) s-a observat că nu doar acest parametru al suprafeței este important ci și zonele afectate. Au apărut astfel noi scoruri dedicate leziunilor din aceste zone (ESIF, PSSI, NAPSİ). Dilema apare însă când trebuie să alegem scorul pentru clasificarea severității bolii pacientului, deoarece unele dintre aceste zone sunt incluse și în scorul PASI. O afectare totală a scalpului spre exemplu calculată prin scorul PSSI este o formă severă de boală (având valoarea de 72) dar calculată prin scorul PASI este o formă moderată de boală (având scorul 8). Acest lucru impactează inclusiv alegerea și justificarea terapiei. Utilizăm doar tratament local, eventual sistemic convențional (forma moderată) sau biologic (forma severă)?

Pornind de la aceste realități am decis să efectuez un studiu prin care să încerc să corelez nivelul seric al citokinei TNF- $\alpha$  cu formele severe de boală indiferent de scorul utilizat. Astfel am încercat să determin dacă leziunile din zonele speciale reprezintă o formă severă de boală prin nivelul ridicat al TNF- $\alpha$  sau prin particularitățile anatomice ale zonei respectiv prin afectarea gravă a calității vieții pacientului. Uneori acești pacienți nu își pot desfășura activitatea din cauza localizării leziunilor (stomatolog cu leziuni strict palmare).

Am evaluat trei loturi de pacienți care prezentau leziuni de psoriazis vulgar palmo-plantar, leziuni ale scalpului respectiv leziuni unghiale de psoriazis vulgar. Am calculat pentru fiecare pacient gradul de severitate al bolii utilizând scorurile de severitate posibile (vezi anexele 5-8) Am dozat pentru fiecare pacient valoarea serică a citokinei TNF- $\alpha$ . Recoltarea s-a efectuat a jeune sau postprandial, într-un laborator specializat. S-a utilizat metoda de chemiluminiscență. Avantajul este că această metodă este deja una de rutină cu costuri acceptabile. Am comparat apoi pentru fiecare pacient valoarea serică a TNF- $\alpha$  cu scorul de severitate, de fapt cu zona afectată pentru a vedea dacă pacienții cu leziuni din zonele speciale au același mecanism fiziopatologic ca și cei cu afectare clasică.

Ca și metodă, pentru obținere analizei statistice a variabilelor de interes a fost utilizat software-ul SPSS v.29.

Am folosit diverse metode descriptive din care amintesc prezentarea grafică sub formă de histogramă calculul și realizarea tabelor de frecvențe absolute și relative.

Variabilele de tip continuu au fost raportate ca medie cu interval de confidentă (CI – Confidence Interval) al mediei pentru 95% interval de încredere. Totodată au fost prezentați o serie de indicatori statistici ce descriu complet variabilele (parametrii) analizați: deviație standard, valoare minimă, valoare maximă, mediană, quartile (Q25 – quartila de 25%; Q75 – quartila de 75%).

Am verificat tipul de distribuție al valorilor (normalitatea) și omogenitatea seriilor privind diferențele statistice între varianțele seriilor prin testul Levene (Levene Test of Homogeneity of Variances). După aceea, pentru a compara loturile am folosit testul t-student, ANOVA sau Mann-Whitney U Test pentru variabile continue.

Am mai utilizat testul Pearson pentru corelații, iar pe baza rezultatelor testelor neparametrice M-L, Yates sau Pearson Chi-square am realizat comparațiile loturilor.

Analiza datelor a demonstrat corectitudinea utilizării tuturor scorurilor de severitate pentru a încadra corect pacientul cu psoriazis vulgar. Deasemenea a arătat faptul că la acești pacienți în general valoarea serică a citokinei este de cele mai multe ori cu valori normale, motiv pentru care cel mai probabil aici este implicată axa fiziopatologică IL23/IL17. O mențiune aparte este pentru formele de psoriazis vulgar cu afectare unghială unde valorile serice ale TNF- $\alpha$  au fost în general crescute.

Încadrarea corectă în grad de severitate, pe lângă abordarea corectă a pacientului cu psoriazis vulgar permite și o predicție pentru dezvoltarea unor eventuale boli asociate. Astfel spre exemplu afectarea unghială din psoriazis este de cele mai multe ori un indiciu de apariție ulterioară a afectării unghiale. Încadrarea ca formă severă de boală permite tratamentul inovativ precoce cu limitarea acestui risc. Încadrarea ca formă ușoară de boală întârzie tratamentul corect și crește riscul de apariție al bolii articulare.

Pentru viitor ar fi interesant de efectuat un studiu cu dozarea citokinelor implicate în cealaltă linie fiziopatologică a psoriazisului și anume Th17 (IL23/IL17). În felul acesta am determina motivele pentru care aceste tipuri de psoriazis reprezintă forme severe de boală.

### **3. Studiul 3 – Corelații între nivelul seric TNF-alfa și diverse forme particulare de psoriazis vulgar pentru inițierea unei terapii personalizate**

Alegerea tratamentului pentru pacientul cu psoriazis vulgar este o mare provocare, în condițiile apariției unui număr mare de terapii avansate și mai ales în lipsa unui biomarker patognomonic. Dacă în studiul precedent am evaluat corelația nivelului TNF- $\alpha$  cu fiecare zonă afectată, în special pentru a înțelege mecanismul fiziopatologic pentru fiecare formă de severitate, acum mi-am propus să evaluez relația dintre valoarea serică a TNF- $\alpha$  și pacienții cu formă severă de boală pentru a încerca să personalizez tratamentul inițiat.

Pentru realizarea acestui studiu am consultat un număr de 86 de pacienți cu diverse forme de psoriazis vulgar – clasic, palmar, plantar, scalp sau unghial. Pentru acest studiu am împărțit pacienții după cum reiese mai jos în trei loturi și anume:

- a. lotul 1 – pacienții cu scorul PASI  $\geq 10$
- b. lotul 2 – pacienții cu scorurile de zonă severe și cu scorul PASI  $\geq 10$
- c. lotul 3 – pacienții cu scorurile de zonă severe și cu scorul PASI  $< 10$

Pentru ultimele două loturi evaluarea leziunilor din zonele speciale a fost inclusă în calculul scorului PASI. Nu m-a interesat o zonă anume dar toți pacienții din loturile 2 și 3 aveau zonele speciale sever afectate. Unii dintre ei aveau leziuni și multiple pe corp (lotul2), alții nu (lotul 3).

Pentru viitor ar fi interesant de efectuat un studiu cu dozarea citokinelor implicate în cealaltă linie fiziopatologică a psoriazisului și anume Th17 (IL23/IL17). În felul acesta am determina motivele pentru care aceste tipuri de psoriazis reprezintă forme severe de boală. Metoda utilizată pentru dozarea serică a citokinei proinflamatorii TNF- $\alpha$  a fost CLIA, adică metodă de dozare imunochimică sau imunoenzimatică cu detecție prin imunofluorescență sau mai pe scurt metoda de chemiluminiscență. Recoltarea a fost efectuată într-un laborator de specialitate a jeune sau postprandial.

Analiza corelațională a indicat o corelație semnificativă între valorile nominale ale PASI și valorile TNF ( $r=0.5286$ ,  $p<0.001$ ).

Analiza statistică efectuată cu toate metodele de corecție a arătat o corelație puternică, semnificativ statistic pentru valorile citokinei TNF- $\alpha$  și valorile scorului de severitate PASI. Astfel pentru pacienții din primele două loturi (cei cu scorul PASI  $\geq 10$  indiferent de afectarea zonelor speciale) valoarea TNF- $\alpha$  a fost crescută. Pentru pacienții din lotul 3 (cei cu scorul PASI  $< 10$ ) valorile citokinei TNF- $\alpha$  a fost în medie mai scăzută, cu toate că pacienții conform noilor încadrări se aflau într-o formă severă de boală, este drept prin afectarea zonelor speciale. O altă observație interesantă este că aceste valori nu sunt influențate de vârstă sau de sexul pacienților.

Aceste rezultate ne dau o imagine mai clară pentru anumite situații întâlnite la pacienții cu psoriazis vulgar. În primul rând putem considera citokina TNF- $\alpha$  ca un jucător foarte important pentru pacienții cu scor PASI  $\geq 10$  și avem argumentul științific pentru inițierea terapiei anti TNF- $\alpha$  la acești pacienți. Pe lângă terapie personalizată avem și un câștig financiar important deoarece această clasă terapeutică presupune costuri mai mici inclusiv prin produsele biosimilare pe care le propune. În al doilea rând explică rezultatele mai bune observate în studiile clinice pe care celelalte clase terapeutice (anti IL17 sau anti IL23) le obțin comparativ cu clasa anti TNF- $\alpha$  în tratamentul leziunilor de psoriazis vulgar situate în zonele greu de tratat.



Pe viitor consider că, la fel ca și pentru celelalte studii din această lucrare, și aici se poate dezvolta cercetarea prin evaluarea celeilalte linii fiziopatologice importantă din psoriazisul vulgar și anume linia IL23/IL17. Deasemenea ar merita o cercetare mai aprofundată forma clinică de psoriazis vulgar strict unghial, unde lucrurile sunt puțin mai complexe, pe de o parte deoarece aceste leziuni nu se regăsesc în scorul PASI, pe de altă parte pentru riscul crescut de a dezvolta psoriazis artropatic prin legătura anatomică pe care o realizează cu falanga distală.

#### **4. Studiul 4 – Corelația în dinamică a valorilor serice ale TNF-alfa cu evoluția scorurilor de severitate la pacienții cu psoriazis vulgar cu tratament sistemic**

Psoriazisul vulgar este o afecțiune pentru care trebuie un management pe termen lung. Este necesar un tratament precoce instituit care să controleze rapid atât leziunile cutanate cât și comorbiditățile și bolile asociate. La fel de important este însă și persistența pe tratament a pacientului. Din acest motiv alegerea corectă de la început a tratamentului este extrem de importantă.

Psoriazisul vulgar este una dintre afecțiunile a căror evoluție este frecvent influențată de factori triggeri externi. De multe ori medicul dermatolog se află într-o dilemă legată de valoarea terapeutică a medicamentului utilizat, neavând întotdeauna argumente pentru a aprecia agravarea sub tratament a psoriazisului vulgar prin lipsa sau pierderea răspunsului pacientului la produsul folosit. Această situație este generată în principal de lipsa unui biomarker valid.

Dacă în studiul precedent am identificat citokina TNF- $\alpha$  ca biomarker cu valoarea și limitele sale pentru alegerea unui tratament predictiv și personalizat al pacientului cu psoriazis vulgar formă severă, în studiul de față am încercat să evaluez în dinamică concordanța dintre nivelul seric al TNF- $\alpha$  (prin dozări repetate la intervale regulate de timp) și valoare scorurilor de calcul al severității bolii respectiv PASI, PSSI, ESIF și NAPSI.

În acest scop am consultat un număr de 86 de pacienți pentru care am efectuat inițial o analiză statistică descriptivă prin care am calculat valoarea medie, mediana, deviația standard, valoarea maximă, valoarea minimă, varianța, asimetria și boltirea. Pentru a compara valorile am utilizat două teste consacrate, respectiv Testul T (pentru distribuție normală) sau testul Mann-Whitney U (pentru distribuții diferite de distribuția normală). Am mai utilizat Testul Shapiro-Wilk și Testul Friedman cu analiza post-hoc, pentru care s-a aplicat corecția Bonferonni.

Pentru determinarea valorilor serice de TNF- $\alpha$  probele au fost recoltate și prelucrate în condiții normale de lucru într-un laborator din București. S-au recoltat probele atât a jeune cât și postprandial, deoarece determinarea valorii serice a citokinei TNF- $\alpha$  nu presupune condiții speciale. S-au efectuat câte trei determinări ale valorii TNF- $\alpha$  pentru fiecare pacient. Determinările au avut loc la date fixe care au coincis cu momentul evaluării clinico-biologice de eficiență și de siguranță ale pacienților. Este vorba despre evaluarea inițială (T0), evaluarea de la șase luni (T6) și evaluarea de la douăsprezece luni (T12).

În lotul evaluat 64% dintre pacienți erau de sex masculin iar vârsta medie a pacienților era situată preponderent în decada a cincea fiind de  $45,99 \pm 12,69$  ani. Nu a existat o diferență semnificativă statistic privind vârsta între sexul masculin și cel feminin. Interesant este că analizând statistic nivelului seric al citokinei TNF- $\alpha$  nu am depistat variații semnificative ale valorilor acesteia în corelație cu sexul sau vârsta pacienților. În ceea ce privește valorile scorurilor de severitate, deși am constatat valori ușor mai crescute la sexul masculin pentru scorul PASI și mai mici pentru scorul NAPSİ, în final nu au fost diferențe semnificativ statistice privind valorile PASI, PSSI, ESİF și NAPSİ. Un alt aspect important este relația acestor scoruri de severitate cu vârsta. Dacă pentru scorurile PASI, ESİF și NAPSİ nu este nicio corelație semnificativă statistic între valorile acestora și vârsta, pentru afectarea scalpului (PSSI) se observă o tendință de scădere a scorului PSSI odată cu înaintarea în vârstă, corelația liniară fiind una negativă, medie ( $r=-0,56$ ), semnificativă statistic ( $p=0,042$ ).

Valorile serice ale citokinei TNF- $\alpha$  urmărite în dinamică au scăzut de la  $12,99 \pm 13,04$  la momentul T0 spre valori medii de  $7,55 \pm 2,60$  la momentul T6 și către valori medii  $6,51 \pm 1,53$  la momentul T12 de la începerea tratamentului.

Utilizând toate testele amintite anterior am ajuns la concluzia că valorile serice ale citokinei TNF- $\alpha$  au diferit semnificativ statistic în cele trei momente în care au fost evaluate, respectiv T0, T6 și T12  $\chi^2(2) = 71,56$ ,  $p < 0,001$ . Valorile au scăzut în dinamică, cea mai mică valoare fiind înregistrată la momentul T12 (evaluarea clinico-biologică de un an).

Urmărind evoluția scorurilor de severitate am constatat că și acestea au scăzut progresiv, pornind de la cele mai mari valori la momentul inițial T0 și ajungând la cea mai mică valoare la momentul T12 (evaluarea clinico-biologică de un an) cu o valoare intermediară la evaluarea clinico-biologică de la șase luni (momentul T6).

Realizând o corelație directă pentru fiecare moment evaluat (T0, T6, T12) între nivelul seric al citokinei TNF- $\alpha$  și valoarea fiecărui scor de severitate am constatat o legătură directă puternică între valoarea serică a citokinei și scorurile PASI, PSSI și ESİF. Am constatat

deasemenea o relație directă cu grad important de semnificație statistică, dar nu la fel de puternică și între valoarea serică a citokinei TNF- $\alpha$  și scorul ESIF de severitate palmo-plantar.

Concluzia acestui studiu este că valoarea predictivă în dinamică a relației TNF- $\alpha$  vs scoruri de severitate este una semnificativă statistic. Reprezintă un important biomarker pentru a demonstra rolul acestei citokine în dezvoltarea psoriazisului vulgar și mai ales valoarea terapeutică a medicamentelor biologice anti TNF- $\alpha$ . Evaluarea este foarte valoroasă deoarece s-a demonstrat că nivelul TNF- $\alpha$  nu este influențat nici de vârstă și nici de sex. Un alt câștig important al acestui studiu este faptul că putem explica eșecul terapeutic la medicamentele biologice anti TNF- $\alpha$  și alegerea noastră pentru o altă clasă terapeutică. În lipsa acestui biomarker am putea fi tentați să continuăm în aceeași clasă terapeutică, schimbând doar medicamentul, știut fiind că există diferențe și între produsele din aceeași clasă ( $T_{1/2}$ , afinitate, situs de legare, constantă de disociere etc). Deasemenea se poate explica răspunsul uneori mai lent la terapiile biologice anti TNF- $\alpha$  administrate pacienților care au leziuni palmo-plantare de psoriazis vulgar. În cazul unor pacienți cu leziuni diseminate pe corp dar care au și leziuni palmo-plantare, se poate asocia un tratament topic sau sistemic pentru acestea din urmă fără a fi necesară schimbarea terapiei biologice. Avem astfel o imagine obiectivă de ansamblu a evoluției bolii și posibilitatea ca pe baza unor dovezi științifice să abordăm personalizat și mai ales predictiv pacientul cu psoriazis vulgar formă severă.

##### **5. Studiul 5 – Nivelul seric al TNF- $\alpha$ la pacienții cu psoriazis vulgar formă severă cu sau fără terapie sistemică anterioară**

Alegerea terapiei adecvate pentru fiecare pacient cu psoriazis vulgar reprezintă o mare provocare pentru orice dermatolog. În prezent s-au dezvoltat numeroase terapii inovative care acționează pe mai multe căi fiziopatologice. Este vorba despre terapiile biologice anti TNF- $\alpha$ , anti IL12/23 (p40), anti IL17 sau anti IL23(p19)z. Fără a avea un biomarker de predicție în alegerea tratamentului pentru formele severe de psoriazis vulgar alegerea medicației se face în special pe criterii subiective.

Este o mare diferență de abordare terapeutică pentru un pacient bionativ în comparație cu un pacient bioexperimentat. O alegere inițială corectă a terapiei determină un răspuns mai rapid și cu remisiune mai importantă a leziunilor. În cazul pacienților care trebuie să schimbe o terapie devenită ineficientă, rezultatele pozitive se obțin mai greu și în general cu remisiuni mai puțin importante.

Din aceste motive am inițiat și acest studiu, încercând să validez nivelul seric al TNF- $\alpha$  ca biomarker de predicție pentru alegerea terapiei. Pacienții evaluați au fost împărțiți în două loturi, unii care nu aveau nicio terapie sistemică și alții care utilizaseră un tratament sistemic la care au devenit nonresponderi. 51 dintre aceștia erau naivi terapeutic în timp ce restul de 35 de pacienți utilizaseră o medicație sistemică. Pentru fiecare dintre aceștia s-au recoltat probe de laborator în vederea dozării citokinei TNF- $\alpha$ . Metoda de laborator utilizată a fost de dozare imunoenzimatică cu detecție prin imunofluorescență. Am încercat să stabilesc pentru fiecare dintre cele două loturi valoarea citokinei TNF- $\alpha$  astfel încât să putem aprecia din start clasa terapeutică pe care să o folosim.

Analiza și prelucrarea datelor din studiu a fost una de tip statistică descriptivă. Am utilizat grafice de tip histogramă sau box-plot și mai multe teste statistice. Toate au demonstrat faptul că cele două loturi aveau semnificație statistică. Nu s-a obținut însă o diferență statistică semnificativă privind nivelul citokinei TNF- $\alpha$  între cele două loturi de pacienți, astfel încât să certificăm inițierea terapiei biologice anti TNF- $\alpha$  pentru un anumit tip de pacient (bionaiv respectiv bioexperimentat). Totuși din această evaluare am constatat că pentru ambele loturi valoarea medie a citokinei TNF- $\alpha$  a fost crescută. Interesant este că valoarea serică a citokinei TNF- $\alpha$  a fost mai crescută la pacienții cu tratament anterior ( $14,44 \pm 16,32$ ) față de cei fără tratament ( $12,002 \pm 10,28$ ). O explicație ar putea fi că terapiile anterioare au acționat preponderent pe axa IL23/IL17 iar procesul fiziopatologic s-a transferat pe linia TNF- $\alpha$ . În acest fel am putea explica și eșecul terapeutic, toți pacienții din studiu fiind în formă severă de boală, practic cei cu terapii anterioare fiind nonresponderi.

Deși la nivel general nu avem o valoare de predicție a nivelului seric al citokinei TNF- $\alpha$  pentru diferite categorii de pacienți (bionaivi vs bioexperimentați), din acest studiu a reieșit totuși valoarea individuală a acestora. Dozând TNF- $\alpha$  putem alege o terapie biologică cu argumente științifice astfel încât să discutăm cu adevărat despre personalizare și predicție terapeutică. Indiferent dacă vorbim despre terapia inițială (bionaivi) sau despre schimbarea unui tratament (bioexperimentați). În final acesta înseamnă un management corect al pacientului cu psoriazis vulgar formă severă.

## Bibliografie

1. **Nicolescu AC**, Bucur Ș, Giurcăneanu C, Gheucă-Solovăstru L, Constantin T, Furtunescu F, et al. Prevalence and Characteristics of Psoriasis in Romania—First Study in Overall Population. *Journal of Personalized Medicine*. 2021 Jun 7;11(6):523.
2. **Nicolescu A**, Ionescu M, Constantin M, I. Ancuta, Ionescu S, Niculeț E, et al. Psoriasis Management Challenges Regarding Difficult-to-Treat Areas: Therapeutic Decision and Effectiveness. *Life*. 2022 Dec 7;12(12):2050–0.
3. Ben Abdallah H, Johansen C, Iversen L. Key Signaling Pathways in Psoriasis: Recent Insights from Antipsoriatic Therapeutics. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2021 Jun;Volume 11:83–97.
4. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *Journal of Experimental Medicine*. 2015 Nov 30;212(13):2203–12.
5. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *The Journal of Experimental Medicine*. 2016 Oct 17;213(11):2399–412.
6. Yan KL, Huang W, Zhang XJ, Yang S, Chen YM, Xiao FL, et al. Follow-Up Analysis of PSORS9 in 151 Chinese Families Confirmed the Linkage to 4q31–32 and Refined the Evidence to the Families of Early-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Feb 1;127(2):312–8.
7. Tawfik NZ, Abdallah HY, Hassan R, Hosny A, Ghanem DE, Adel A, et al. PSORS1 Locus Genotyping Profile in Psoriasis: A Pilot Case-Control Study. *Diagnostics*. 2022 Apr 20;12(5):1035.
8. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Dermato Venereologica*. 2020;100(3):55–65.
9. Home - OMIM [Internet]. [www.omim.org](http://www.omim.org). [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.omim.org>.
10. Baker B, Laman J, Powles A, van der Fits L, Voerman J, Melief M-J, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *The Journal of Pathology*. 2006;209(2):174–81.

11. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunological Reviews*. 2009 Jan;227(1):106–28.
12. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010 Mar;140(6):821–32.
13. Chen G, Shaw MH, Kim YG, Nuñez G. NOD-Like Receptors: Role in Innate Immunity and Inflammatory Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009 Feb;4(1):365–98.
14. Hall JMF, Cruser desAnge, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Dermatology Research and Practice*. 2012;2012:1–11.
15. Xu X, Piao H, Aosai F, Zeng X, Cheng J, Cui Y, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ /TNFR1/NF- $\kappa$ B pathways. *British Journal of Pharmacology*. 2020 Oct 19;177(22):5224-5245.
16. Alesci A, Lauriano ER, Fumia A, Irrera N, Mastrantonio E, Vaccaro M, et al. Relationship between Immune Cells, Depression, Stress, and Psoriasis: Could the Use of Natural Products Be Helpful? *Molecules*. 2022 Jan 1;27(6):1953.
17. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Sep 5;20(18).
18. Richter-Hintz D, Their R, Steinwachs S, Kronenberg S, Fritsche E, Sachs B, et al. Allelic Variants of Drug Metabolizing Enzymes as Risk Factors in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003 May 1;120(5):765–70.
19. Krämer U, Esser C. Cigarette Smoking, Metabolic Gene Polymorphism, and Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006 Mar;126(3):693–4.
20. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette Smoking, Body Mass Index, and Stressful Life Events as Risk Factors for Psoriasis: Results from an Italian Case–Control Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Jul;125(1):61–7.
21. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner Phenomenon. *The American Journal of Pathology*. 2008 Apr;172(4):961–71.

22. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Jan 8;19(1):179.
23. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 May;130(5):1373–83.
24. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009 Dec 1;119(12):3573–85.
25. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells. *Nature Immunology*. 2009 Jul 5;10(8):864–71.
26. Res PCM, Piskin G, de Boer OJ, van der Loos CM, Teeling P, Bos JD, et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 Producing CD8 T Cells in Lesional Skin Suggests Their Involvement in the Pathogenesis of Psoriasis. Unutmaz D, editor. *PLoS ONE*. 2010 Nov 24;5(11):e14108.
27. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nature Immunology*. 2009 Jul 5;10(8):857–63.
28. Menoret S, Tesson L, REMY S, Gourain V, Serazin C, Usal C, et al. CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> regulatory T Cells Characterization in the Rat Using a Unique transgenic *Foxp3-EGFP* model. *bioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). 2021 Dec 10;21(1):8.
29. Peters VA, Joesting JJ, Freund GG. IL-1 receptor 2 (IL-1R2) and its role in immune regulation. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013 Aug;32:1–8.
30. Liu S, Xu J, Wu J. The Role of Co-Signaling Molecules in Psoriasis and Their Implications for Targeted Treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Jul 20;12.
31. Mackern-Oberti J, Vega F, Llanos C, Bueno S, Kalergis A. Targeting Dendritic Cell Function during Systemic Autoimmunity to Restore Tolerance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014 Sep 16;15(9):16381–417.
32. Sundqvist KG. T Cell Co-Stimulation: Inhibition of Immunosuppression? *Frontiers in Immunology*. 2018 May 3;9.

33. Abraham M, Arnon Karni, Dembinsky A, Miller A, Gandhi R, Anderson D, et al. In vitro induction of regulatory T cells by anti-CD3 antibody in humans. *Journal of Autoimmunity*. 2008 Feb 1;30(1-2):21–8.
34. Soegaard-Madsen L, Johansen C, Iversen L, Kragballe K. Adalimumab therapy rapidly inhibits p38 mitogen-activated protein kinase activity in lesional psoriatic skin preceding clinical improvement. *British Journal of Dermatology*. 2010 Mar 25;162(6):1216–23.
35. Nagai S, Azuma M. The CD28–B7 Family of Co-signaling Molecules. *Co-signal Molecules in T Cell Activation*. 2019;1189:25-51:25–51.
36. Mavropoulos A, Rigopoulou EI, Liaskos C, Bogdanos DP, Sakkas LI. The Role of p38 MAPK in the Aetiopathogenesis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013:1–8.
37. Ikewaki N, Inoko H. A Very Late Activating Antigen- $\alpha$ 4 (CD49d) Monoclonal Antibody, BU49 Induces Phosphorylation of a cAMP Response Element-Binding Protein (CREB), Resulting in Induction of Homotypic Cell Aggregation and Enhancement of Interleukin-8 (IL-8) Production. *Microbiology and Immunology*. 2002 Oct;46(10):685–95.
38. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a Novel Proinflammatory Human Skin-Homing V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T Cell Subset with a Potential Role in Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2011 Aug 3;187(5):2783–93.
39. Hijnen D, Knol EF, Gent YY, Giovannone B, Beijn SJP, Kupper TS, et al. CD8+ T Cells in the Lesional Skin of Atopic Dermatitis and Psoriasis Patients Are an Important Source of IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17, and IL-22. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Apr;133(4):973–9.
40. Skepner J, Ramesh R, Trocha M, Schmidt D, Baloglu E, Lobera M, et al. Pharmacologic Inhibition of ROR $\gamma$ t Regulates Th17 Signature Gene Expression and Suppresses Cutaneous Inflammation In Vivo. *The Journal of Immunology*. 2014 Mar 15;192(6):2564–75.
41. Xue X, Pejman Soroosh, Aimee De Leon-Tabaldo, Luna-Roman R, Marciano Sablad, Rozenkrants N, et al. Pharmacologic modulation of ROR $\gamma$ t translates to efficacy in



- preclinical and translational models of psoriasis and inflammatory arthritis. *Sci Rep*. 2016 Dec 1;6(1).
42. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*. 2017;2(17023).
  43. Modificări și completări la anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 Protocol M.S.
  44. National Psoriasis Foundation - Home [Internet]. [www.psoriasis.org](http://www.psoriasis.org). Available from: <https://www.psoriasis.org/>
  45. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994 May;19(3):210–6.
  46. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2017 Mar 8;19(1).
  47. Menter A, Krueger GG, Paek SY, Kivelevitch D, Adamopoulos IE, Langley RG. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. *Dermatology and Therapy*. 2021 Jan 29;11(2):385–400.
  48. Costa L, Caso F, Cantarini L, Del Puente A, Scarpa R, Attenu M. Efficacy of tocilizumab in a patient with refractory psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2014 Apr 8;33(9):1355–7.
  49. Cordiali-Fei P, Trento E, D’Agosto G, Bordignon V, Mussi A, Ardigò M, et al. Decreased levels of metalloproteinase-9 and angiogenic factors in skin lesions of patients with psoriatic arthritis after therapy with anti-TNF- $\alpha$ . *Journal of Autoimmune Diseases*. 2006 Oct 5;3(1).
  50. Belasco J, Wei N. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? *Rheumatology and Therapy*. 2019 May 17;6(3):305-315.
  51. Lee BW, Moon SJ. Inflammatory Cytokines in Psoriatic Arthritis: Understanding Pathogenesis and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jul 19;24(14):11662–2.
  52. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatology*. 2018 Dec 1;154(12):1417.

53. Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, Ståhle M. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *Journal of Internal Medicine*. 2021 May 4;290(2):257–78.
54. Varshney P, Narasimhan A, Mittal S, Malik G, Sardana K, Saini N. Transcriptome profiling unveils the role of cholesterol in IL-17A signaling in psoriasis. *Scientific Reports*. 2016 Jan 19;6(1).
55. O’Sullivan TE, Rapp M, Fan X, Weizman OE, Bhardwaj P, Adams NM, et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. *Immunity*. 2016 Aug;45(2):428–41.
56. Saetang J, Sangkhathat S. Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2017 Nov 13;17(1):1403-1412.
57. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*. 2014 Feb;220(2):T47–59.
58. Kanie T, Jackson PK. Connecting autoimmune disease to Bardet–Biedl syndrome and primary cilia. *EMBO reports*. 2021 Jan 28;22(2).
59. Jin Y, Zhang F, Yang S, Kong Y, Xiao F, Hou Y, et al. Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist–hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *Journal of Dermatological Science*. 2008 Nov;52(2):123–9.
60. Strauss H. Zur Lehre von der neurogenen und der thyreogenen Glykosurie. *DMW Dtsch Med Wochenschr*. 1897;23, 275–278.
61. Arnold A. Primary hyperparathyroidism: molecular genetic insights and clinical implications. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2017 Oct 20;50. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0050/ea0050p11>
62. Abramczyk R, Queller JN, Rachfal AW, Schwartz SS. Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020 Oct;Volume 13:3571–7.
63. Ibrahim Erbagci, Zulal Erbagci, Gungor K, Necdet Bekir. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *PubMed*. 2003 Dec 1;57(6):299–303.
64. El-Asrar AMA, Struyf S, Kangave D, Al-Obeidan SS, Opdenakker G, Geboes K, et al. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clinical Immunology*. 2011 May;139(2):177–84.

65. Fraga NA de A, Oliveira M de FP de, Follador I, Rocha B de O, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012 Dec;87(6):877–83.
66. Mehta NN, Teague HL, Swindell WR, Baumer Y, Nicole Leanne Ward, Xing X, et al. IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis. *Scientific Reports*. 2017 Oct 23;7(1).
67. Su W, Zhao Y, Wei Y, Zhang X, Ji J, Yang S. Exploring the Pathogenesis of Psoriasis Complicated With Atherosclerosis via Microarray Data Analysis. *Frontiers in Immunology*. 2021 May 27;12.
68. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Aug;79(2):345–52.
69. Kim J, Suh YH, Chang KA. Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice. *Molecular Brain*. 2021 Jan 13;14(1):11:11.
70. Ancuța I, Nedelcu IA, Stoleriu G, Brănișteanu DE. The Amazing History of Methotrexate – 75 Years Later from its Discovery, Still the “Golden Standard” Therapy. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2023 Jan 2;126(1):3–9.
71. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *British Journal of Dermatology*. 2010 Nov 8;163(6):1282–90.
72. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2013 Jan;17(1):6–12.
73. Al-Daraji WI, Grant KR, Ryan K, Saxton A, Reynolds NJ. Localization of Calcineurin/NFAT in Human Skin and Psoriasis and Inhibition of Calcineurin/NFAT Activation in Human Keratinocytes by Cyclosporin A. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002 May;118(5):779–88.
74. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs in Context*. 2019 Apr 17;8(8:212570):1–11.

75. Reich K, Thaçi D, Stingl G, Andersen JS, Hiort LC, Lexner MO, et al. Safety of Brodalumab in Plaque Psoriasis: Integrated Pooled Data from Five Clinical Trials. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022 Mar 28;102(102:adv00683):1993.
76. Jean-Claude FATTIER. Final psoriasis report draft 17 Dec 2015 [Internet]. 2016. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf)
77. **Nicolescu AC**, Ionescu S, Ancuța I, Popa VT, Lupu M, Soare C, et al. Subepidermal Low-Echogenic Band—Its Utility in Clinical Practice: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2023 Mar 3;13(5):970–0.
78. **Nicolescu A**, Bucur Ș, Ancuța I, Ionescu S, Brănișteanu DE, Constantin MM. Challenging correlations between psoriasis severity and TNF- $\alpha$  levels in hard-to-treat areas. *Farmacia*. 2023 Jun;71, 6:6.
79. Berthier F, Lambert C, Genin C, Bienvenu J. Evaluation of an Automated Method for Cytokine Measurement Using the Immulite® Immunoassay System. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999 Jan 1;37(5).

## Lucrări științifice publicate

1. **Nicolescu A.C.**, Bucur Ș, Giurcăneanu C, Gheucă-Solovăstru L, Constantin T, Furtunescu F, et al. Prevalence and Characteristics of Psoriasis in Romania—First Study in Overall Population. *Journal of Personalized Medicine*. 2021 Jun 7; 11(6): 523.
2. **Nicolescu A.C.**, Ionescu M, Constantin M, I. Ancuta, Ionescu S, Niculeț E, et al. Psoriasis Management Challenges Regarding Difficult-to-Treat Areas: Therapeutic Decision and Effectiveness. *Life*. 2022 Dec 7; 12(12): 2050–0.
3. **Nicolescu A.C.**, Ionescu S, Ancuța I, Popa VT, Lupu M, Soare C, et al. Subepidermal Low-Echogenic Band—Its Utility in Clinical Practice: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2023 Mar 3; 13(5): 970–0.
4. **Nicolescu A.C.**, Bucur Ș, Ancuța I, Ionescu S, Brănișteanu DE, Constantin MM. Challenging correlations between psoriasis severity and TNF- $\alpha$  levels in hard-to-treat areas. *Farmacia*. 2023 Jun;71, 6:6.