

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



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GEORGE SORIN ȚIPLICA

Student-Doctorand:

DR. MONICA POPESCU (căs. PĂUN)

ANUL 2024

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



***ALOPECIA AREATA: COMORBIDITĂȚI ȘI IMPACTUL
STUDIULUI GENETIC ASUPRA TRATAMENTULUI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GEORGE SORIN ȚIPLICA

Student-Doctorand:

DR. MONICA POPESCU (căs. PĂUN)

ANUL 2024

Cuprins

| | |
|---|-----------|
| I. PARTEA GENERALĂ | 5 |
| Testele genetice în alopecie..... | 6 |
| Frecvența comorbidităților asociate cu alopecia areata..... | 6 |
| Alopecia areata și vitiligo: boli surori? | 7 |
| II. CONTRIBUȚII PERSONALE..... | 8 |
| 1. Ipoteza de lucru, scopul și obiectivele generale | 8 |
| 2. Metodologia generală a cercetării | 8 |
| 3. Contribuții privind investigarea a 15 gene în alopeciile non-cicatriciale | 9 |
| 3.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)..... | 9 |
| 3.2. Materiale și metodă..... | 10 |
| 3.3. Rezultate | 11 |
| 3.3.1 Genotip predominant în funcție de SNP | 12 |
| 3.3.2 Analiza componentelor principale (PCA) – Varianta AA și AGA (România și Brazilia)..... | 13 |
| 3.4. Discuții | 13 |
| 3.4.1. Limitările Studiului Doctoral numărul 1 | 18 |
| 3.5. Concluzii la Studiul Doctoral numărul 1 | 19 |
| 4. Contribuții privind comorbiditățile alopeciei areata și analiza similitudinilor cu vitiligo | 19 |
| 4.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)..... | 19 |
| 4.2. Materiale și metodă..... | 21 |
| 4.3. Rezultate | 21 |
| 4.4. Discuții | 24 |
| 4.4.1. Asemănări între AA și vitiligo | 28 |
| 4.4.2. Limitările Studiului Doctoral numărul 2..... | 30 |
| 4.5. Concluzii la Studiul Doctoral numărul 2 | 30 |
| III. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE | 32 |
| Bibliografie | 37 |
| Lista cu lucrări științifice publicate..... | 43 |

Mulțumiri

Lucrarea de doctorat a fost coordonată de Domnul Profesor Doctor George Sorin Țiplica, căruia îi mulțumesc foarte mult pentru atenta îndrumare, profesionalism, sprijin și încrederea acordată pentru care îi sunt profund recunoscătoare. Respect și alege mulțumiri pentru ajutorul, sfaturile și ideile oferite cu generozitate doamnei Profesor Doctor Carmen Maria Sălăvăstru. Mulțumiri deosebite Domnului Doctor Gustavo Torres de la Universitatea São Paulo, Brazilia din cadrul Centrului de Cercetare “Human Genome and Stem Cell” pentru ajutorul și susținerea oferită pentru realizarea studiului genetic. Totodată, aș vrea să mulțumesc și comisiei de doctorat: Doamnei Profesor Doctor Sanda Popescu, Doamnei Profesor Doctor Simona Georgescu și Domnului Profesor Doctor Alexandru Ulici, care m-au susținut și încurajat în cadrul prezentărilor anuale din cadrul Doctoratului. De asemenea, mulțumesc tuturor pacienților participanți din cadrul Studiilor Doctorale.

Nu în ultimul rând, mulțumesc părinților mei: Zhou Cun Cun și Popescu Dănut, Doamnei Doctor Luminița Stănciulescu și familiei mele care m-a susținut, încurajat și îndrumat pentru a finaliza și susține Teza de Doctorat.

I. PARTEA GENERALĂ

Alopecia areata (AA) reprezintă o boală autoimună complexă, care afectează fanerele și, mai rar, epiteliul pigmentar retinian. AA este o formă de alopecie non-cicatricială frecvent întâlnită în practica dermatologică și se caracterizează clinic prin apariția bruscă de plăci alopecice, rotund-ovalare, cel mai frecvent localizate la nivelul scapului. Populația afectată de AA este reprezentată preponderent de copii, adolescenți, adulți tineri și poate avea un impact negativ asupra calității vieții pacienților [1].

Din punct de vedere terapeutic, au fost descriși diverși agenți, însă niciunul cu efect curativ sau preventiv. Tratamentul formelor extinse de AA poate fi frustrant atât pentru medic cât și pacient din cauza răspunsului terapeutic slab și riscul crescut de recidivă al bolii [1]. Este cunoscut faptul că doar o singură moleculă este aprobată de către Agenția pentru Alimente și Medicamente (Food and Drug Administration – FDA) a Statelor Unite, și anume Baricitinib ce reprezintă un tratament sistemic destinat formelor severe de AA. În plus, eficacitatea terapeutică este dificil de estimat în contextul unui mecanismului fiziopatologic incomplet elucidat.

Studiile observaționale au arătat o componentă genetică în AA, demonstrând o incidență crescută la rudele de gradul I și la gemeni [2], fapt ce demonstrează că antecedentele familiale reprezintă un factor de risc important. Riscurile estimate pe parcursul vieții la frații, părinții și descendenții pacienților cu AA au fost de 7,1%, 7,8% și, respectiv, 5,7%, în timp ce riscul estimat pe viață în populația generală a fost de 2% [2]. Cu toate acestea, există o variabilitate în prevalența și dezvoltarea AA la pacienții cu antecedente familiale și este dificil de prezis un model, sugerând că alți factori, cum ar fi factorii de mediu sau stilul de viață, sunt necesari pentru apariția AA [3]. S-a observat că AA poate fi prezentă în cadrul membrilor familiei în 24,4% [4].

Totodată, a fost dovedit că AA este o boală poligenică complexă cu sute de polimorfisme uninucleotidice (SNP). SNP-uri sunt utilizate pentru a evalua predispoziția genetică a unui individ de a dezvolta o boală. Multe dintre aceste polimorfisme se regăsesc în regiunile genomice implicate în fenotipul sistemului imunitar, inclusiv activarea și funcționalitatea Treg și a limfocitelor T citotoxice, expresia citokinelor și prezentarea antigenului [5].

Testele genetice în alopecie

În anul 2010, un articol publicat în *Journal of Investigative Dermatology* a constatat că anumite polimorfismele uninucleotidice (SNP) din gene erau prezente mai frecvente la persoanele cu AA în comparație cu subiecții neafecțați. Studiile publicate recent au investigat posibilitatea legăturii între polimorfismele uninucleotidice (SNP) pe un număr mic de subiecți din populația australiană [6], europeană (Polonia [7], Marea Britanie și Germania [8]), China [9] și Coreea [10] și au concluzionat că SNP pot contribui la dezvoltarea și progresia alopeciilor non-cicatriciale.

Polimorfismele uninucleotidice (SNP), sunt cel mai frecvent tip de variație genetică în secvența ADN-ului. Secvența ADN este formată dintr-un lanț de patru baze nucleotidice precum A (Adenina), T (Timina), C (Citozina) sau G (Guanina). SNP-urile pot acționa ca markeri biologici, cu scopul de a localiza genele asociate cu boala [11].

TrichoTest (Laboratoarele Fagron, Spania) este un test genetic ce analizează 15 gene și 45 de variații genetice (SNP-uri), cele mai relevante în cadrul afecțiunilor alopecice. Testul genetic este bazat pe tehnologia cu microarray ADN. Acesta este non-invaziv și se recoltează de la nivelul mucoasei orale ale subiectului. Deși un anumit SNP poate să nu determine o anumită afecțiune, unele SNP pot fi asociate cu anumite boli. Trichotest evaluează SNP-urile genelor asociate cu alopeciile non-cicatriciale [6,7,9,10,12].

Frecvența comorbidităților asociate cu alopecia areata

Alopecia areata (AA) a fost considerată de-a lungul anilor doar o afecțiune cu impact estetic. În ultimii ani, studiile au arătat că AA ar putea fi asociată cu un risc crescut de dezvoltare a comorbidităților de tip inflamator și metabolic. Într-un studiu realizat de Conic et al. cu martori sănătoși [13], hiperlipidemia (19,8% vs 6,6%), obezitatea (18,1% vs 3,0%), diabetul zaharat (11,4% vs 7,4%) și sindromul metabolic (1,4% vs 0,3%) au fost frecvent asociate cu AA [14].

De asemenea, există o asociere a AA și cu alte boli autoimune precum vitiligo, tiroidita autoimună Hashimoto, lupus eritematos sistemic, psoriazis și artrita reumatoidă. Pacienții cu AA prezintă un risc mai mare de disfuncție tiroidiană cu prezența autoanticorpilor tiroidieni pozitivi (Ac-antitireoperoxidază, Ac anti-tireoglobulină) [7]. Numeroase studii retrospective, review-uri sistematice și cercetări

genetice au indicat posibilitatea unor căi moleculare comune între AA și comorbiditățile sale [15,16].

Mai mult, s-a observat o creștere a diatezei atopice la pacienții cu AA și o prevalență crescută a dermatitei atopice [17,18], rinită alergică, conjunctivită alergică și astm bronșic. Relația este bidirecțională deoarece persoanele atopice sunt cunoscute că ar prezenta un risc mai crescut de a dezvolta AA [19]. Zhang și colaboratorii [20] au observat că alerggia la acarieni a fost asociată cu severitatea AA iar alte studii au arătat că tratamentul antihistaminic sau desensibilizarea la acarienii de praf de casă ar putea reduce severitatea alopeciei la pacienții atopici diagnosticați cu AA [21,22].

Alopecia areata și vitiligo: boli surori?

Comorbiditatea alopeciei areata (AA) cu vitiligo reprezintă o asociere importantă pentru studiul prezent. Suprapunerea directă a genelor asociate între vitiligo și AA sunt reprezentate de alelele HLA, IL2RA și CTLA4 însă acestea pot fi comune și altor afecțiuni autoimune [23]. Gill și colaboratorii [24] au descoperit asocieri între AA și vitiligo și au postulat o posibilă patogeneză comună a celor două boli. Melanocitele sunt ținta distrugerii imune în vitiligo și se presupune că reprezintă ținta atacului imun și în AA [25]. În ambele boli, sursa de regenerare a foliculului pilos este reprezentată de bulbul foliculului pilos, care repopulează cu melanocite epidermul depigmentat din cadrul vitiligo și stimulează formarea de fire noi de păr în AA [26]. Se crede că, în ambele afecțiuni, procesul de regenerare este reglat prin semnalizare coordonată între melanocite și keratinocite [26].

A fost observat că afecțiunile autoimune asociate cu vitiligo (tiroidita autoimună, psoriazis, diabet) sunt crescute în rândul rudelor de gradul I, indiferent dacă acestea erau afectate sau nu de vitiligo [27].

Mai mult, s-a observat că în AA sunt afectate cu precădere firele de păr pigmentate și sunt raportate cazuri cu AA și firele de păr hipopigmentate neafectate de boală. Deseori, în AA firele de păr recrescute sunt adesea hipopigmentate. În leziunile de vitiligo, melanocitele sunt reduse sau absente de la nivelul epidermic dar și de la nivelul infundibulului foliculului pilos. Cu toate acestea, precursorii melanocitelor sunt prezenți în bulbul foliculului pilos, care pot fi activați prin fototerapie pentru a prolifera, a migra și a se diferenția [26,28].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Ipoteza de lucru, scopul și obiectivele generale

Scopul Tezei este de a analiza testarea genetică a pacienților cu AA și alopecia androgenetică (AGA) (utilizat pentru a obține rezultate terapeutice predictibile) la pacienții români și brazilieni și de a evalua comorbiditățile AA, vitiligo fiind cea mai importantă comorbiditate pentru studiul prezent. În cadrul Tezei, sunt prezentate două Studii Doctorale ce prezintă 12 obiective.

Obiectivele principale ale primul Studiu Doctoral sunt de a evalua, analiza și compara rezultatele testării genetice a 15 gene la pacienții diagnosticați clinic cu AA sau alopecia androgenetică (AGA) din România și Brazilia. Scopul testării genetice este de a obține un tratament adaptat tipului de alopeciei în vederea obținerii de rezultate predictibile.

Obiectivele principale ale celui de-al doilea Studiu Doctoral sunt de a evalua asemănări cu privire la istoricul socio-demografic, medical și calitatea vieții la pacienții români cu AA și vitiligo pentru a demonstra că cele două boli sunt boli surori. În cadrul acestui studiu, sunt prezentate și două cazuri clinice: primul caz este al unui pacient diagnosticat cu AA și vitiligo (coexistentă rară) și al doilea pacient cu AA ce prezintă firele de păr hipopigmentate neafectate de boală, fapt ce poate susține răspunsul împotriva melanocitelor foliculilor piloși din AA.

Studiile au fost aprobate de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Colentina, din București (aprobare număr: 17/22.12.2022 pentru studiul genetic și 18/22.12.2022 pentru studiul alopecia areata și vitiligo: boli surori). Pentru studiul genetic, fiecare pacient a semnat un Consimțământ Informat.

2. Metodologia generală a cercetării

Pentru a răspunde scopului Tezei de Doctorat, am efectuat două studii care urmăresc atingerea obiectivelor generale menționate în cadrul subcapitolului “Ipoteza de lucru și obiectivele generale” ale lucrării.

Primul Studiu Doctoral intitulat „Investigarea a 15 gene în alopeciile non-cicatriciale”, a permis analiza genetică a datelor pacienților cu AA și AGA din Brazilia și România ce au efectuat testul genetic utilizat pentru obținerea unui răspunsului

terapeutic predictibil. Studiul a evaluat datele genetice a 1169 pacienți: 287 pacienți din România și 882 pacienți din Brazilia. Testul genetic analizează pentru fiecare pacient: SNP, genele și genotipurile cel mai frecvent asociate cu alopeciilor necicatriciale. Proiectul a fost realizat prin intermediul colaborării cu Dr. Gustavo Torres din cadrul Departamentul de Cercetare al Genomului Uman și a Celulelor Stem a Universității din São Paulo, Brazilia și Laboratorul Fagron din Spania. În cadrul studiului, au fost atinse obiectivele de analizarea și compararea genelor și genotipurilor la pacienții cu AA și AGA din România și Brazilia. Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic Colentina, din București (aprobare număr: 17/22.12.2022). Pentru studiul genetic, fiecare pacient a semnat un Consimțământ Informat.

Cel de-al doilea Studiu Doctoral intitulat „Contribuții privind comorbiditățile alopeciei areata și analiza similitudinilor cu vitiligo“ a constat în evaluarea asemănărilor cu privire la istoricul socio-demografic, medical și calitatea vieții la pacienții români cu AA și vitiligo printr-un chestionar explorator. De asemenea, din vasta cazuistică, au fost selectate și ilustrate în cadrul Tezei de Doctorat, două raportări de caz deosebite: primul caz de coexistență a AA cu vitiligo și cel de-al doilea caz de respectarea firelor de păr hipopigmentate în AA.

3. Contribuții privind investigarea a 15 gene în alopeciile non-cicatriciale

3.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)

Alopecia androgenetică (AGA) și alopecia areata (AA) sunt cele mai frecvente tipuri de alopecie non-cicatricială. AA este o boală autoimună complexă cu un substrat genetic care vizează foliculul pilos în faza de creștere, anagenă [23]. Aceasta se prezintă de obicei sub forma de plăci alopecice rotunde și afectează cel mai frecvent copiii și adulții.

AGA se caracterizează prin rețracția liniei frontale a părului și alopecia difuză, preponderent la nivelul vertexului. Pacienții cu AGA prezintă o fază anagenă mai scurtă a ciclului folicular, care gradual va determina reducerea lungimii și diametrului firului de păr, pentru ca ulterior acestea să devină fire de păr tip vellus [29]. Etiologia și fiziopatologia AGA nu sunt pe deplin elucidate, însă factorii genetici [30] și hormonal (hormonii androgeni) sunt incriminați [31].

Evaluarea și diagnosticul AA [7] și AGA ar trebui să includă un istoric medical, un examen clinic, dermoscopie și pull-test. Investigații suplimentare pentru AA, cum ar fi biopsia scalpului, nu sunt de obicei necesare [7].

În cadrul Tezei, sunt analizate, evaluate și comparate asocierile dintre tipurile de alopecie non-cicatriciale (AGA și AA) și 45 de polimorfisme uninucleotidice (SNP) și 15 gene identificate în studiile anterioare care au fost asociate cu tipurile de alopecie menționate [6-10]. Populația evaluată a inclus pacienți diagnosticați clinic cu AA sau AGA, din România și Brazilia.

Obiectivele primului Studiul Doctorat sunt:

Obiectivul numărul A1: Analizarea și compararea a 15 gene și 45 genotipuri la pacienții cu AA și AGA din România și Brazilia.

Obiectivul numărul A2: Compararea răspunsului la tratament la pacienții cu AA și AGA din România și Brazilia, bazat pe rezultatele genetice.

Obiectivul numărul A3: Identificarea celor mai frecvente genotipuri implicate în AA și AGA la pacienții români și brazilieni.

Obiectivul numărul A4: Estimarea ponderii afecțiunilor alopecice (AA și AGA) ale pacienților analizați.

3.2. Materiale și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv privind asocierile dintre AA și AGA și 45 de polimorfismele uninucleotidice (SNP) a 15 gene pentru un total de 1169 de pacienți: 287 de pacienți români (grupul 1) și 882 de pacienți brazilieni (grupul 2). Ambele grupuri au fost diagnosticate cu AA sau AGA. Diagnosticul de AGA sau AA a fost confirmat de medici din România și Brazilia, pe baza evoluției bolii, al aspectului clinic și al examenului dermatoscopic. Probele ADN au fost recoltate de la nivelul mucoasei orale cu ajutorul unui tampon. Toate testele de genotipare au fost efectuate prin metoda reacției cantitative în lanț a polimerazei (qPCR).

SNP-urile evaluate și genele asociate au fost: rs9282861 (gena SULT1A1), rs523349 (gena SRD5A2), rs39848 (gena SRD5A1), rs10782665 (gena PTGFR-3), rs1328446 (gena SRD5A2), rs132844846 (gena PTGFR-486) gena), rs13283456 (gena PTGES2), rs2229765 (gena IGF1R), rs6198 (gena GR-alfa), rs533116 (gena GPR44-2), rs545659 (gena GPR44-1), (gena GPR44-1), (gena rs2471521) gena CRABP2), rs13078881 (gena BTB), rs4343 (gena ACE).

Fiecare test genetic pentru alopecie afișează genotipul și gena subiectului și predictibilitatea unui tratament eficient (exemplu: genotipul AA al genei GR-alfa este legat de o predispoziție la sensibilitatea normală la glucocorticoizii topici și, prin urmare, glucocorticoizii ar reprezenta un tratament eficient).

3.3. Rezultate

Analizarea datelor genetice ale pacienților cu AA și AGA a permis identificarea și compararea celor mai frecvente genotipuri ale populației române și braziliene. Rezultatele parțiale au fost publicate în jurnalul Medicina (MDPI) anul 2023 (DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59091654>). De asemenea, acestea au fost prezentate în cadrul Congresului Național Qvo Vadis? Clasic și Modern, 10-12 noiembrie 2023, la București.

Datele genetice au fost colectate, analizate, codificate și introduse în Statistical Package for Social Science (IBM SPSS, NY, USA) versiunea 23. Testul Chi-pătrat se utilizează în cazul variabilelor categoriale (nominale sau ordinale) și furnizează informații despre legătura dintre două variabile. Testul se bazează pe frecvențele observate f_i , care reprezintă frecvențele de apariție a elementelor componente ale celor două variabile, în cazul nostru SNP-ul, respectiv Țara. Elementele componente pentru variabila SNP sunt genotipurile, pentru variabila țara, Brazilia și România. Pe baza frecvențelor observate se determină după un anumit algoritm de calcul, frecvențe teoretice pentru fiecare frecvență observată. Rezultă că fiecărei celule cu frecvențe observate (f_i) îi corespunde o celulă cu valori teoretice (f_{ti}).

În funcție de valoarea χ^2 determinată și de numărul gradelor de libertate (df), testul Chi pătrat furnizează pragul de semnificație efectiv, notat cu p , care se va compara cu pragul de semnificație considerat în cercetarea statistică, în cazul nostru $\alpha=0.05$.

Decizia referitoare la asocierea (dependența) sau neasocierea (independența) celor două variabile se va lua în funcție de rezultatul comparației dintre pragurile p și α .

Ipotezele cercetării:

- *Ipoteza de nul (H_0):* Între o variabilă SNP cu genotipurile sale și variabila ȚARA (Brazilia și România) nu există nicio asociere, variabilele fiind independente.

- *Ipoteza alternativă (H_1):* Între o variabilă SNP cu genotipurile sale și variabila ȚARA (Brazilia și România) există o asociere, variabilele fiind dependente.

Decizia:

1. Dacă $p \leq 0.05$ (α) se respinge ipoteza de nul și se afirmă că între cele două variabile există o legătură, în sensul că datele (genotipurile) unui SNP depind de țară.
2. Dacă $p > 0.05$ (α) se acceptă ipoteza de nul și se afirmă că între cele două variabile nu există o legătură, în sensul că datele (genotipurile) unui SNP nu depind de țară (sunt asemănătoare).

Testul Chi pătrat stabilește dacă există sau nu o asociere (legătură) între 2 variabile, în cazul de față variabilele sunt Țara (Brazilia, România) și SNP-ul (SNP-urile cu genotipurile specifice).

SNP-urile pentru care valoarea pragului de semnificație $p < 0.05$ sunt reprezentate de GR-ALPHA, GPR44-2, SULT1A1 și CRABP2 sunt dependente de țară (sunt semnificativ diferite în Brazilia față de România). GR-ALPHA, GPR44-2, SULT1A1 și CRABP2 sunt gene care asociate cu rezistența sau sensibilitatea la corticosteroizi, respectiv la prostaglandina D2, minoxidil și acid retinoic (vitamina A).

3.3.1 Genotip predominant în funcție de SNP

Genotipul *AA* a fost cel mai frecvent în genele, respectiv SNP: GR-alpha-RS6198, GPR44-1-RS545659 iar genotipul *AG* în CYP19A1- RS2470152, PTGFR-2-RS1328441, ACE-RS4343 și IGF1R- RS2229765. Totodată, genotipurile *CC* au fost întâlnite mai frecvent în gena, respectiv SNP SRD5A2- RS523349, PTGES2-RS13283456 și SULT1A1- RS9282861 iar *GG* în CRABP2- RS12724719, BTDRS13078881, GPR44-2- RS533116 și PTGFR-1- RS6686438 iar pentru gena SRD5A1, respectiv PTGFR-3, genotipurile predominante au fost reprezentate de *CT*, respectiv *GT*. Totodată, analiza statistică a relevat o preponderență a *AA* mai crescută în România, 9,8% față de Brazilia, 5,8%. Cazurile de *AGA* au fost majoritare, respectiv 94,2% în Brazilia și 90,2% în România.

Distribuțiile procentuale pentru fiecare genă ale pacienților sunt redată și reprezentate grafic în cadrul Tezei de Doctorat.

3.3.2 Analiza componentelor principale (PCA) – Varianta AA și AGA (România și Brazilia)

Analiza componentelor principale (PCA) este o tehnică statistică utilizată prin condensarea dimensiunilor la câteva componente principale (PC) care descriu cel mai bine modelele principale [32]. În cele două cazuri analizate (AA și AGA), observăm aceleași componentele principale pentru următoarele SNP: **rs6198**, **rs2470152**, **rs39848**, **rs523349**, **rs545659**, **rs533116** și **rs6686438**. SNP-urile menționate corespund următoarelor gene: GR-alpha, CYP19A1, SRD5A1, SRD5A2, GPR44-1, GPR44-2, PTGFR-1. Variantele receptorilor de glucocorticoizi GR-alpha sunt asociate cu rezistența sau sensibilitatea la corticosteroizi, ale celor de aromatază (CYP19A1) cu o conversie scăzută a testosteronului în estrogeni și cu o conversie ridicată în dihidrotestosteron (DHT), care inhibă creșterea foliculilor piloși. Variantele genelor SRD5A1 și SRD5A2 sunt asociate cu o activitate crescută a activității lor, ceea ce duce la niveluri crescute de DHT, ce poate determina alopecia. Variantele receptorului 2 al prostaglandinei D2 (GPR44 sau CRTH2) sunt asociate cu o stabilitate crescută a ARNm GPR44, ceea ce determină o reacție crescută la prostaglandina D2 și induce regresia foliculului pilos. Nu în ultimul rând, variantele receptorului de prostaglandină F (PTGFR) sunt legate de eficacitatea tratamentului cu Latanoprost (analog de prostaglandină).

3.4. Discuții

Genotipul cel mai răspândit, GA, a fost observat în următoarele SPN: rs533116 (gena GPR44-2), rs2470152 (gena CYP19A1), rs1328441 (gena PTGFR-2), rs4343 (gena ACE) și rs2470152 (gena CYP19A1). Prostaglandina D2 (PGD2) prezintă doi receptori: GPR44 și PTGDR [33]. Variantele receptorului 2 al PDG2 (GPR44-2) au fost asociate cu o creștere a GPR44, rezultând o receptivitate mai mare la scăderea nivelului de prostaglandină D2, ce determină reducerea și miniaturizarea foliculilor piloși [34]. În cadrul Studiului Doctoral au fost evaluate două variante ale GPR44:

- rs533116 - asociat cu o exprimare mai crescută a receptorilor PGD2 atunci când pacientul prezintă genotipul AA [35,36].
- rs545659 - asociat cu o stabilitate crescută a ARNm GPR44 atunci când este prezent genotipul GG [35,37].

Variațiile genetice GPR44 analizate în cadrul testului permit identificarea unei concentrații și a activității receptorilor GPR44. Deoarece inhibitorii de PGD2 (prostaquinona, timoquinona) acționează asupra inhibării sintezei PGD2, testul genetic oferă o indicație despre potențiala eficacitate a tratamentului. Aceștia au fost recomandați în 47.1% din cazurile de AGA în Brazilia, respectiv 28.6% în România și 43.8% în Brazilia și 37.5% în România pentru cazurile de AA. Rossi et. al [38] au realizat un studiu dublu-orb unde zece pacienți au aplicat tratament topic cu timoquinona, un inhibitor natural de PGD2 și au raportat o ameliorare a densității și grosimii firelor de păr după 3 luni de tratament. Contrar, un studiu cu setipiprant, un inhibitor sintetic de PGD2, la bărbați cu AGA au arătat că medicația a fost bine tolerată dar nu a demonstrat diferențe semnificative statistic de eficacitate comparativ cu placebo [39]. În ceea ce privește SPN-ul rs545659 analizat în cadrul studiului doctoral, majoritatea subiecților au prezentat un GPR44 crescut care induce regresia foliculului pilos.

În cadrul alopeciiilor non-cicatriciale, gena aromatazei (CYP19A1) prezintă o conversie scăzută a testosteronului în estrogeni și crescută în DHT. Receptorii de estrogeni au fost identificați în foliculii piloși [40] iar estradiolul poate influența ciclul foliculilor piloși și creșterea acestora prin legarea de receptorilor de estrogeni cu afinitate crescută care sunt exprimați local [41]. Studiul nostru a arătat că este recomandată aplicarea de 17- α estradiol (inductor de aromatază) în 37.3% cazuri din Brazilia cu AGA și 42.9% în România. Pe de altă parte, Choe și colaboratorii au efectuat un studiu pe 69 de subiecți cu AGA dintre care, un procent foarte mare (92,7%) au răspuns favorabil la 0.025% 17 α -estradiol topic [42]. În mod surprinzător, 17- α estradiol a arătat un răspuns terapeutic mai bun în AA decât în AGA (>48.0% în ambele grupuri). Estradiolul plasmatic în limite normale, poate crește activitatea la nivelul axului hipotalamo-hipofizar, dar poate, de asemenea și inhiba răspunsul în condiții de stres, de obicei prezent în AA [43]. Zhang et al. au descoperit că a existat o corelație pozitivă între nivelurile plasmatice de estradiol la șoarecii control, ce nu este prezentă la șoarecii cu AA. Studiile pe șoareci cu AA au arătat prezența un răspuns aberant la stres cu efecte la nivel axului hipotalamo-hipofizo-gonadal [43], fapt ce poate explica și eficacitatea crescută a 17 α -estradiol topic din studiul nostru.

Gena PTGFR (receptorul prostaglandinei F) mediază comportamentul receptorului celular principal al PGF2 α și este exprimată la nivelul papilelor dermice

[44,45]. Testul genetic analizează un set de variații genetice ale PGTFR asociate cu răspunsul terapeutic favorabil sau nefavorabil la latanoprost [46]:

- rs6686438 (PGTFR-1) și SNP rs10782665 (PGTFR-3): variantele alelei T sunt legată de o eficacitate crescută la latanoprost [46]. Dacă alela G este prezentă, există o probabilitate mai mare de a nu obține un răspuns favorabil la latanoprost [46].

- SNP rs1328441 (PGTFR-2): varianta alelei G este asociată cu o eficacitate crescută la tratamentul cu latanoprost [46]. Dacă alela A este prezentă, există o probabilitate crescută de a nu obține un răspuns la latanoprost [46].

Latanoprost este un analog sintetic al prostaglandinei F_{2α} ce prezintă o mare capacitate de a stimula sinteza ADN-ului în anumite tipuri de celule și de a iniția răspunsul mitogen [47]. Blume Peytavi și colab. au raportat că latanoprost stimulează fazele anagene, cât și fazele telogene ale creșterii părului și induce apariția de fire de păr noi în faza de creștere [48].

Referitor la gena PTGFR-1, răspunsul la latanoprost a fost benefic în AGA la mai mult de jumătate din pacienții din Brazilia (60.8%) și mai scăzut la cei din România (46.4%). În mod interesant, mai mult de 50% dintre pacienții cu AA au obținut o predicție bună a răspunsului terapeutic la latanoprost (genotip GG). Având în vedere faptul că receptorul 2 al prostaglandinei F (PTGFR-2) a fost asociat în principal cu eficiența tratamentului cu analogi de prostaglandină precum latanoprost, în urma analizei genei PTGFR-2 din cadrul Studiului Doctoral, s-a observat că răspunsul terapeutic a fost semnificativ mai bun la pacienții români comparativ cu cei brazilieni, atât pentru AGA cât și AA (genotip GA). Nu în ultimul rând, gena PTGFR-3 a SPN-ului rs10782665 a fost asociată cu eficacitatea tratamentului cu latanoprost cu genotipul GT mai bun la pacienții cu AGA din România (50.0%) comparativ cu Brazilia (33.3%). În AA, latanoprost a fost aplicat preponderent pentru formele cu afectarea genelor iar studiile clinice arată rezultate variabile precum: eficiență în 45% dintre pacienții cu AA la nivelul genelor în urma aplicării latanoprost soluție 0,005% [49] sau absența rezultatelor [50]. În AGA, latanoprost a obținut rezultate favorabile [48,51].

Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) are rolul de a activa angiotensina II (forma activă) cu rol vasoconstrictor, din forma sa inactivă, angiotensina I [52]. Gena ACE prezintă două forme în cadrul modificărilor codului genetic și anume: ACE I și ACE D, corespunzătoare unei inserții (I) sau deleției (D) a unei regiuni scurte de ADN din interiorul genei [53]. Pacienții cu alela I prezintă de obicei o activitate redusă a ACE

în comparație cu pacienții care poartă alela D [53,54]. Alela de risc G acționează ca un marker pentru pacienții care poartă alela D [54]. Pacienții purtători ai variației alelei G G2328A au nivelul de ACE crescut, ceea ce duce la conversie crescută a angiotensinei I în angiotensină II și astfel crescând vasoconstricția [55]. Angiotensina I pare să fie implicată în inflamația AA și este considerată a fi cauza consumului de ACE și a nivelurilor reduse ale enzimei în țesut [56]. În cadrul Studiului Doctoral, testul genetic analizează variația genetică a SNP-ului rs4343, corespunzătoare genei ACE și au fost asociate cu nivel plasmatic crescut de angiotensină la 49,0% dintre pacienții cu AA din Brazilia și 54,8% din România. Vasoconstricția indusă de angiotensina I poate fi ameliorată prin aplicarea de minoxidil care induce vasodilatație local.

S-a demonstrat că factorului de creștere asemănător insulinei I (IGF-1) afectează proliferarea foliculară și ciclul de creștere al firelor de păr, precum și diferențierea foliculară. Un studiu a raportat că trei pacienți cu alopecie de cauză primară (deficit de IGF-1) sau secundară unei intervenții chirurgicale hipofizare [57]. Interesant, un alt studiu ce a cuprins 9 pacienți cu AGA, o expresie crescută a nivelurilor de ARN mesager al IGF-1 în papila dermică a fost asociată cu răspunsul terapeutic favorabil al pacienților la finasteridă. Cefarantina este o substanță ce stimulează creșterii foliculară prin creșterea producției de IGF-1 [58,59]. Testul genetic analizează prezența SNP rs2229765 în gena IGF1R și a fost observat că pacienții purtători de o alelă A în această variație au niveluri mai scăzute de IGF-1 plasmatic [60]. Studiul Doctoral a arătat că variantele IGF-I au fost asociate cu niveluri plasmatice mai scăzute de IGF-1 la jumătate dintre pacienții evaluați, fapt ce indica posibilitatea tratamentului cu cefarantina topică, atât la pacienții cu AGA cât și AA.

Genotipul AA a fost mai frecvent pentru SNP rs6198 (gena GR-alfa) și rs545659 (gena GPR44-1) în ambele țări. Analiza SNP rs6198 indică faptul că variantele receptorului de glucocorticoizi (GR sau NR3C1) sunt asociate cu rezistența sau sensibilitatea la corticosteroizi [61,62]. Există două izoforme ale GR: GR α și GR β [63]. GR α este izoforma GR clasică care mediază acțiunile glucocorticoizilor, în timp ce GR β este cunoscut pentru creșterea rezistenței la efectele farmacologice ale corticosteroizilor [63]. Polimorfismul A3669G (rs6198) al genei GR codifică izoforma GR β , fiind un factor care contribuie la rezistența la corticosteroizi. Testul genetic utilizat în cadrul Studiului Doctoral analizează prezența polimorfismului rs6198, o variație cu o prevalență globală între 20% și 40% în populația generală [64]. În cazul

în care acest polimorfism este observat la pacient, eficacitatea tratamentului cu glucocorticoizi va avea o probabilitate mare de a fi redusă, din cauza expresiei GR β . În cazul AA, analiza a arătat că 73.6% dintre pacienții brazilieni, respectiv 67.6% români prezintă sensibilitate la corticoterapie topică. Genotipul AA al genei GPR44-1 a fost observat în 68,6% din cazurile din Brazilia, respectiv 63,1% din cazurile AA, 75,0% din cazurile AGA din România și 62,9% din cazurile AA. Un tratament prescris mai rar este cel cu inhibitori de prostaglandine D2 (Cetirizine și/sau Prostaquinon); iar în cadrul studiului actual, testul genetic recomandă inhibitori de PGD2 în mai mult de jumătate de cazuri de AA din ambele țări.

Pentru SPN rs9282861(SULT1A1), rs523349 (gena SRD5A2) și rs13283456 (gena PTGES2), genotipul CC a fost mai frecvent întâlnit. Gena SULT1A1 codifică sulfotransferaza care are rolul de a activa minoxidilul. În cadrul Studiul Doctoral, tratamentul cu minoxidil a arătat o predicție a unui rezultat terapeutic bun la mai mult de jumătate dintre pacienții cu AGA (52,9% în Brazilia și 50,0% în România) și AA (52,6% în Brazilia și 53,3% în România). În mod surprinzător, pacienții cu AGA prezentau un răspuns favorabil la tratamentul cu finasteridă în doar 37.3% cazuri din Brazilia, respectiv 48.1% în România. Interesant, în AA, răspunsul terapeutic la finasteridă a fost mai crescut decât în AGA, 48.9% în Brazilia, respectiv 42.9% în România. În proporție de 67.6% - 80.4% dintre pacienții cu AGA și AA aveau nivel normal de PGES2. Minoxidilul poate stimula creșterea nivelului de PGE2 la pacienții cu deficit de prostaglandină [65].

Genotipul GG a fost asociat cel mai frecvent asociat cu următoarele SPN-uri: rs12724719 (gena CRABP2), rs13078881 (gena BTBD9) și rs6686438 (gena PTGFR-1). Acidul retinoic se poate prescrie complementar tratamentului cu minoxidil în alopecie, cu scopul de a obține o eficacitate a răspunsului terapeutic mai crescută. Proteina 2 de legare a acidului retinoic celular (CRABP2) este o proteină de legare citoplasmatică, codificată de gena CRABP2 cu rol în transportul acidului retinoic către receptorii săi intracelulari [66,67]. Variația rs12724719 a genei CRABP2 este asociată cu o concentrație mai crescută de acid retinoic sangvin din cauza transportului intracelular scăzut, ce determină astfel scăderea eficacității tratamentului cu acid retinoic [66]. Testul genetic analizează prezența alelei A homozigote asociate cu transportului acidului retinoic CRABP2 scăzut [66]. Analiza noastră genetică a relevat că nu este

necesară suplimentarea cu acid retinoic în 66.1% de cazuri de AA din Brazilia, respectiv România, deoarece nivelurile erau fiziologice.

Biotinidaza primară sau secundară poate reprezenta o cauză rară a alopeciiilor non-cicatriciale [68,69]. Gena BTM care codifică biotinidază și SNP rs13078881 corespunzător genei BTM sunt analizate în cadrul studiului doctoral. Prezența alelei C este legată de deficitul de biotinidază. Analiza genetică nu a indicat necesitatea suplimentării cu biotină în 93% din cazurile din România și Brazilia care este în aceeași direcție cu studiile publicate în literatură de Georgala et al.[69] și Patel et al.[68]

În ceea ce privește SPN rs39848 (gena SRD5A1), genotipul mai comun a fost CT. Analiza genetică a arătat că creșterea activității SRD5A1 duce la creșterea nivelului de DHT și la inhibarea creșterii părului. Testosteronul este transformat în DHT prin acțiunea 5 α -reductazei [70]. Finasterida și dutasterida, sunt inhibitori ai 5 α -reductazei utilizați frecvent în AGA. O meta-analiză a arătat că în studiile clinice, dutasterida pare să fie mai eficient ca finasterida pentru tratamentul AGA [71]. În cadrul Studiului Doctoral, datele sunt în unanimitate cu meta-analiza și arată că tratamentul cu inhibitori de 5 alfa-reductaza dutasterida este recomandat la 43,1% dintre brazilieni și 53,6% dintre români la pacienții AGA iar finasteridă în doar 37.3% cazuri din Brazilia, respectiv 48.1% în România. Ghassemi et al. au studiat efectele polimorfismului genelor și răspunsul la terapia cu finasteride la bărbații cu alopecie androgenă ereditară și au concluzionat că polimorfismul genelor și modelul de moștenire prezintă un rol important în determinarea unui plan de tratament, a dozei și duratei terapeutice [72].

3.4.1. Limitările Studiului Doctoral numărul 1

Studiul nostru a avut mai multe limitări. În primul rând, sunt necesare mai multe date cu privire la severitatea, momentul, istoricul personal și familial și antecedentele terapeutice. În al doilea rând, populația studiului a fost din Brazilia sau România, ceea ce poate să fi limitat aplicabilitatea rezultatelor pe un eșantion mai mare. Totodată, studiul nu a permis evaluarea originii subiecților, fapt ce poate reprezenta o limitare deoarece este posibil ca populațiile studiate să nu fie exclusiv de origine română sau braziliană. De asemenea, numărul pacienților studiați a fost inegal, iar dimensiunea eșantionului poate influența rezultatele cercetării.

3.5. Concluzii la Studiul Doctoral numărul 1

Genele GR-alfa, GPR44-2, SULT1A1 și CRABP2 au fost statistic semnificative în Brazilia și România. Gena SULT1A1, implicată în evaluarea răspunsului la tratamentul cu minoxidil, a arătat că minoxidil este eficient în jumătate din cazurile de AGA și AA. Majoritatea celorlalte genelor studiate nu au arătat diferențe între cele două populații, sugerând un fond genetic comun.

În plus, variantele genei ACE au fost asociate cu niveluri plasmatiche crescute de angiotensină, iar variantele factorului de creștere I asemănător insulinei (IGF-I) cu niveluri plasmatiche mai scăzute de IGF-1 în jumătate dintre subiecții analizați. Studiul Doctoral a arătat că variantele IGF-I au fost asociate cu niveluri plasmatiche mai scăzute de IGF-1 la jumătate dintre pacienții evaluați, fapt ce indică posibilitatea tratamentului cu cefarantina topică, atât la pacienții cu AGA cât și AA.

Latanoprost nu este recomandat în 60,8% din cazurile de AGA la pacienții brazilieni și 46,4% dintre pacienții români. Pe de altă parte, dutasterida este recomandată la 43,1% dintre brazilieni și 53,6% dintre români la pacienții AGA.

Analiza genei CYP19A1 a arătat că 17- α estradiol ar putea prezenta avea răspuns terapeutic favorabil în AA, mai crescut decât în AGA (>48.0% în ambele grupuri). Studiul doctoral nu indică necesitatea suplimentării cu biotină în mai mult de 90% din cazurile de AA și AGA din ambele grupuri. Adițional, analiza statistică a componentelor principale (PCA) a arătat că genele SRD5A1, SRD5A2, PTGES2, CRABP2 și BTDR nu contribuie în mod substanțial la componentele principale.

Diagnosticul precoce și recunoașterea pattern-ului genetic este important în evaluarea și managementul AA. De asemenea, este important de menționat că rolul SNP-urilor în AA este încă în curs de cercetare și sunt necesare mai multe studii pentru a înțelege pe deplin semnificația acestora.

4. Contribuții privind comorbiditățile alopeciei areata și analiza similitudinilor cu vitiligo

4.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)

Alopecia areata (AA) și vitiligo sunt boli autoimune, care pot coexistența; vitiligo fiind raportat la 4,1% dintre pacienții cu AA [73]. La prima vedere, cele două boli prezintă un aspect clinic diferit: vitiligo este caracterizat prin apariția de macule

hipopigmentare, în timp ce AA se caracterizează prin plăci alopecice, cel mai frecvent la nivelul scalpului. Ambele boli sunt deseori asimptomatice [74]. Cu toate acestea, cercetările din ultima decadă arată că populațiile de celule imune și citokinele implicate sunt similare iar factori de risc genetici și factori declanșatori sunt comuni, sugerând o cale fiziopatologică comună [23, 73, 75]. De asemenea, se pare că antigenele peptidice derivate din melanocite ar putea acționa ca auto-antigene nu numai în vitiligo [76], ci și în AA, iar celulele T helper (Th) autoimune ar putea declanșa, de asemenea, un răspuns împotriva melanocitelor foliculilor piloși, determinând astfel debutul AA [73].

Totodată, în AA și vitiligo este cunoscută asocierea cu disfuncții tiroidiene (tiroidita autoimună fiind mediată de Th1), iar anticorpii anti-tiroidieni sunt observați frecvent depășind limita fiziologică, atât la pacienții cu vitiligo, cât și la cei cu AA [74]. Prezența AA sau vitiligo în antecedentele heredo-colaterale ale pacienților, poate explica importanța factorului genetic.

Infecțiile, sarcina, evenimente traumatizante și stresul cotidian pot reprezenta factori declanșatori pentru ambele boli. Publicațiile din ultimii ani au raportat deopotrivă exacerbarea sau recăderea AA în urma infecția cu SARS-CoV2 [77].

Cel de-al doilea Studiu Doctoral cuprinde 8 obiective:

Obiectivul numărul 1: Analiza și compararea datelor demografice, antropometrice ale pacienților cu AA și vitiligo.

Obiectivul numărul 2: Evaluarea și compararea vârstei de debut, a factorilor declanșatori și localizarea leziunilor ale pacienților cu AA și vitiligo.

Obiectivul numărul 3: Verificarea prezenței afecțiunilor atopice (alergii, rinită alergică, astm bronșic) la pacienții cu AA și vitiligo.

Obiectivul numărul 4: Investigarea calității vieții pacienților cu AA și vitiligo și compararea datelor.

Obiectivul numărul 5: Studiul dietei pacienților cu AA și vitiligo.

Obiectivul numărul 6: Identificarea factorilor cu asociere semnificativă statistic în AA și vitiligo.

Obiectivul numărul 7: Evaluarea impactului infecției cu SARS-CoV2 la pacienții cu AA și vitiligo.

Obiectivul numărul 8: Evaluarea ponderii bolilor autoimune în vitiligo și alopecia areata la membrii familiei.

De asemenea, din cazuistica bogată, am selectat și prezentat în cadrul Tezei de Doctorat două cazuri clinice deosebite: primul caz este al unui pacient diagnosticat cu AA și vitiligo (coexistentă rară) și al doilea pacient cu AA ce prezintă firele de păr hipopigmentate respectate, fapt ce poate susține răspunsul împotriva melanocitelor foliculilor piloși din AA.

4.2. Materiale și metodă

În perioada noiembrie-decembrie 2022, au fost întocmite două chestionare online: intitulate „Studiul vitiligo via chestionar online“, respectiv „Studiul alopecia areata via chestionar online“. Acestea cuprindeau același set de 30 de întrebări privitoare la date demografice, dietă, asocieri cu alte boli autoimune, impactul calității vieții și a infecției cu SARS-CoV2 asupra bolilor.

Completarea chestionarelor a fost realizată de către pacienții Secției Dermatologie II ai Spitalului Colentina (actual și retrospectiv) cât și în cadrul mediului online (grupuri online de suport pentru AA și vitiligo) în perioada ianuarie-februarie 2023. Pacienții Spitalului Clinic Colentina diagnosticați cu vitiligo, respectiv AA au fost individual contactați telefonic pentru acordul completării chestionarului și transmiterea link-ului de completare. Un total de 226 de respondenți (185 cu vitiligo și 77 cu AA) au fost incluși în Studiul Doctoral. Datele au fost ulterior analizate, prelucrate și procesate statistic.

4.3. Rezultate

În cadrul Studiului Doctoral, am cercetat dacă există o legătură și care sunt similitudinile dintre AA și vitiligo prin intermediul chestionarelor online. Au fost investigate distribuțiile procentuale ale pacienților cu AA și vitiligo pentru fiecare categorie de factori, cu componentele specifice precum date demografice, evoluția bolii, comorbidități, antecedente heredo-coaterale, factori declanșatori (triggeri), impactul bolii asupra calității vieții, dietă, impactul calității vieții și a infecției cu SARS-CoV2, impactul bolii asupra membrilor familiei și asocieri cu alte boli autoimune. Ipoteza cercetării a constat în analizarea AA și vitiligo și impactul categoriilor de factori menționați. Ipoteza de nul a constat în infirmarea impactului acestora asupra AA și vitiligo.

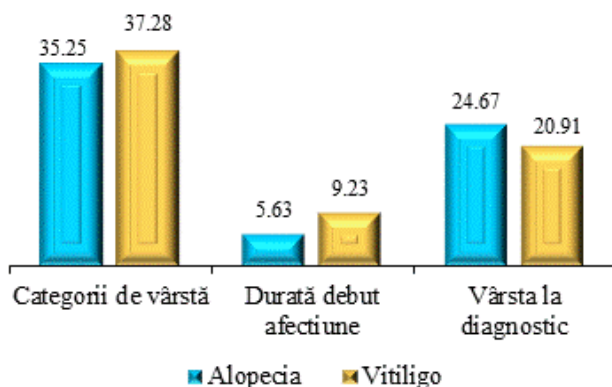
Dacă între tipurile de afecțiuni medicale (AA și vitiligo) și categoriile de factori considerați pentru care valoarea pragului de semnificație calculat, *p-value* este mai mică sau egală cu 0.05, implicit valoarea *p-value* mai mică decât 0.01, există o asociere semnificativă statistic.

Factorii cu asociere **semnificativă statistic** au fost reprezentați de: categoria de vârstă, mediul, durata de la debutul bolii, vârsta la diagnosticul bolii, comorbidități, factorul genetic (familiar), factori declanșatori, limitarea activității cotidiene din cauza bolii, infecția cu SARS-CoV2 și asocierea cu boli tiroidiene. Chestionarul a revelat că respondenții de sex feminin au fost majoritari (70%). Pacienții investigați au preponderent vârste între 19-40 ani respectiv: 19-24 ani: 7 pacienți cu AA și 14 cu vitiligo, între 25-30 ani: 15 pacienți cu AA și 26 pacienți cu vitiligo, între 31-40 ani: 38 pacienți cu AA și 57 pacienți cu vitiligo. Nouăsprezece pacienții cu vitiligo sub 18 ani au completat chestionarul și doar doi cu AA iar doar 1 pacient cu AA și 6 pacienți cu vitiligo aveau peste 60 de ani.

Analiza statistică a arătat că între AA și vitiligo și factorii antropometrici precum înălțimea și greutatea corporală, nu există nicio asociere deoarece valorile celor două praguri de semnificație sunt peste 0.05 ($p\text{-value} > 0.05$). Pacienții cu AA și vitiligo împărtășesc date privitoare la indicele de masă corporală similare respectiv: AA: înălțime 168.09 ± 8.05 și greutate 66.00 ± 14.92 deviație standard și vitiligo înălțime 166.06 ± 14.58 și greutate 68.01 ± 16.65 deviație standard.

Chestionarul a observat că peste 80% dintre repondenții cu AA și vitiligo proveneau din mediul urban și puțin peste jumătate dintre pacienții cu vitiligo și AA erau nefumători și restul fumători sau foști fumători.

Graficul nr. 1 evaluează valorile medii a trei factori semnificativi statistic precum: categoria de vârstă, durata de la debutul bolii și vârsta la diagnosticul bolii din cadrul AA și vitiligo. Valorile celor 3 factori sunt asemănătoare, mai puțin durata de debut a afecțiunii care este mai crescută în cadrul vitiligo (5,63 ani în cazul AA și 9,23 în cazul vitiligo).



Graficul nr. 1: Valori medii a trei factorilor semnificativ statistic: categoria de vârstă, durata de la debutul bolii și vârsta în AA și vitiligo ($p=0,008$, respectiv $p=0,001$, respectiv $p=0,013$)

Cele mai frecvente comorbidități observate în cadrul studiului, cu semnificație statistică $p < 0,001$ sunt reprezentate de: acnee (11,7% la AA și 2,7% la vitiligo), rinita alergică (13% la pacienții cu AA și 7,5% la pacienții cu vitiligo), alergiile sezoniere sau alimentare (9,1% la AA și 5,9% la pacienții cu vitiligo), astm bronșic (1 % în AA și 4,3% în vitiligo), dermatită seboreică (9,1% pacienți cu AA și 2,2% pacienți cu vitiligo) și psoriazis (1,3% în AA și 7,5% la pacienții cu vitiligo). De asemenea, 4 pacienți cu AA (5,2%) suferă de eczemă sau dermatita atopică comparativ cu vitiligo (1,6%). Interesant, 3 pacienți (1,6%) dintre pacienții cu vitiligo au avut un episod de AA. Mai mult de 60% dintre pacienții cu AA prezintă o comorbilitate, spre deosebire de vitiligo, puțin peste 30%.

Vitiligo și AA prezintă și o componentă genetică deoarece 5,2% dintre pacienții cu AA aveau un membru de familie afectat de boală, respectiv 30,1% pentru vitiligo. Studiul a arătat procente asemănătoare, 39% AA și 39,3% la pacienții cu vitiligo și asocierea de disfuncții tiroidiene la membrii familiei lor.

Studiul nostru sugerează că evenimentele stresante reprezintă un factor precipitant sau agravant pentru vitiligo sau AA la un total de 67,5% dintre pacienții cu AA și 67,7% dintre pacienții cu vitiligo. Factorii declanșatori au fost în principal reprezentați de eveniment psihice traumatizante și stres pentru 84 pacienți cu vitiligo și 20 de pacienți. Perioada de sarcină a reprezentat un posibil factor declanșator la 7.8% pacienți cu AA și 4.3% cu vitiligo. Cei mai mulți pacienți au observat debutul bolii la mai puțin de 6 luni de la apariția factorului trigger (32,5% în AA și 34,4% în vitiligo). Conform Studiului Doctoral, mai mult de 30% dintre pacienți au observat exprimarea clinică a bolii la mai puțin de 6 luni de la factorul trigger.

Studiul Doctoral a constatat faptul că AA nu a limitat activitățile cotidiene ale pacienților de sex feminin în procent de 61.7% iar în cadrul vitiligo, 64.3%. În schimb, persoanele de sex feminin au fost mai afectate decât cele de sex masculin privitor la stima de sine scăzută și depresie (71,7% în AA și 62,4% în vitiligo, comparativ cu bărbații: 52,9% în AA respectiv 45,5% în vitiligo) iar conform chestionarului, 94.8% dintre pacienții cu AA și 62.0% cu vitiligo nu fac parte din grup de susținere. În schimb, mai mult de 90% dintre pacienți nu au fost nevoiți să schimbe locul de muncă. Analiza pe sexe a factorilor referitori la Scăderea stimei de sine, depresie sau stigmatizare din cauza bolii, Limitare activități. cotidiene din cauza bolii și Nevoia schimbării locului de munca din cauza bolii nu a arătat existența unor asocieri semnificative între cele două tipuri de afecțiuni medicale.

AA și vitiligo pot avea impact asupra pacienților dar și asupra membrilor familiei lor, acesta fiind prezent în mai puțin de 50% din cazuri. Majoritatea membrilor familiei sunt influențați puțin-moderat iar factorul este semnificativ statistic.

Dieta a fost incriminată în AA și vitiligo. Repondeții chestionarului au afirmat că au o dietă bazată preponderent pe proteine animale (35,1% în AA și 45,5% în vitiligo), bogată în carbohidrați (27,3% în AA și 22,7% în vitiligo), glucide (16,9% în AA și 19,3% în vitiligo), dietă mediterană (în 16,9% în AA și 11,4% în vitiligo) și 3,9% pacienți cu AA și 1,1% cu vitiligo au o dietă vegetariană sau vegană.

Mai mult de jumătate dintre pacienți (68,8% în AA și 87,4% în vitiligo), nu s-au confruntat cu recidivă a bolii după infecția cu SARS-CoV2 sau după vaccinare. Cu toate acestea, 23,4% dintre pacienții cu AA și 6,6% dintre cei cu vitiligo au prezentat recădere după trecerea prin infecția virală și 7,8% (AA) și 6% (vitiligo) post-vaccinare. Toate rezultatele Studiului Doctoral sunt reprezentate grafic în cadrul Tezei de Doctorat.

4.4. Discuții

Date demografice

Vitiligo poate debuta la orice vârstă, însă aproximativ jumătate din cazuri sunt prezente înainte de vârsta de 20 de ani [78] și un sfert dintre pacienții cu vitiligo au debut înainte de vârsta de 10 ani [79]. Ambele sexe pot fi afectate, însă se pare că persoanele de sex feminin sunt afectate mai frecvent și pot avea un debut mai precoce al bolii [75,78]. Kiprono și colab. au raportat că raportul persoanelor de sex

masculin/feminin a fost de 1:1,8 și pacienții au avut o vârstă medie de 24 de ani în vitiligo [80]. Villasante Fricke și colab. nu au observat predominanța unui gen în AA dar a fost raportat că debutul cel mai frecvent este în deceniile trei și patru de viață [81].

În cadrul analizei stratificată în funcție de vârstă am observat date similare cu Harries și colab. [82] pentru AA. De asemenea, 34,8% dintre repondeții cunoscuți cu vitiligo au avut o vârstă de debut similară (mai puțin de 30 de ani). Durata bolii a fost între 1 și 5 ani în 36,4% cazuri de AA și peste 10 ani în 48,6% în vitiligo. Sexul persoanelor chestionate a fost preponderent de tip feminin, fapt ce poate influența rezultatele.

Lu și colab. au raportat că nu a fost observat nicio diferență semnificativă între rezidenții din mediul urban și rural din China din punctul de vedere al debutului și evoluției bolii [83]. Spre deosebire de studiul din China, chestionarul nostru a fost completat de mai mult de 80% din pacienți locuiau în mediul urban, fapt care poate reprezenta o limitare a studiului.

Antecedente personale patologice

Dai și colab. au raportat că fumătorii au un risc crescut de a dezvolta AA [84]. Fumatul induce eliberarea de TNF-alfa, IL-1 și IL-6. Aceste citokine prezintă un rol în patogeneza AA prin declanșarea unui răspuns inflamator perifolicular. Foliculii piloși prezintă „privilegiul imun”, prin intermediul căruia sunt protejați de atacul imun sistemic iar colapsul privilegiului imun al foliculului pilos poate determina apariția bolii [85].

Bhandary și colab. au studiat 46 de pacienți cu AA barbae și au observat consum crescut de alcool la șase pacienți și consumul de tutun la cinci pacienți [86]. Abraham et al. au observat că aproximativ 15% dintre pacienți cu vitiligo erau consumatori cronici de alcool și 12% de tutun. Interesant, Lee et al. a realizat un studiu național privitor la impactul fumatului în vitigo și a observat că riscul de vitiligo este mai scăzut la fumători, în raport cu cantitatea de tutun consumată [87]. Cel de-al doilea Studiului Doctoral a relevat că 33,8% dintre pacienții cu AA și 33% dintre pacienții cu vitiligo sunt fumători sau foști fumători.

Comorbidități

Pacienții atopici pot prezenta un debut precoce al bolii sau forme mai severe de AA sau vitiligo [88]. Atopia este mai frecventă la pacienții cu AA iar acest fapt a fost demonstrat prin publicații încă din arhivele dermatologice ce au arătat că 11% din 736 de pacienți cu AA prezentau comorbidități precum astm bronșic sau dermatită atopică [89].

Un review sistematic care a inclus 16 studii despre vitiligo a afirmat că pacienții cu vitiligo prezintă risc semnificativ mai crescut de dermatită atopică în comparație cu pacienții control. În plus, pacienții cu vitiligo cu debut precoce (<12 ani) au și un risc mai crescut de a dezvolta dermatita atopică în comparație cu cei cu vitiligo cu debut tardiv [90]. Șapte studii transversale au raportat că prevalența atât a AA, cât și a istoricul personal legat de atopie la adulți variază de la 22% la 38% [91].

În cadrul prezentului Studiului Doctoral, pacienții atopici studiați au prezentat astm bronșic în proporții mai scăzute, respectiv 1% în AA și 4,3% în vitiligo, iar 4 pacienți cu AA (5,2%) suferă de eczemă sau dermatita atopică comparativ cu vitiligo (1,6%). De asemenea, rinita alergică, alergiile sezoniere sau alimentare au fost în procent mai mic de 13% la pacienții cu AA și 7,5% la pacienții cu vitiligo.

Asocierea AA și vitiligo cu afecțiunile autoimune este deja bine cunoscută iar una dintre cele mai frecvente asocieri este disfuncția tiroidiană [88]. Etiologia autoimună a AA a fost susținută de studii epidemiologice despre asocierea AA cu alte boli autoimune (boli tiroidiene, vitiligo, psoriazis). van Geel et al. au observat că bolile autoimune, cu precădere cele tiroidiene și la persoanele de sex feminin, sunt asociate cu vitiligo în proporție de 15,4% [92]. Han și colaboratorii au efectuat un studiu transversal pe un total de 248 370 de pacienți cu AA și boala Graves și tiroidita autoimună Hashimoto au fost observate în 0,52%, respectiv, 0,54% la pacienții cu AA, comparativ cu 0,37% și, respectiv, 0,47% la pacienții control [93,94]. În cadrul Studiului Doctoral numărul 2, pacienții cu vitiligo și AA studiați suferă de o afecțiune tiroidiană în procent crescut față de publicații (47,2% vitiligo și 39,0% AA), foarte probabil din cauza lotului scăzut de pacienți studiați comparativ cu studiile menționate.

Factori declanșatori

Manolache et al. au evaluat implicarea stresului la 45 de pacienți cu AA și 32 de pacienți cu vitiligo și au observat că mai mult de 65% dintre pacienți, au

experimentat evenimente stresante, comparativ cu 22% dintre pacienții control [95]. Studiul nostru a constatat procente similare și confirmă faptul că evenimentele stresante au precedat AA la 67,5% % dintre pacienții și vitiligo în 67,7% cazuri. Factorii declanșatori sau precipitanți au fost în principal reprezentați de eveniment psihice traumatizante și stres. Pe de altă parte, Henning și colaboratorii au realizat un studiu pentru a evalua stresul la pacienții cu vitiligo. Stresul perceput a fost semnificativ mai mare în rândul persoanelor vitiligo în comparație cu cei neafecți de boală [96].

Un alt factor declanșator incriminat este reprezentat de perioada de sarcină. Cu toate acestea, se pare că nu a existat nicio diferență semnificativă în obținerea unei sarcini atât în grupul cu AA severă dar nici în grupul control [97]. Contrar, studii din arhivele dermatologice arată că în cadrul sarcinii, riscul de debut al AA sau de extensie, este scăzut [98]. În cadrul Studiului Doctoral, sarcina a reprezentat un posibil factor declanșator la 7.8% pacienți cu AA și 4.3% cu vitiligo.

AA poate reprezenta o manifestare dermatologică a infecției cu virusul SARS-CoV2 iar debutul bolii sau recăderea apar cel mai adesea la 1-2 luni post-viral [99]. Totodată, debutul și recăderile bolii a fost legate nu doar de infecție ci și de vaccinurile împotriva COVID-19. Scollan și colab. [100] au descris nouă cazuri de AA la 4-8 săptămâni post-vaccinare. În schimb, Kim și colab. au arătat că infecția cu virusul SARS-CoV2 nu a fost asociat în mod semnificativ cu apariția AA [101].

În ceea ce privește vitiligo, Schmid și colab. [102] și Herzum și colab. [103] publică rapoartări de cazuri privitoare la debutul vitiligo în urma infecției confirmate cu SARS-CoV-2. Aryanian et al. ulterior concluzionează că incidența cazurilor de vitiligo legate de vaccinul împotriva SARS-CoV-2 pare să fie mai crescută decât după infecția virală [104]. În cadrul Studiului Doctoral, 23,4% dintre pacienții cu AA și 6,6% dintre cei cu vitiligo au prezentat recădere după trecerea prin infecția virală și 7,8% (AA) și 6% (vitiligo) post vaccinare însă datele nu pot fi comparate deoarece studii care evaluează incidența recăderilor post infecție SARS-CoV-2 sau vaccin sunt minime.

Antecedente heredo-colaterale

Bolile care împărtășesc o patogeneză similară și factorilor de risc genetici comuni, pot fi observate la pacienți dar și la membrii familiei acestora. Totodată, genele comune asociate cu vitiligo și AA sunt reprezentate de alelele HLA, IL2RA și CTLA4, însă acestea sunt comune și altor boli autoimune [200].

Agarwal și colaboratorii au raportat un istoric familial pozitiv pentru vitiligo la 24,3% dintre copii [105]. Istoricul familial pozitiv a fost observat în procent de aproximativ 10% din populația de vitiligo de către Kiprono și colab [80]. Un studiu ce a urmărit 3238 de cazuri de vitiligo, a observat că 374 dintre membri familiei sunt afectați de boală, cu o vârstă medie de debut de $21,5 \pm 15,0$ ani (mediana 18,5) [106]. Pacienții cu vitiligo au frecvență semnificativ crescută pentru a dezvolta o boală tiroidiană autoimună precum și rudele acestora [27]. Vitiligo a fost înregistrat la 22,6% dintre cele 133 de rude investigate ale pacienților diagnosticați cu vitiligo, comparativ cu 17,0% în rândul pacienților martori [27].

În cadrul studiului, am constatat că un membru al familiei a fost afectat de vitiligo în 30,1% din cazuri și AA în 5,2%. Raportăm un procentaj mai crescut pentru AA și vitiligo, 39%, respectiv 39,3% dintre repondenți afirmă ca au antecedente heredo-colaterale de disfuncții tiroidiene.

Impactul AA și vitiligo asupra membrilor familiei

Mai multe studii au evaluat calitatea vieții a membrilor familiei pacienților cu vitiligo. Un studiu a analizat impactul psihologic al bolii asupra părinților la 50 de familii de copii cu vitiligo și 50 de familii control au arătat o calitate a vieții alterată [107]. Un alt studiu ce a evaluat calitatea vieții a membrilor familiei pacienților cu vitiligo din Arabia Saudită au arătat afectarea negativă în 91,5% din cazuri. Prin urmare, vitiligo are avut un impact major asupra calității vieții atât a pacienților dar și a a membrilor familiei acestora [108]. Raportăm date ușor diferite de cele din literatură și anume, mai mult de 50% dintre membrii familiei par să nu fie afectați de boala pacientului. Acest motiv este probabil din cauza faptului că repondentul chestionarului este pacientul și nu membrul familiei acestuia.

4.4.1. Asemănări între AA și vitiligo

În literatura de specialitate sunt publicate doar câteva alte studii comparative ale acestor două boli. Într-un studiu ce a implicat 133 de pacienți cu vitiligo generalizat, s-a observat că AA a fost prezentă în 5,3%-12,5% cazuri, ceea ce, potrivit autorilor, este în conformitate cu rezultatele din Africa, China și India [109,110], Turcia [106].

Gill și colaboratorii [24] au observat asocieri între AA și vitiligo, evidențiind o posibilă patogeneză comună a celor două boli. Se crede că, în ambele boli, procesul de

regenerare este reglat prin semnalizare coordonată între melanocite și keratinocite [26]. Este recunoscut faptul că AA afectează preponderent firele de păr terminale pigmentate și poate respecta cele hipopigmentate (exemplificat și în cadrul prezentărilor de caz ale Tezei de Doctorat) și că cele care recresc sunt fire de păr tip vellus [26,28]. De asemenea, vitiligo și AA sunt ambele boli frecvent asimptomatice [8].

În cadrul Tezei, s-a observat că AA și vitiligo reprezintă boli ce afectează preponderent adulții tineri (media de 24,57 ani AA și 20.91 ani la vitiligo). Conform celui de-al doilea Studiu Doctoral, cele două boli prezintă factori precipitanți comuni precum stresul, eveniment psihice traumatizante, sarcina și infecția virală ce s-au exprimat la mai puțin de 6 luni de la apariția acestuia. Evenimentele stresante au fost raportate de 67,5% dintre pacienții cu AA și 67,7% dintre pacienții cu vitiligo iar evenimentele psihice traumatizante și stres la 84 pacienți cu vitiligo și 20 de pacienți. Perioada de sarcină a reprezentat un posibil factor declanșator la 7.8% pacienți cu AA și 4.3% cu vitiligo. Cu toate acestea, 23,4% dintre pacienții cu AA și 6,6% dintre cei cu vitiligo au prezentat recădere după trecerea prin infecția virală și 7,8% (AA) și 6% (vitiligo) post-vaccinare.

Repondenții chestionarului erau fumători sau foști fumători în procente similare în cadrul ambelor boli. Istoricul personal a arătat frecvență crescută a disfuncțiilor tiroidiene respectiv 39% din cazurile de AA și 47,2% de vitiligo. Vitiligo și AA prezintă și o componentă genetică comună deoarece antecedente heredo-colaterale au arătat afectarea tiroidiană și la membrii familiei în 39% cazuri de AA și 39,3% la pacienții cu vitiligo.

Cele mai frecvent întâlnite comorbidități întâlnite în AA și vitiligo sunt rinita alergică (13% la pacienții cu AA și 7,5% la pacienții cu vitiligo), alergiile sezoniere sau alimentare (9,1% la AA și 5,9% la pacienții cu vitiligo) și astmul bronșic (1 % în AA și 4,3% în vitiligo).

În cadrul Studiului Doctoral s-a constatat că ambele categorii de pacienți au calitatea vieții afectată. Persoanele de sex feminin au fost mai afectate decât cele de sex masculin privitor la stima de sine scăzută și depresie (71,7% în AA și 62,4% în vitiligo, comparativ cu bărbații: 52,9% în AA respectiv 45,5% în vitiligo).

Totodată, prevalența vitiligo a fost crescută și la pacienții cu AA [97] iar în cadrul Studiului Doctoral, am observat că 3 pacienți (1,6%) cu vitiligo au raportat un episod de AA. O problemă interesantă ridicată de articolul lui Harris et al. [74] este și

modul în care ar trebui să interpretăm coexistența anatomică a AA și vitiligo. Coexistența vitiligo și AA ar putea fi explicată prin prezența genelor comune de susceptibilitate a vitiligo și AA [26].

4.4.2. Limitările Studiului Doctoral numărul 2

În primul rând, datele sondajului au fost auto-raportate de către participanți și acestea pot fi supuse unor părtiniri de raportare. În al doilea rând, aplicarea unui chestionar pentru evaluarea situațiilor stresante ar putea fi o limitare în comparație cu o vizită clinică unde poate fi obținut un aspect general mai vast. Totodată, numărul loturilor este inegal (185 repondenți cu vitiligo și 77 repondenți cu AA), fapt ce poate influența rezultatele cercetării. De asemenea, utilizarea unui chestionar și nu o scală cuantificabilă pentru evaluarea calității vieții ar putea fi considerată o limitare. Nu în ultimul rând, subiecții chestionați proveneau în proporție de 80% din mediul urban, fapt ce nu a îngăduit și analizarea pacienților din mediul rural.

4.5. Concluzii la Studiul Doctoral numărul 2

Pacienții români cu AA sau vitiligo împărtășesc date demografice și caracteristici comparabile precum factori declanșatori similari, comorbidități comune și impact considerabil asupra calității vieții. Studiul Doctoral numărul 2 confirmă relația dintre AA și vitiligo și evenimentele stresante, sarcina și infecțiile virale care pot determina debutul bolii sau recăderi. Majoritatea persoanelor chestionate au afirmat debutul bolii sau recădere la mai puțin de 6 luni de la apariția factorului precipitant.

Pacienții cu AA și vitiligo studiați suferă de o afecțiune tiroidiană în procent mai crescut față de cei menționați în publicațiile curente (47,2% vitiligo și 39,0% AA).

Mai mult de 60% dintre pacienții cu AA prezintă o comorbiditate, spre deosebire de vitiligo, puțin peste 30%. Pacienții chestionați au raportat cel mai frecvent tulburări din sfera atopiei precum astmul bronșic, rinita alergică, alergiile sezoniere sau alimentare, eczemă sau dermatita atopică.

Componenta genetică prezintă un rol important în cadrul ambelor boli, observându-se în cadrul studiului că un membru de familie suferă de vitiligo în 30,1% din cazuri și de AA în 5,2%. Raportăm un procentaj mai crescut al disfuncției tiroidiene și în cadrul membrilor familiilor afectate de AA sau vitiligo, comparativ cu publicațiile curente.

Factorii cu asociere semnificativă statistic pentru AA și vitiligo au fost reprezentați de: categoria de vârstă, mediul, durata de la debutul bolii, vârsta la diagnosticul bolii, comorbidități, factorul genetic (familiar), factori declanșatori, limitarea activității cotidiene din cauza bolii, infecția cu SARS-CoV2 și asocierea cu boli tiroidiene.

III. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Scopul Tezei de Doctorat privind analizarea testării genetice a pacienților cu alopecia areata (AA) și alopecia androgenetică (AGA) la pacienții din România și Brazilia, și de a evalua comorbiditățile AA, cu precădere vitiligo, au fost atinse prin realizarea celor două studii analitice, cu obținerea de rezultate corespunzătoare pentru fiecare obiectiv propus.

Contribuțiile personale constau în realizarea primului studiu genetic pentru pacienții din România și Brazilia (Studiul Doctoral numărul 1) precum și publicarea rezultatelor parțiale în cadrul Jurnalului MDPI (Medicina) ce prezintă factor de impact 2,6 și prezentarea rezultatelor în cadrul conferinței dermatologice “Qvo vadis dermato-venerologia? Clasic și modern” care s-a desfășurat în perioada 10-12 noiembrie 2023 la București. Studiul a permis predicția eficacității terapiilor frecvent utilizate în AA dar și a celor mai rar prescrise precum 17- α estradiol, cefarantina, prostaquinona. De asemenea, au fost indentificate genele semnificative statistic în România și Brazilia și cele mai frecvente genotipuri ale genelor studiate. Avantajul testului genetic este obținerea unui rezultat previzibil și optimizat pentru fiecare pacient diagnosticat cu AA însă costurile crescute ale acestuia pot împiedica implementarea testului.

În cadrul celui de-al doilea Studiu Doctoral, s-a efectuat analizarea comparativă a pacienților din România cu AA și vitiligo ce a permis determinarea similitudinilor dintre cele două boli autoimune considerate “boli surori” care prezintă căi fiziopatologice comune, în pofida aspectului clinic distinct. Totodată, aceasta este printre primele studii la nivel național care compară elemente demografice, antropometrice, personale patologice, heredo-colaterale, factori declanșatori, dietă dar și impact asupra calității vieții pacienților diagnosticați cu AA sau vitiligo. Mai mult, am observat că există o componentă genetică importantă pentru ambele boli deoarece o parte dintre membrii familiei pacienților studiați au prezentat afecțiunea respectivă. Afecțiunea tiroidiană este în continuare cea mai frecventă boală asociată atât cu AA cât și cu vitiligo.

Totodată, în cadrul Tezei de Doctorat, mi-a fost permisă identificarea și caracterizarea a două cazuri clinice: de coexistență rară a AA cu vitiligo la pacient de origine română (*Subcapitol 8.2.1. Caz clinic nr. 1: Colocalizarea alopeciei areata cu vitiligo*) și de respectare a firelor de păr terminal hipopigmentate în cadrul AA (*Subcapitol 8.3.2. Caz clinic nr. 2: Alopecia areata cu respectarea firelor de păr hipopigmentate*).

Concluziile Studiului Doctoral

Studiul Doctoral numărul 1

În cadrul Obiectivului numărul A1 “Analizarea și compararea a 15 gene și 45 genotipuri la pacienții cu AA și AGA din România și Brazilia” al primului Studiu Doctoral, concluzia este că genele GR-alfa, GPR44-2, SULT1A1 și CRABP2 au fost semnificative statistic în Brazilia și România. Genotipul AA a fost mai frecvent pentru SNP rs6198 (gena GR-alfa) și cazul AA, iar analiza a arătat că 73.6% dintre pacienții brazilieni, respectiv 67.6% români prezintă sensibilitate la corticoterapie topică. Variantele receptorului 2 al prostaglandinei D2 (GPR44-2) determină un răspuns crescut la PGD2 și regresia foliculului pilos iar inhibitorii de PGD2 precum prostaquinona și timoquinona au fost recomandați în peste 40% din cazurile de AGA și peste 28% AA. Gena SULT1A1, implicată în evaluarea răspunsului la tratamentul cu minoxidil, a arătat că minoxidilul a fost eficient în jumătate din cazurile AGA și AA. Analiza genetică a relevat necesitatea suplimentării cu acid retinoic în 66.1% de cazuri de AA din Brazilia, respectiv România însă aplicarea derivaților de vitamina A poate deveni o opțiune terapeutică pentru AA rezistentă la tratament. Majoritatea celorlalte gene studiate nu au arătat nicio diferență între cele două populații, sugerând un fond genetic comun. Analiza statistică a componentelor principale (PCA) a arătat că genele SRD5A1, SRD5A2, PTGES2, CRABP2 și BTD nu contribuie în mod substanțial la componentele principale.

În ceea ce privește Obiectivul numărul A2 numit „Compararea răspunsului la tratament la pacienții cu AA și AGA din România și Brazilia, bazat pe rezultatele genetice” a concluzionat că:

1. Tratamentul topic cu 17- α estradiol prezintă un răspuns terapeutic favorabil în AA, mai crescut decât în AGA (>48.0% în ambele grupuri).
2. Latanoprost (analog sintetic al prostaglandinei F), finasterida și dutasterida (inhibitori ai 5 α -reductazei) prezintă eficacitate comparabilă în AGA.
3. Variantele IGF-I au fost asociate cu niveluri plasmatice mai scăzute de IGF-1 la jumătate dintre pacienții evaluați, fapt ce indica posibilitatea tratamentului cu cefarantina topică pentru pacienții cu AA.
4. Gena ACE a fost asociată cu nivel plasmatic crescut de angiotensină la aproximativ jumătate dintre pacienții cu AA din Brazilia și România

Obiectivul numărul A3 intitulat: „Identificarea celor mai frecvente genotipuri implicate în AA și AGA la pacienții români și brazilieni” a relevat că genotipul AA a fost cel mai frecvent în genele, respectiv SNP: GR-alpha- RS6198, GPR44-1-RS545659 iar genotipul AG în

CYP19A1- RS2470152, PTGFR-2- RS1328441, ACE-RS4343 și IGF1R- RS2229765. Totodată, genotipurile *CC* au fost întâlnite mai frecvent în gena, respectiv SNP SRD5A2-RS523349, PTGES2- RS13283456 și SULT1A1- RS9282861 iar *GG* în CRABP2-RS12724719, LTD- RS13078881, GPR44-2- RS533116 și PTGFR-1- RS6686438 iar pentru gena SRD5A1, respectiv PTGFR-3, genotipurile predominante au fost reprezentate de *CT*, respectiv *GT*.

Obiectivul numărul A4 intitulat „Estimarea ponderii afecțiunilor alopecice (AA și AGA) ale pacienților analizați“ a relevat o pondere a AA mai crescută în România, 9,8% față de Brazilia, 5,8%.

Studiul Doctoral numărul 2

În cadrul celui de-al doilea Studiu Doctoral în care am analizat comorbiditățile și asemănările AA cu vitiligo demonstrând că sunt două boli cu substrat fiziopatologic comun.

Obiectivul numărul B1 numit „Analiza și compararea datelor demografice, antropometrice ale pacienților cu AA și vitiligo“ a concluzionat că pacienții AA și vitiligo din România prezintă caracteristici demografice și antropometrice similare. Analiza statistică a arătat că între AA și vitiligo și indicele de masă corporală, nu există nicio asociere ($p\text{-value} > 0.05$).

Obiectivul numărul B2 „Evaluarea și compararea vârstei de debut, a factorilor declanșatori și localizarea leziunilor ale pacienților cu AA și vitiligo“ a concluzionat că:

1. Studiul confirmă relația dintre AA și vitiligo și factorii precipitanți precum evenimentele stresante, sarcină și infecțiile virale.

2. Majoritatea pacienților chestionați (68,8% în AA și 87,4% în vitiligo) au afirmat debutul bolii sau recădere a apărut la mai puțin de 6 luni de la apariția factorului precipitant.

Obiectivul numărul B3 intitulat „Verificarea prezenței afecțiunilor atopice (alergii, rinită alergică, astm bronșic) la pacienții cu AA și vitiligo“ a arătat că:

1. Pacienții cu vitiligo și AA studiați prezintă o afecțiune tiroidiană în procent mai crescut față de publicații din jurnalele de specialitate (47,2% vitiligo și 39,0% AA).

2. Comorbiditățile cel mai frecvent raportate în cadrul chestionarului au fost din sfera atopiei și sunt reprezentate de astm bronșic, rinită alergică, alergii sezoniere sau alimentare, eczemă sau dermatita atopică.

Obiectivul numărul B4 numit „Investigarea calității vieții pacienților cu AA și vitiligo și compararea datelor“ a arătat că:

1. Pacientele de sex feminin cu AA și vitiligo au fost mai afectate decât cele de sex masculin privitor la stima de sine scăzută și depresie.

2. Analiza pe sexe a factorilor referitori la limitare activității cotidiene din cauza bolii și nevoia schimbării locului de muncă din cauza bolii nu a arătat existența unor asocieri semnificative între cele două tipuri de afecțiuni medicale.

Obiectivul numărul B5 obiectiv intitulat „Studiul dietei pacienților cu AA și vitiligo“ a arătat că pacienții cu AA și vitiligo au preponderent o dietă bogată în proteine de origine animală și dietă bogată în carbohidrați. O problemă care a fost cercetată parțial și necesită aprofundare, este cea legată de dieta pacienților cu alopecia areata și vitiligo. În cadrul Studiului Doctoral, a fost observat tipul de dieta preponderent însă un chestionar extensiv este necesar în vederea analizării detaliate a alimentelor consumate de pacienților afectați dar și a rudelor care locuiesc în același mediu și prezintă o dieta similară.

Obiectul numărul B6 intitulat “ Identificarea factorilor cu asociere semnificativă statistic în AA și vitiligo“ au arătat că următorii factori: categoria de vârstă, mediul, durata de la debutul bolii, vârsta la diagnosticul bolii, comorbidități, factorul genetic (familiar), factori declanșatori, limitarea activității cotidiene din cauza bolii, infecția cu SARS-CoV2 și asocierea cu boli tiroidiene au fost semnificativi statistic în AA și vitiligo.

Obiectivul numărul B7 al celui de-al doilea Studiu Doctoral numit „Evaluarea impactului infecției cu SARS-CoV2 la pacienții cu AA și vitiligo“ a arătat că:

1. Mai mult de jumătate dintre pacienți nu s-au confruntat cu recidivă a bolii după infecția cu SARS-CoV2 sau după vaccinare.

2. Cu toate acestea, 23,4% dintre pacienții cu AA și 6,6% dintre cei cu vitiligo au prezentat recădere după trecerea prin infecția virală și 7,8% (AA) și 6% (vitiligo) post-vaccinare.

Obiectivul numărul B8 intitulat „Evaluarea ponderii bolilor autoimune în vitiligo și alopecia areata la membrii familiei” a concluzionat că:

1. Factorul genetic prezintă un rol important în cadrul ambelor boli
2. Un membru al familiei suferă de vitiligo în 30,1% din cazuri și de AA în 5,2%
3. Un membru al familiei prezintă antecedente personale patologice legate de disfuncție tiroidiană în peste 39% cazuri în cadrul ambelor boli.

Cercetările din cadrul Tezei de Doctorat au permis analizarea ponderii tratamentelor cu răspunsul terapeutic favorabile cu ajutorul testelor genetice. Genele individuale furnizează adesea doar condiții poligenice, dar analizarea genelor existente este esențială și poate dezvălui ținte noi și semnificative în vederea tratamentului. Studiile genetice pot oferi noi perspective

cu relevanță clinică și pot avea un impact semnificativ asupra tratamentului pacientului diagnosticat cu AA.

Analizând loturile de pacienți cu AA și vitiligo, am relevat că factorii psihici și condițiile metabolice pot contribui și influența debutul sau evoluția AA. Din pricina faptului că AA și vitiligo sunt afecțiuni dermatologice cronice și frecvent întâlnite în practica curentă, este important să se evidențieze similitudinile celor două boli precum și evaluarea comorbidităților acestora deoarece poate oferi o evaluare și o conduită medicală corectă. Totodată, recunoașterea atât a asemănărilor, cât și a diferențelor celor două boli, poate aduce noi elemente privitoare la patogeneza bolii, precum și dezvoltarea de noi tratamente.

Identificarea și relevarea cazurilor de colocalizare a AA cu vitiligo poate obține informații privitoare la relația cauzală dintre cele două boli. Suplimentar, diseminarea cazurilor de AA ce prezintă firele de păr hipopigmentate indemne, poate reprezenta o sursă de inspirație pentru investigațiile ulterioare privind progresia și prognosticul AA, care recomandă publicarea de mai multe raportări de caz și cercetări fundamentale.

Totodată, propun ca direcția în care trebuie continuată cercetarea cuprinde studii suplimentare privitoare la testarea genetică și compararea rezultatelor clinice post-terapeutice ale pacienților cu AA. De asemenea, este utilă includerea în clasificarea AA sau vitiligo a formelor de coexistență a celor două forme.

Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida interacțiunea și cauzalitatea dintre AA, vitiligo și comorbiditățile.

Bibliografie:

- [1] Hsu T, Lin T, Hsu C, Jou H, Yang C. Excimer lamp as an effective alternative treatment for severe alopecia areata. *Dermatologica Sinica*, 33,151-153, 2015.
- [2] Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, et al. Familial aggregation of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54, 627-632, 2006.
- [3] Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *Journal of Autoimmunity*, 98, 74-85, 2019.
- [4] Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatology*, 5, 2005.
- [5] Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*, 466, 113-117, 2010.
- [6] Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *British Journal of Dermatology*, 161, 289-294, 2009.
- [7] Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 20, 59-90, 2022.
- [8] Redler S, Birch M, Drichel D, Dobson K, Brockschmidt F, Tazi-Ahnini R, et al. Investigation of variants of the aromatase gene (CYP19A1) in female pattern hair loss. *British Journal of Dermatology*, 165, 703-705, 2011.
- [9] Liu F, Hamer MA, Heilmann S, Herold C, Moebus S, Hofman A, et al. Prediction of male-pattern baldness from genotypes. *European Journal of Human Genetics*, 24, 895-902, 2016.
- [10] Seok H, Jeon HS, Park HJ, Kim SK, Choi JH, Lew B, et al. Association of HSPA1B SNP rs6457452 with Alopecia Areata in the Korean Population. *Immunological Investigations*, 43, 212-23, 2014.
- [11] Covic M, Ștefănescu D, Sandovici I, Genetică Medicală, Editura Polirom, București, 2011.
- [12] Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Menelaou A, Redler S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nature Communications*, 6, 5966, 2015.
- [13] Conic R, Chu S, Tamashunas N, Damiani G, Bergfeld W. Prevalence of cardiac and metabolic diseases among patients with alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 35, e128-e129, 2021.
- [14] Stochmal A, Waśkiel-Burnat A, Chrostowska S, Zaremba M, Rakowska A, Czuwara J, et al. Adiponectin as a novel biomarker of disease severity in alopecia areata. *Scientific Reports*, 11, 13809, 2021.
- [15] Lee S, Lee H, Lee CH, Lee W. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80, 466-477, 2019.
- [16] Żeberkiewicz M, Rudnicka L, Malejczyk J. Immunology of alopecia areata, *Central European Journal of Immunology*, 45, 325-333, 2020
- [17] Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76, 274-280, 2017.
- [18] Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*, 151, 522, 2015.

- [19] Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61, 581-591, 2009.
- [20] Zhang X, Zhang B, Caulloo S, Chen X, Li Y, Zhao Y. Diffuse alopecia areata is associated with intense inflammatory infiltration and CD8+ T cells in hair loss regions and an increase in serum IgE level. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 78, 709, 2012
- [21] Ohyama M, Shimizu A, Tanaka K, Amagai M. Experimental evaluation of ebastine, a second-generation anti-histamine, as a supportive medication for alopecia areata. *Journal of Dermatological Science*, 58, 154-157, 2010.
- [22] Lee YB, Lee W. Efficacy of antihistamines in combination with topical corticosteroid and superficial cryotherapy for treatment of alopecia areata: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84, 1152-1154, 2021.
- [23] Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. *Journal of Dermatological Science*, 78, 11-20, 2015.
- [24] Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 295–302, 2016.
- [25] Mittal J, Mahajan B, Kumar S. Colocalization of vitiligo and alopecia areata: Coincidence or consequence?. *International Journal of Trichology*, 5, 50, 2013.
- [26] Barbulescu CC, Goldstein NB, Roop DR, Norris DA, Birlea SA. Harnessing the Power of Regenerative Therapy for Vitiligo and Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*, 140, 29-37, 2020.
- [27] Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Research*, 18, 300-305, 2005.
- [28] Zlotogorski A, Ramot Y, Thomaidou E, Mali A. An extraordinary colocalization of alopecia areata and vitiligo. *International Journal of Trichology*, 2, 108, 2010.
- [29] Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *The American Journal of Medicine*, 98, 95S- 98S, 1995.
- [30] Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11, 1295-1304, 2010.
- [31] Michel L, Reygagne P, Benech P, Jean-Louis F, Scalvino S, Ly Ka So S, et al. Study of gene expression alteration in male androgenetic alopecia: evidence of predominant molecular signalling pathways. *British Journal of Dermatology*, 177, 1322-1336, 2017.
- [32] Reich D, Price AL, Patterson N. Principal component analysis of genetic data. *Nature Genetics*, 40, 491–492, 2008.
- [33] Nieves A, Garza LA. Does prostaglandin D 2 hold the cure to male pattern baldness?. *Experimental Dermatology*, 23, 224–227, 2014.
- [34] Garza LA, Liu Y, Yang Z, Alagesan B, Lawson JA, Norberg SM, et al. Prostaglandin D 2 Inhibits Hair Growth and Is Elevated in Bald Scalp of Men with Androgenetic Alopecia. *Sci Transl Med*, 21,126, 2012.
- [35] Campos Alberto E, MacLean E, Davidson C, Palikhe NS, Storie J, Tse C, et al. The single nucleotide polymorphism CRTh2 rs533116 is associated with allergic asthma and increased expression of CRTh2. *Allergy*, 67, 1357-1364, 2012.
- [36] Cornejo-García JA, Perkins JR, Jurado-Escobar R, García-Martín E, Agúndez JA, Viguera E, et al. Pharmacogenomics of Prostaglandin and Leukotriene Receptors. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 316, 2016.
- [37] Huang J, Gao P, Mathias RA, Yao T, Chen L, Kuo M, et al. Sequence variants of the gene encoding chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) are

- associated with asthma and differentially influence mRNA stability. *Human Molecular Genetics*, 13, 2691-2697, 2004.
- [38] Rossi A, Priolo L, Iorio A, Vescarelli E, Gerardi M, Campo D, et al. Evaluation of a Therapeutic Alternative for Telogen Effluvium: A Pilot Study. *Journal of cosmetics, dermatological sciences and applications*, 3, 9-16, 2013.
- [39] DuBois J, Bruce S, Stewart D, Kempers S, Harutunian C, Boodhoo T, et al. Setipiprant for Androgenetic Alopecia in Males: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 14, 1507-1517, 2021.
- [40] Conrad F, Paus R. Estrogens and the hair follicle. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2, 412-423, 2004.
- [41] Ohnemus U, Uenal M, Inzunza J, Gustafsson JA, Paus R. The Hair Follicle as an Estrogen Target and Source. *Endocrine Reviews*, 27, 677–706, 2006.
- [42] Choe SJ, Lee S, Choi J, Lee WS. Therapeutic Efficacy of a Combination Therapy of Topical 17 α -Estradiol and Topical Minoxidil on Female Pattern Hair Loss: A Noncomparative, Retrospective Evaluation. *Annals of Dermatology*, 29, 276, 2017.
- [43] Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of Alopecia Areata Is Associated with Higher Central and Peripheral Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Tone in the Skin Graft Induced C3H/HeJ Mouse Model. *Journal of Investigative Dermatology*, 129, 1527–1538, 2009.
- [44] Woodward DF, Jones RL, Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of Prostanoid Receptors, Updating 15 Years of Progress. *Pharmacological Reviews*, 63, 471–538, 2011.
- [45] Colombe L, Michelet JF, Bernard BA. Prostanoid receptors in anagen human hair follicles. *Experimental Dermatology*, 17, 63-72, 2008.
- [46] Ussa F, Fernandez I, Brion M, Carracedo A, Blazquez F, Garcia MT, et al. Association between SNPs of Metalloproteinases and Prostaglandin F2 α Receptor Genes and Latanoprost Response in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*, 122, 1040-1048, 2015.
- [47] Razi-Khosroshahi M, Sobhani S, Yousefi Km, Harooni G, Mashayekhi F, Balasi, Goodarz, J. Latanoprost in treatment of alopecia areata and androgenic alopecia: A comprehensive review. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 17, 1535, 2021.
- [48] Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66, 794–800, 2012.
- [49] Coronel-Pérez I, Rodríguez-Rey E, Camacho-Martínez F. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 24, 481-485, 2010.
- [50] Akhyani M, Jafari AR, Seyrafi H, Ghaneinezhad H, Pazouki HR, Tousi SM, et al. Latanoprost for the treatment of alopecia areata of eyelashes, 2008. Accesat pe 12 decembrie 2023: <https://www.semanticscholar.org/paper/LATANOPROST-FOR-THE-TREATMENT-OF-ALOPECIA-AREATA-OF-Akhyani-Jafari/3341a24593b3f41095dda2b3b4a32815390fb2bc>
- [51] Jiang S, Hao Z, Qi W, Wang Z, Zhou M, Guo N. The efficacy of topical prostaglandin analogs for hair loss: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 10, 1130623, 2023.

- [52] Namazi MR, Ashraf A, Handjani F, Eftekhari E, Kalafi A. Angiotensin Converting Enzyme Activity in Alopecia Areata. *Enzyme Research*, 2014, 1-4, 2014.
- [53] Glenn KL, Du ZQ, Eisenmann JC, Rothschild MF. An alternative method for genotyping of the ACE I/D polymorphism. *Molecular Biology Reports*, 36,1305–1310, 2009.
- [54] Eisenmann JC, Sarzynski MA, Glenn K, Rothschild M, Heelan KA. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovascular Diabetology*, 8, 14, 2009.
- [55] Firouzabadi N, Shafiei M, Bahramali E, Ebrahimi SA, Bakhshandeh H, Tajik N. Association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism with elevated serum ACE activity and major depression in an Iranian population. *Psychiatry Research*, 200, 336–342, 2012.
- [56] Ghandi N, Fahim S, Montazer F, Tohidinik H, Naraghi Z, Abedini R, et al. Serum and tissue angiotensin-converting enzyme in patients with alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 85, 295, 2019.
- [57] Trüeb RM. Further Clinical Evidence for the Effect of IGF-1 on Hair Growth and Alopecia. *Skin Appendage Disorders*, 4, 90–95, 2018.
- [58] S. Inui and S. Itami, “Induction of insulin-like growth factor-I by cepharanthine from dermal papilla cells: A novel potential pathway for hair growth stimulation,” *J. Dermatol.*, vol. 40, no. 12, pp. 1054–1055, Dec. 2013, doi: 10.1111/1346-8138.12269.
- [59] Bonafè M, Barbieri M, Marchegiani F, Olivieri F, Ragno E, Giampieri C, et al. Polymorphic Variants of Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) Receptor and Phosphoinositide 3-Kinase Genes Affect IGF-I Plasma Levels and Human Longevity: Cues for an Evolutionarily Conserved Mechanism of Life Span Control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 3299-3304, 2003.
- [61] Rodrigues DM, Reis RS, Dalle Molle R, Machado TD, Mucellini AB, Bortoluzzi A, et al. Decreased comfort food intake and allostatic load in adolescents carrying the A3669G variant of the glucocorticoid receptor gene. *Appetite*, 116, 21-28, 2017.
- [62] Gasic V, Zukic B, Stankovic B, Janic D, Dokmanovic L, Lazic J, et al. Pharmacogenomic markers of glucocorticoid response in the initial phase of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Radiology and Oncology*, 52, 296-306, 2018.
- [63] Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132, 1033-1044, 2013.
- [64] Varricchio L, Godbold J, Scott SA, Whitsett C, Da Costa L, Pospisilova D, et al. Increased frequency of the glucocorticoid receptor A3669G (rs6198) polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 118, 473-474, 2011.
- [65] Choi N, Shin S, Song S, Sung JH. Minoxidil Promotes Hair Growth through Stimulation of Growth Factor Release from Adipose-Derived Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 691, 2018.
- [66] Manolescu DC, El-Kares R, Lakhali-Chaieb L, Montpetit A, Bhat PV, Goodyer P. Newborn serum retinoic acid level is associated with variants of genes in the retinol metabolism pathway. *Pediatric Research*, 67, 598–602, 2010.
- [67] Zhang G, Song C, Li L, He H, Shi S, Lei C, et al. DNA methylation status of CRABP2 promoter down-regulates its expression. *Gene*, 676, 243-248, 2018.
- [68] Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disorders*, 3, 166-169, 2017.

- [69] Georgala S, Schulpis K, Papakonstantinou E, Kalogirou S, Michas T. Possible involvement of partial biotinidase deficiency in alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 7, 135-138, 1996.
- [70] Libecco JF, Bergfeld WF. Finasteride in the treatment of alopecia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5, 933-940, 2004.
- [71] Zhou Z, Song S, Gao Z, Wu J, Ma J, Cui Y. The efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating men with androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 399–406, 2019.
- [72] Ghassemi M, Ghaffarpour G, Ghods S. The effect of GGC and CAG repeat polymorphisms on the androgen receptor gene in response to finasteride therapy in men with androgenetic alopecia. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24, 104, 2019.
- [73] Mittal J, Mahajan B, Kumar S. Colocalization of vitiligo and alopecia areata: Coincidence or consequence?. *International Journal of Trichology*, 5, 50, 2013.
- [74] Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 370-371, 2016.
- [75] Kridin K, Lyakhovitsky K, Onn E, Lyakhovitsky A, Ludwig R, Weinstein O, et al. Investigating the epidemiological relationship between vitiligo and psoriasis: a population-based study. *Archives of Dermatological Research*, 315, 395-400, 2022.
- [76] Xuan L, Baohua Y, Baohua L. Alopecia areata and vitiligo as primary presentations in a young male with human immunodeficiency virus. *Indian Journal of Dermatology*, 59, 209, 2014.
- [77] Christensen RE, Jafferany M. Association between alopecia areata and COVID-19: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology International*, 7, 57–61, 2022.
- [78] Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77, 1-13, 2017.
- [79] Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Vitiligo: An Updated Narrative Review. *Journal - Current Pediatric Reviews*, 17, 76-91, 2021.
- [80] Kiprono S, Chaula B. Clinical epidemiological profile of vitiligo. *East African Medical Journal*, 89, 278-281, 2012.
- [81] Miteva M, Villasante A. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 397, 397-403, 2015.
- [82] Harries M, Macbeth A, Holmes S, Chiu W, Gallardo W, Nijher M, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *British Journal of Dermatology*, 186, 257-265, 2022.
- [83] Lu T, Gao T, Wang A, Jin Y, Li Q, Li C. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *International Journal of Dermatology*, 46, 47-51, 2007.
- [84] Dai Y, Yeh F, Shen Y, Tai Y, Chou Y, Chang Y, et al. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of Alopecia Areata: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21, 901-911, 2020.
- [85] Khanimov I. Association between smoking and alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dermatology*, 61, 1, 2022.
- [86] Girisha B, Bhandary D, Mahadevappa B. Clinico-Dermoscopic pattern of beard alopecia areata: A cross-sectional study. *Indian Dermatology Online Journal*, 10, 644, 2019.

- [87] Lee YB, Lee JH, Lee SY, Yu DS, Han KD, Park YG. Association between vitiligo and smoking: A nationwide population-based study in Korea. *Scientific Reports*, 10, 6231, 2020.
- [88] Tobin DJ. Alopecia areata and vitiligo – Partners in crime or a case of false alibis. *Experimental Dermatology*, 23,153-154, 2014.
- [89] Muller SA. Alopecia Areata: An Evaluation of 736 Patients. *Archives of Dermatological Research*, 88, 290, 1963.
- [90] Kuchabal SD. Alopecia Areata Associated with Localized Vitiligo. *Case Reports in Dermatology*, 2, 27-31, 2010.
- [91] Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T, et al. Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 2618, 2021.
- [92] van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 28, 741-746, 2014.
- [93] Shellow WV, Edwards JE, Koo JY: Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *International Journal of Dermatology*, 31,186-189, 1992.
- [94] Han TY, Lee JH, Noh TK, Choi MW, Yun J, Lee KH, et al. Alopecia areata and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study. *The Journal of Dermatology*, 45, 1411-1417, 2018.
- [95] Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 21, 921-928, 2007.
- [96] Henning SW, Jaishankar D, Barse LW, Dellacecca ER, Lancki N, Webb K, et al. The relationship between stress and vitiligo: Evaluating perceived stress and electronic medical record data. *PLoS ONE*, 15, e0227909, 2020.
- [97] Kim JC, Choi JW. Impact of alopecia areata on subsequent pregnancy rate: A retrospective cohort study. *Australasian Journal of Dermatology*, 62, e121-e123, 2021.
- [98] Meachen GN, Provis FL. Case of Alopecia Areata et Totalis Cured by Pregnancy, and Relapsing with the Re-Establishment of the Menses. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 5,152–154,1912.
- [99] Birkett L, Singh P, Mosahebi A, Dhar S. Possible Associations Between Alopecia Areata and COVID-19 Vaccination and Infection. *Aesthetic Surgery Journal*, 42, NP699–NP702, 2022.
- [100] Scollan ME, Breneman A, Kinariwalla N, Soliman Y, Youssef S, Bordone LA, et al. Alopecia areata after SARS-CoV-2 vaccination. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports*, 20, 1-5, 2022.
- [101] Kim J, Hong K, Yum S, Gomez REG, Chun BC. 352. COVID-19 Not a Risk Factor of Alopecia Areata: Results of a National Cohort Study in South Korea. *Open Forum Infectious Diseases*, 8, S280, 2021.
- [102] Schmidt AF, Rubin A, Milgraum D, Wassef C. Vitiligo following COVID-19: A case report and review of pathophysiology. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Rep.*, 22, 47–49, 2022.
- [103] Herzum A, Micalizzi C, Molle MF, Parodi A. New-onset vitiligo following COVID-19 disease. *Skin Health and Disease*, 2, e86, 2022.
- [104] Aryanian Z, Balighi K, Hatami P, Goodarzi A, Janbakhsh A, Afshar ZM. Various aspects of the relationship between vitiligo and the COVID-19 pandemic or SARS-CoV-2 vaccines: Clinical pearls for dermatologists. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22, 1152–1156, 2023.

- [105] Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R. Childhood Vitiligo: Clinicoepidemiologic Profile of 268 Children from the Kumaun Region of Uttarakhand, India. *Pediatric Dermatology*, 30, 348–353, 2013.
- [106] Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, et al. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 24, 1144–1150, 2010.
- [107] Amer A, Mchepange U, Gao X, Hong Y, Qi R, Wu Y, et al. Hidden Victims of Childhood Vitiligo: Impact on Parents' Mental Health and Quality of Life. *Acta Dermato-Venereologica*, 95, 322-325, 2015.
- [108] Bin Saif GA, Al-Balbeesi AO, Binshabaib R, Alsaad D, Kwatra SG, Alzolibani AA, et al. Quality of Life in Family Members of Vitiligo Patients: A Questionnaire Study in Saudi Arabia. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14, 489-495, 2013.
- [109] Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergology International*, 60, 505-508, 2011.
- [110] Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, Chu SY, Lee DD, Chang YT, Liu HN. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 1362-1369, 2015.

Lista cu lucrări științifice publicate

1. Articole publicate în reviste de specialitate:

(a) Internationale

Categoria ISI: **Paun**, M.; Torres, G.; Tiplica, G.S.; Cauni, V.M. Epidemiologic Study of Gene Distribution in Romanian and Brazilian Patients with Non-Cicatricial Alopecia. *Medicina* 2023 (I.F: 2.6), 59,1654. <https://doi.org/10.3390/medicina59091654>

Stanciulescu E. L, **Popescu M**. Shock treatment of acute hand ischemia. *Eur, Critical Emergency Medicine — Trauma and Resuscitation*. 2020; 37: 58. p. 304.

Sendrea AM, Cretu S, **Popescu M**, Suru A, Salavastru CM. The importance of systemic treatment in pediatric linear morphea. *Int. J. Women's Dermatology* 4.4. 2018: 244.3.

Cretu S, **Popescu M**, Sendrea AM, Suru A, Salavastru CM. The use of co2 laser for facial cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type 1 – a case report and literature review. *Int. J. Women's Dermatology* 4.4. 2018: 242-243.

(b) Nationale:

Categoria ISI

Sciboz OC, Paun MA, **Popescu M**, Stanciulescu S, Lascar I. The role of ngf in the regeneration of peripheral nerve injury – systematic review – implications for the provision of days of medical care after peripheral nerve injuries. *Rom J Leg Med* 2021 (IF: 0,363); 29(4) 352-355. <http://www.rjlm.ro/system/revista/60/352-355.pdf>

(Popescu M. autor corespondent)

Categoria CNCSIS B+

Monica Paun, George Sorin Tiplica. Non-invasive techniques for evaluating alopecia areata. *Maedica – a Journal of Clinical Medicine* 2023; 18(2): 333-341.
[https://www.maedica.ro/articles/2023/2/2023_18\(21\)_No2_pg333-341.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2023/2/2023_18(21)_No2_pg333-341.pdf)

2. Capitole cărți publicate

(a) Internaționale

C Salavastru, A Suru, **M Popescu**, George Sorin Tiplica. Cardiovascular side effects of medications for skin diseases. In: *Skin and the Heart* (Salavastru Carmen, Murell Deedee, Otton James). 2021 Springer; 391-418

Popescu M, Salavastru C, Tiplica GS. A 45-Year-Old Woman with a Brown Spot on the Right Arm. In: *Clinical Cases in Melanoma* (Lotti T, Tirant M, Wollina U). Springer 2020;77-83.

(b) Naționale

M Popescu, AI Butacu, CM Salavastru. Dermatoza buloasa cu IgA a copilariei; In: *Prezentari de cazuri clinice in dermatologie* (Loredana Ungureanu). Bioflux.Cluj-Napoca, Romania. 2020; 112-119