

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***MICROBIOMUL CUTANAT ÎN HIDRADENITA
SUPURATIVĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. GIURCĂNEANU CĂLIN

Student-doctorand

DR. CUCU CORINA-IOANA

2025

Cuprins

1.	Introducere	
I.	Partea generală	1
2.	Stadiul actual al cunoașterii	1
2.1.	Etapile patogenice principale în hidradenita supurativă	8
2.2.	Mecanisme patogenice infecțioase implicate în procesul de întreținere a inflamației	14
2.3.	Opțiuni terapeutice	15
II.	Partea originală	17
3.	Contribuții personale	17
4.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale	18
5.	Metodologia generală a cercetării	20
5.1.	Materiale și metode	20
5.2.	Evaluarea clinică	21
5.3.	Date clinice	22
5.4.	Principii etice	22
5.5.	Rezultate așteptate	23
5.6.	Analiza statistică	23
5.7.	Valorificarea rezultatelor	23
5.7.1.	Finanțare	24
5.7.2.	Aviz comisie de etică	24
6.	Studiul I. Izolarea și identificarea tulpinilor izolate de la nivelul leziunilor de hidradenită supurativă	25
6.1.	Introducere	25
6.2.	Materiale și metode	25
6.3.	Rezultate	27
6.3.1.	Probe recoltate din leziuni superficiale de HS	27
6.3.2.	Probe recoltate din leziuni profunde de HS	42
6.3.3.	Profilul de rezistență la antibiotice al tulpinilor bacteriene izolate din leziunile HS	50
6.4.	Discuții	50

6.5.	Limitări ale studiului.....	55
6.6.	Concluzii.....	56
7.	Studiul II. Testarea capacității de a dezvolta biofilme a tulpinilor izolate	57
7.1.	Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	57
7.2.	Materiale și metode.....	57
7.2.1.	Identificarea tulpinilor bacteriene.....	60
7.2.2.	Evaluarea fenotipică a formării de biofilm bacterian <i>in vitro</i>	62
7.3.	Rezultate	65
7.3.1.	Identificarea tulpinilor bacteriene.....	65
7.4.	Discuții.....	66
7.5.	Concluzii.....	67
8.	Studiul III. Evaluarea fenotipică a producției de factori de virulență solubili.....	69
8.1.	Material și metodă.....	69
8.2.	Rezultate	73
8.3.	Discuții.....	76
8.4.	Concluzii.....	77
9.	Studiul IV. Evaluarea genotipică a genelor de virulență și rezistență ale tulpinilor de <i>Staphylococcus aureus</i> prin PCR.....	78
9.1.	Introducere	78
9.2.	Material și metodă.....	79
9.3.	Rezultate	80
9.4.	Discuții.....	85
9.5.	Concluzii.....	85
10.	Concluzii și contribuții personale	87
11.	Bibliografie	91
12.	Anexe	102
12.1.	Analiză statistică	104
12.1.1.	Analiza statistică – studiul I.....	104
12.1.2.	Analiză statistică – studiul II.....	106
12.1.3.	Analiză statistică – studiul III	140

Hidradenita supurativă (HS) este o afecțiune inflamatorie cronică a pielii, caracterizată prin noduli dureroși [1], abcese, fistule și cicatrici [2], localizate predominant în zonele intertriginoase [3]. Deși nu este o boală infecțioasă în sens clasic, prezența și activitatea bacteriilor cutanate sunt implicate în patogeniza și perpetuarea inflamației [4][5]. Opțiunile terapeutice pornesc de la topice, tratamente sistemice cu antibiotice, retinoizi sau biologice [6], iar excizia chirurgicală largă rămâne standardul de aur pentru stadiile severe [7]. În contextul extinderii cercetărilor asupra microbiomului uman, interesul pentru microbiota cutanată în HS a crescut considerabil [8]. Literatura recentă evidențiază rolul crucial al microbiomului cutanat în etiopatogenia acestei boli, sugerând că disbioza microbiană poate constitui un factor determinant în inițierea și perpetuarea inflamației cronice [9][10]. Cu toate acestea, datele existente sunt încă fragmentare și inconsecvente, iar metodele de analiză variază considerabil între studii. Această lucrare analizează compoziția microbiomului cutanat la pacienții cu HS, pentru înțelegerea mecanismelor bolii. Teza a fost motivată de necesitatea elucidării acestei relații, cu scopul de a contribui la dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate și eficiente. Noutatea studiului constă în analiza detaliată a diversității bacteriene și a formării biofilmului în leziunile HS, aspecte esențiale pentru înțelegerea mecanismelor de persistență bacteriană și inflamație cronică. Actualitatea temei este subliniată de creșterea incidenței HS și de necesitatea unor tratamente mai eficiente și personalizate, și totodată nevoia de cercetări suplimentare pentru a clarifica aceste aspecte.

Ipoteza de la care am pornit este că microbiomul cutanat al pacienților cu HS este semnificativ alterat, atât în ceea ce privește compoziția bacteriană, cât și funcțiile metabolice asociate, și că aceste diferențe contribuie la instalarea și întreținerea procesului inflamator caracteristic bolii. Mai mult, presupunem că anumite modificări microbiene pot constitui biomarkeri predictivi sau ținte terapeutice viabile pentru o abordare personalizată a tratamentului. Ipoteza de cercetare propusă este că diversitatea bacteriană și formarea biofilmului în leziunile HS sunt corelate cu severitatea bolii, răspunsul la tratament și perioadele de exacerbare. Se presupune că anumite specii bacteriene, *precum Staphylococcus aureus* și *Corynebacterium spp.*, joacă un rol crucial în patogeniza HS prin producerea de factori de virulență și rezistență la antibiotice.

Pentru a testa această ipoteză, obiectivele științifice ale cercetării au fost următoarele:

- Caracterizarea profilului microbiologic cutanat la pacienții cu HS;
- Identificarea și caracterizarea tulpinilor bacteriene izolate din leziunile HS;

- Evaluarea diversității microbiene în raport cu severitatea bolii;
- Identificarea diferențelor semnificative în compoziția microbiomului între grupuri;
- Studierea formării biofilmului de către tulpinile bacteriene izolate;
- Analiza factorilor de virulență solubili;
- Evaluarea genotipică a genelor de virulență și rezistență ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus* prin PCR;
- Evaluarea relației dintre severitatea clinică a bolii și particularitățile microbiomului;
- Analiza posibilelor corelații dintre disbioză și răspunsul inflamator local;

Criterii de includere	DA	NU
Pacienți de sex feminin sau masculin cu vârsta cuprinsă între 18 și 70 ani	☐	☐
Subiectul trebuie să prezinte leziuni cutanate de HS de minim 1 an	☐	☐
Să prezinte cel puțin o regiune anatomică cu leziuni inflamatorii (activă)	☐	☐
Pacientul prezintă stare generală bună conform examinării fizice și istoricului medical	☐	☐

Criterii de excludere	DA	NU
Pacientul are orice altă boală activă (de ex. infecții) care pot interfera cu rezultatul cercetărilor bacteriologice	☐	☐
Subiectul și-a administrat tratamente topice (cu excepția antisepticelor) cu 30 zile înainte de recoltarea probelor bacteriologice	☐	☐
Subiectul a primit tratament antibiotic sistemic cu 1 lună înainte de recoltarea probelor bacteriologice	☐	☐

Metodologia abordată a fost una integrativă, ce implică colectarea de probe din leziunile HS, cultivarea bacteriilor, identificarea și caracterizarea acestora prin metode microbiologice și moleculare. Metoda include atât evaluări clinice riguroase ale pacienților, cât și prelevarea standardizată a probelor cutanate din zone afectate și neafectate, urmate de analiză microbiologică avansată. Tuturor pacienților incluși în studiu li s-a recoltat examen bacteriologic din două sedii de profunzime. Unul superficial-swab, altul profund, prin biopsie punch. Examenul bacteriologic a fost efectuat în mediu aerob și anaerob. Au fost colectate două tipuri de probe bacteriologice.

Recoltare pe tampon steril s-a făcut din leziunile superficiale purulente, fără asepsie cutanată în prealabil, cu mediu de transport rapid pentru însămânțări pe mediile de cultura.

Leziunile nesupurative, închise au fost accesate prin două punch biopsii precedate de asepsie cutanată cu soluție de iod povidonă 10%. Un specimen a fost plasat într-un recipient

steril, iar celălalt într-un tub cu gaz fără oxigen. Leziunile care provoacă cel mai mult disconfort pentru fiecare pacient în ceea ce privește inflamația, durerea, recurența și supurația au fost selectate. Probele au fost trimise la laborator în maxim o oră după prelevare.

Au fost realizate culturi bacteriene aerobe și anaerobe, identificarea tulpinilor prin metode clasice și automatizate (VITEK, MALDI-TOF), testări de sensibilitate la antibiotice, precum și evaluarea biofilmului prin metode colorimetrice utilizând plăci de microtitrare. Analiza factorilor de virulență abordează producerea de factori de virulență solubili (hemolizine, lipaze, lecitinaze, ADN-aze), demonstrând heterogenitatea agresivității bacteriene în funcție de specie și izolat, iar o parte dintre tulpini au fost analizate prin tehnici de biologie moleculară (PCR) pentru identificarea genelor de virulență și rezistență la antibiotice.

A fost efectuată o analiză statistică cuprinzătoare pentru a evalua asocierea dintre stadiul Hurley al HS și diferite specii bacteriene izolate. Calculele statistice au fost efectuate utilizând software-ul IBM® SPSS® ediția 30.0.0. Analiza a inclus atât teste parametrice, cât și neparametrice pentru a asigura robustețea și acuratețea. Acest studiu a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Universitar de Urgență „Elias”, București (nr. 4490/23.06.2021). Participanții și-au furnizat consimțământul informat scris pentru a participa la acest studiu.

Cercetarea întreprinsă în cadrul acestei teze aduce o serie de contribuții originale, care pot fi clasificate după natura lor științifică și aplicativă.

1. Dezvoltarea unui protocol standardizat de recoltare și prelucrare a probelor cutanate

S-a elaborat un protocol reproductibil și eficient pentru recoltarea, conservarea și prelucrarea probelor cutanate pentru analiză bacteriană, adaptat infrastructurii din România. Acesta poate fi adoptat și de alte centre de cercetare și dermatologie.

2. Participarea la redactarea și publicarea unor articole științifice de specialitate

Rezultatele cercetării au fost diseminate în comunitatea științifică prin participarea la conferințe internaționale și publicarea unui articol în revistă indexată Web of Science, ISI (vezi lista lucrărilor științifice publicate). Aceasta consolidează validitatea și impactul contribuțiilor.

3. Realizarea unei baze de date microbiene specifice pacienților cu HS

Pentru prima dată în literatura de specialitate românească, a fost construită o bază de date microbiologică detaliată a pacienților cu HS, incluzând profiluri de diversitate microbiană pentru mai multe regiuni anatomice. Această bază de date constituie un reper valoros pentru cercetările ulterioare în dermatologie și microbiologie.

4. Identificarea disbiozei în HS (Capitol 6. Studiul I)

Una dintre contribuțiile majore ale cercetării a fost izolarea și identificarea tulpinilor bacteriene din leziunile HS, utilizând metode microbiologice și moleculare avansate. Primul studiu este unul observațional, prospectiv, bazat pe culturi bacteriene, realizat pe un lot de 40 de pacienți diagnosticați cu HS. Obiectivul principal al studiului a fost izolarea și identificarea tulpinilor bacteriene prezente în leziunile superficiale și profunde ale pacienților cu HS, precum și evaluarea corelațiilor dintre diversitatea bacteriană, severitatea bolii și anumiți factori ai gazdei. Acest lucru a permis obținerea unei imagini detaliate a diversității bacteriene și a prevalenței diferitelor specii bacteriene în leziunile HS. Printre obiectivele secundare se numără evaluarea diferențelor în diversitatea bacteriană în funcție de severitatea clinică (Hurley I-III), stabilirea corelației dintre densitatea bacteriană și localizarea leziunilor, identificarea tulpinilor rezistente la antibiotice și evaluarea distribuției speciilor aerobe vs. anaerobe și a caracterului mono/polimicrobian al coloniilor. S-au recoltat probe bacteriologice prin tamponare superficială și biopsii punch profunde., iar probele au fost cultivate atât în medii aerobe cât și anaerobe. Identificarea bacteriilor a fost realizată prin metode clasice și automate.

Au fost izolate în total 201 tulpini bacteriene, evidențiindu-se o floră polimicrobiană în majoritatea cazurilor. Cele mai frecvente tulpini în leziunile superficiale au fost: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Peptoniphilus spp.*, *Enterococcus faecalis*. În leziunile profunde au predominat: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium tuberculostrictum* [12]. S-a remarcat o diversitate bacteriană mai mare la pacienții de sex masculin și la cei cu forme severe de boală (Hurley III). Proporția tulpinilor bacteriene multirezistente a fost mai mică decât cea raportată în literatura internațională, însumând doar 8,95% dintre izolate.

Rezultatele susțin existența unei disbioze cutanate specifice în HS, caracterizate prin scăderea biodiversității bacteriene normale, colonizarea cu specii anaerobe și comensale modificate patogen. Aceste modificări sunt mai accentuate în leziunile cronice, leziunile

profunde, cazurile clinice severe. Datele obținute sugerează că intervenția terapeutică ar trebui adaptată profilului microbiologic individual și că o abordare personalizată ar putea îmbunătăți prognosticul [12].

5. Studiarea Formării Biofilmului (Capitol 7. Studiul II)

Cercetarea investighează capacitatea tulpinilor izolate de a forma biofilm, un mecanism esențial în persistența inflamației și rezistenței terapeutice. Tulpinile din leziunile cronice au prezentat o activitate semnificativ mai mare de biofilm. Studiul a avut ca ipoteză centrală ideea că tulpinile bacteriene izolate din leziunile de HS prezintă o capacitate diferită de a forma biofilm, ceea ce poate influența persistența infecției și severitatea clinică a bolii. Scopul a fost evaluarea acestei capacități, coroborat cu profilul fenotipic și genotipic de virulență, în special pentru tulpinile de *Staphylococcus aureus*, având în vedere frecvența lor în HS și potențialul de rezistență multiplă la antibiotice. Au fost incluși 23 de pacienți cu HS cronică, internați la Spitalul Universitar de Urgență „Elias” din București. Din leziunile acestora au fost izolate 92 de tulpini bacteriene aparținând la 20 de specii, recoltate din diferite regiuni afectate (axilară, fesieră, inghinală, abdominală, nucală). Testarea formării de biofilm a fost realizată in vitro prin metoda colorimetrică cu cristal violet, măsurându-se absorbția la 24, 48 și 72 de ore. Evaluarea statistică s-a efectuat utilizând testul Kruskal-Wallis. Rezultatele au arătat o variabilitate semnificativă în capacitatea de formare a biofilmului între diferitele specii. La 24 de ore, *Corynebacterium striatum* a prezentat cea mai mare biomasă de biofilm (1,02 nm), urmat de *Enterococcus faecalis* și *Micrococcus luteus* [13]. La 48 de ore, *Corynebacterium striatum* și-a menținut poziția dominantă (1,43 nm), în timp ce alte specii, precum *Corynebacterium simulans* și *Enterococcus faecalis*, au manifestat creșteri semnificative ale biofilmului. La 72 de ore, majoritatea speciilor au înregistrat o scădere a biomasei, dar *Corynebacterium striatum* a rămas în top (0,66 nm), sugerând maturarea biofilmului și o posibilă detașare parțială. Specii precum *Brevibacterium celere* și *Acinetobacter nosocomialis* au continuat dezvoltarea biofilmului, sugerând un ritm mai lent de formare. Analiza statistică a confirmat diferențe semnificative între speciile bacteriene în toate cele trei intervale de timp, cu valori p sub 0,01. Aceste rezultate subliniază caracterul heterogen al formării biofilmului și impactul potențial asupra persistenței bacteriene în leziunile HS. Rezultatele demonstrează că biofilmele bacteriene contribuie la toleranța crescută la antibiotice și la evaziunea răspunsului imun al gazdei. Tulpinile cu o capacitate ridicată de formare a biofilmului, precum *Corynebacterium striatum*, ar putea juca un rol central în cronicizarea bolii. Acest fenomen

explică parțial de ce infecțiile HS sunt recalcitrante la tratamente standard. Pe lângă formarea de biofilm, s-a observat și o asociere între virulență crescută și persistența infecției. Limitările includ dimensiunea redusă a eșantionului și utilizarea exclusivă a testelor in vitro pentru evaluarea biofilmului, care nu pot reproduce complet condițiile biologice din leziunile reale. Se recomandă studii viitoare care să utilizeze modele in vivo și metode metagenomice avansate pentru a obține o imagine completă asupra biofilmului microbial în HS.

6. Analiza Factorilor de Virulență solubili (Capitol 8. Studiul III)

Scopul principal al acestui studiu a fost de a analiza fenotipic producția de factori de virulență solubili ai tulpinilor bacteriene izolate din leziunile pacienților cu HS. Studiul a investigat opt factori enzimatici (hemolizine, lecitinază, lipază) și exoenzime (cazeinază, gelatinază, amilază, DN-ază și esculinază), care contribuie la agresivitatea patogenilor și la deteriorarea țesuturilor. Tulpinile bacteriene au fost cultivate pe medii speciale, suplimentate cu substraturi enzimatic, și evaluate la 24 și 72 de ore. Expresia fiecărui factor a fost apreciată în funcție de modificările vizuale ale mediului (ex. zone de hemoliză sau precipitații). S-a utilizat o scală semicantitativă (0–3) pentru intensitatea răspunsului enzimatic. *Staphylococcus spp.* a exprimat intens hemolizinele (94,64% din tulpini), lecitinaza (62,5%) și lipaza (41%). Aceste enzime sunt asociate cu invazivitatea și diseminarea bacteriană, precum și cu mobilizarea fierului, care activează expresia altor gene de virulență. *Corynebacterium spp.* a prezentat un profil enzimatic similar, dar mai puțin intens: hemolizine (75%), cazeinază (37,5%), lecitinază (31,25%) și lipază (18,75%). Gelatinaza și DN-aza nu au fost detectate. *Enterococcus spp.* a exprimat esculinaza (90%), cazeinaza (60%) și lipaza (50%), fără activitate hemolitică sau lecitinazică. Gelatinaza și DN-aza nu au fost detectate la nicio specie testată, sugerând un rol minor în virulența tulpinilor implicate în HS. Indicele de virulență calculat prin însumarea punctajelor a evidențiat o superioritate clară a *Staphylococcus spp.* față de celelalte genuri bacteriene, ceea ce indică un potențial patogen mai mare și un rol central în cronicizarea infecției [13]. În concluzie, profilurile enzimatic ale tulpinilor bacteriene relevă mecanisme diferite de agresiune tisulară în funcție de genul și specia analizată. Această diversitate poate influența severitatea bolii, răspunsul la tratament și potențialul de cronicizare. Studiul propune integrarea testării fenotipice a virulenței în strategii diagnostice și terapeutice, în vederea individualizării managementului pacientului cu HS. Rezultatele oferă perspective promițătoare pentru dezvoltarea unor terapii țintite – de exemplu, inhibitori enzimatici – și pentru stratificarea riscului clinic pe baza profilului bacterian individual. Acest studiu întărește

ideea că nu doar prezența bacteriilor, ci și comportamentul lor funcțional (virulența activă) este esențial în patogeniza HS.

7. Evaluarea genotipică a genelor de virulență și rezistență ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus* prin PCR (Capitol 8. Studiul IV)

Scopul acestui studiu a fost investigarea profilului genotipic de virulență și rezistență antibiotică al tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate de la pacienți cu HS, folosind tehnici de reacție de polimerizare în lanț (PCR). S-a urmărit corelarea acestor profile cu severitatea bolii și cu posibilele implicații clinice. Au fost analizate 35 de tulpini de *Staphylococcus aureus* pentru gene de virulență și 12 tulpini pentru gene de rezistență. Tehnica PCR a fost aplicată folosind reacții simplex și multiplex pentru 20 de gene țintă relevante. Produsele PCR au fost vizualizate prin electroforeză pe gel de agaroză și comparate cu markeri moleculari pentru validare. Genele investigate: virulență: *clfA*, *clfB*, *fnbA*, *fnbB*, *fib*, *bbp*, *ebpS*, *cna*, *tst*, *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *luk-PV*, *hlg*, *coa*. și rezistență: *mecA*, *ermA*, *ermC*, *nuc*, *SCCmec*, gene de recombinază (*ccrB2*, *ccrC*, *CIF2*), și altele implicate în mobilitatea cassettei cromozomiale și homeostazia ionică (*kdp*). S-au identificat gene precum *clfA*, *fnbA*, *fib*, și *mecA*, care joacă un rol crucial în patogeniza HS și în rezistența la antibiotice. Gene de virulență: gena *clfA* a fost detectată în 97,14% dintre tulpini, indicând o capacitate crescută de adeziune bacteriană. Gena *fnbA* a fost prezentă în peste 88% dintre izolate, consolidând ipoteza implicării aderenței fibronectinei în patogeniza HS. Alte gene frecvent detectate: *fib* (ligarea fibrinogenului), *hlg* (hemolizină gamma), *coag* (coagulază). Gene toxice precum *tst* (toxina sindromului de șoc toxic) și *sec/sed* au fost rar pozitive (2,85–8,57%); *sea*, *seb*, *see* și *luk-PV* au fost absente. Gene de rezistență: *mecA* (codificând PBP2a, asociată cu MRSA) a fost identificată în 50% din tulpinile testate, confirmând o rată ridicată de rezistență la beta-lactamine. Gena *ermC*, responsabilă pentru rezistența la macrolide, a fost prezentă în 25% dintre izolate; *ermA* a fost absentă. Genele *ccrB2* și *CIF2*, implicate în mobilitatea *SCCmec*, au fost detectate în 41,66% dintre cazuri, dar *ccrC* a fost absentă [13]. Prezența masivă a genelor implicate în adeziune și invazivitate sugerează un rol esențial al *Staphylococcus aureus* în cronicizarea și agresivitatea leziunilor HS. Rata mare de MRSA subliniază necesitatea reevaluării strategiilor de tratament, inclusiv testarea moleculară sistematică a tulpinilor din leziuni. Lipsa genei *luk-PV* sugerează o patogenitate diferită față de tulpinile comunitare virulente clasice, cu potențial mai redus de inducere a leziunilor necrozante. Profilul genotipic de virulență al tulpinilor de *Staphylococcus aureus* din HS indică o capacitate crescută de adeziune și colonizare, dar o expresie limitată a

genelor toxice. Profilul genotipic de rezistență semnalează o prevalență înaltă a tulpinilor MRSA, justificând includerea testelor genetice în managementul clinic al HS. Aceste date sprijină abordări terapeutice inovative, axate pe inhibarea adeziunii bacteriene și controlul rezistenței antimicrobiene.

Teza validează ipoteza unei disbioze patogenice în HS, cu alterarea semnificativă a microbiomului cutanat, implicarea activă a unor bacterii virulente și producătoare de biofilm, precum și limitarea eficienței antibioterapiei standard. Aceste date susțin necesitatea regândirii abordării terapeutice, cu accent pe terapii ținute pe microbiom și controlul biofilmului. Autoarea a contribuit direct la toate etapele studiului: conceperea designului experimental, recoltarea și prelucrarea probelor, interpretarea datelor microbiologice, elaborarea corelațiilor clinico-statistice, scrierea și diseminarea rezultatelor.

Lucrarea integrează dermatologie clinică, microbiologie, imunopatologie și biologie moleculară. Aplicabilitatea rezultatelor se extinde la alte dermatoze inflamatorii, deschizând direcții de cercetare precum utilizarea prebioticelor, testarea moleculelor anti-biofilm și personalizarea antibioterapiei pe profilul microbiomului individual.

Prezenta teză de doctorat a avut ca obiectiv principal investigarea microbiomului cutanat la pacienții cu hidradenită supurativă. Obiectivele cercetării au fost atinse în mare măsură, oferind o înțelegere detaliată a diversității bacteriene și a formării biofilmului în leziunile de HS. Studiul a reușit să izoleze și să identifice tulpinile bacteriene din leziunile HS, să caracterizeze factorii de virulență. De asemenea, s-a demonstrat corelarea diversității bacteriene și a formării biofilmului. Cercetarea a demonstrat că microbiomul cutanat al pacienților cu HS este semnificativ alterat, fiind dominat de anumite specii bacteriene pro-inflamatorii (ex. *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus* și *Prevotella*), o scădere a genurilor comensale (ex. *Cutibacterium*, *Staphylococcus epidermidis*). Aceste modificări au fost corelate cu stadiul bolii. Avantajele tehnico-economice ale cercetării includ utilizarea unor metode microbiologice și moleculare avansate pentru identificarea și caracterizarea tulpinilor bacteriene, ceea ce a permis obținerea unor rezultate precise și relevante. De asemenea, studiul a contribuit la dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate, care pot reduce costurile tratamentului pe termen lung prin îmbunătățirea eficienței acestuia. Dezavantajele tehnico-economice includ costurile ridicate asociate cu tehnicile avansate de analiză, necesitatea infrastructurii bioinformatică avansate și

necesitatea unor echipamente specializate. De asemenea, dimensiunea redusă a eșantionului poate limita generalizarea rezultatelor, necesitând studii suplimentare pe cohorte mai mari.

Cu toate că lucrarea aduce contribuții semnificative în înțelegerea modificărilor microbiene din HS, există o serie de aspecte nerezolvate care pot constitui direcții viitoare de cercetare:

- Variabilitatea individuală a pacienților și complexitatea interacțiunilor dintre diferitele specii bacteriene din leziunile HS;
- Cauzalitatea modificărilor microbiomului: nu este clar dacă disbioza este cauza sau efectul inflamației cronice în HS;
- Studiul nu a reușit să identifice toate mecanismele prin care biofilmul contribuie la cronicitatea și rezistența la antibiotice a leziunilor HS;
- Impactul tratamentelor sistemice asupra microbiomului rămâne parțial înțeles, în special în cazul terapiilor biologice;
- Rolul microbiomului nebacterian (fungic și viral), care nu au fost abordate în această lucrare, dar ar putea fi relevante în HS.

Pornind de la concluziile actuale, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe studii longitudinale avansate pentru a analiza diversitatea bacteriană la nivel de specie și gen, cu extinderea analizei metagenomice către microbiomul non-bacterian. Relevantă ar fi evaluarea modului în care microbiomul se modifică în timp și răspunde la tratamente (chirurgicale, biologice, antibiotice). De asemenea, este important să se investigheze interacțiunile dintre microbiomul cutanat și sistemul imunitar al gazdei (investigarea axei microbiom – sistem imunitar – piele, cu accent pe mecanisme moleculare), precum și impactul factorilor de mediu și stilului de viață asupra microbiomului cutanat. Studii longitudinale care să investigheze dinamica microbiomului cutanat în raport cu evoluția clinică și tratamentul HS, cu investigarea potențialului terapeutic al manipulării microbiomului (studii intervenționale cu administrarea de probiotice sau transplant de microbiom cutanat) și dezvoltarea de agenți anti-biofilm și regimuri antibiotice personalizate reprezintă alte direcții importante de cercetare.

Cercetarea a evidențiat importanța biofilmului și a factorilor de virulență în cronicitatea și rezistența la tratament a leziunilor HS. Aceste descoperiri au implicații clinice semnificative, sugerând necesitatea dezvoltării unor terapii țintite care să vizeze biofilmul și factorii de virulență. De asemenea, studiul subliniază importanța personalizării tratamentului în funcție de profilul microbiomului cutanat al fiecărui pacient.

Limitările cercetării includ dimensiunea redusă a eșantionului și variabilitatea individuală a pacienților. Pentru a valida aceste descoperiri, sunt necesare studii pe cohorte mai mari și utilizarea tehnicilor avansate de analiză metagenomică. Perspectivile de continuare a cercetărilor includ dezvoltarea de agenți anti-biofilm și regimuri antibiotice personalizate, bazate pe profilul microbiomului cutanat al fiecărui pacient. Continuarea cercetării ar putea viza studii multicentrice, corelarea cu expresia genică a gazdei, crearea de protocoale clinice de restaurare microbiană și explorarea efectului intervențiilor probiotice în HS.

În concluzie, cercetarea a reușit să atingă obiectivele propuse, oferind o înțelegere detaliată a diversității bacteriene și a formării biofilmului în leziunile HS. Studiul a evidențiat importanța factorilor de virulență și a rezistenței la antibiotice în patogeniza HS, sugerând necesitatea unor strategii terapeutice personalizate. De asemenea, cercetarea a deschis noi perspective pentru studii viitoare, subliniind importanța unei abordări interdisciplinare în înțelegerea și tratarea HS.

Bibliografie selectivă

1. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, Korkoliakou P, Zisimou C, Antoniou C, Kontochristopoulos G. Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2016;232(6):687–91.
2. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. Vol. 178, *British Journal of Dermatology*. 2018. p. 917–24.
3. Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative Overall Comorbidity Burden Among Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA dermatology*. 2019 Jul;155(7):797–802.
4. Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E, Di Raimondo C, Di Matteo E, Gaziano R, Bianchi L. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: Clinical and ultrasound observations. Vol. 80, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. p. 1314–21.
5. Nazary M, Van Der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. Vol. 672, *European Journal of Pharmacology*. 2011. p. 1–8.
6. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):76–90.
7. **Cucu CI**, Ciobotariu I, Paradisi A, Di Nardo L, Fossati B, Mannino M, Malvaso D, Chiricozzi A, Peris K. Wound closure techniques after wide excision for hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2025 Apr;64(4):647–53.
8. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. Vol. 65, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2012. p. 385–9.
9. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fursted K, Saunte DM, Jemec GBE. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: A systematic review. Vol. 24, *Experimental Dermatology*. 2015. p. 727–31.
10. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. Vol. 4, *Nature Communications*. 2013.
11. Mihai MM, Popa MI, Holban AM, Gheorghe-Barbu I, Popa LG, Chifiriuc M-C, Giurcăneanu C, Bleotu C, **Cucu CI**, Lazăr V. Clinical and microbiological features of host-bacterial interplay in chronic venous ulcers versus other types of chronic skin ulcers. *Front Microbiol*. 2023;14:1326904.
12. **Cucu CI**, Giurcăneanu C, Mihai MM, Andronic T, Ancuta I, Popa MI, Macovei IS, Popa LG. Unraveling the Skin Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: Implications for Treatment and Disease Progression. Vol. 14, *Journal of Clinical Medicine*. 2025.
13. **Cucu CI**, Giurcăneanu C, Poenaru E, Popa LG, Popa MI, Chifiriuc MC, Lazăr V, Holban AM, Gheorghe-Barbu I, Muntean A-A, Caracoti C Ș, Mihai MM. Phenotypic and Genotypic Bacterial Virulence and Resistance Profiles in Hidradenitis Suppurativa. Vol. 26, *International Journal of Molecular Sciences*. 2025.

Lista cu lucrările științifice publicate

- 1. Phenotypic and Genotypic Bacterial Virulence and Resistance Profiles in Hidradenitis Suppurativa** International Journal of Molecular Sciences, 26(8), 3502. **Cucu, C. I.**, Giurcăneanu, C., Poenaru, E., Popa, L. G., Popa, M. I., Chifiriuc, M. C., Lazăr, V., Holban, A. M., Gheorghe-Barbu, I., Muntean, A.-A., Caracoti, C. Ș., & Mihai, M. M. (2025). ISI IF 5,6 <https://doi.org/10.3390/ijms26083502> (Capitol 7, Studiul II, Capitol 8, Studiul III, Capitol 9, Studiul IV)
- 2. Unraveling the Skin Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: Implications for Treatment and Disease Progression** Journal of Clinical Medicine, 14(7), 2424. **Cucu, C. I.**, Giurcăneanu, C., Mihai, M. M., Andronic, T., Ancuta, I., Popa, M. I., Macovei, I. S., & Popa, L. G. (2025) ISI IF 3 <https://doi.org/10.3390/jcm14072424> (Capitol 6, Studiul I)
- 3. Wound closure techniques after wide excision for hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis** Int J Dermatol. 2024 Nov 14. DOI: 10.1111/ijd.17553. **Cucu CI**, Ciobotariu I, Paradisi A, Di Nardo L, Fossati B, Mannino M, Malvaso D, Chiricozzi A, Peris K. ISI IF 3,6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39540220/> (Capitol 2)
- 4. Clinical and microbiological features of host-bacterial interplay in chronic venous ulcers versus other types of chronic skin ulcers** Front Microbiol. 2024 Feb 5;14:1326904. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1326904. Mihai MM, Popa MI, Holban AM, Gheorghe-Barbu I, Popa LG, Chifiriuc MC, Giurcăneanu C, Bleotu C, **Cucu CI**, Lazăr V. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375067/> ISI IF 4
- 5. Hidradenitis suppurativa in postmenopause** Acta Endocrinologica Bucharest (2021) Apr-Jun 2021;17(2):274-277. DOI: 10.4183/aeb.2021.274. **Cucu CI**, Giurcaneanu C, Mihai MM, Voiculescu VM, Beiu C, Martin C, Negoita S, Popa LG, Miron A. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34925580/> ISI IF 1 (Capitol 2)
- 6. Aerobic – anaerobic cutaneous microbiota of hidradenitis suppurativa. A case report** Romanian Archives of Microbiology and Immunology, Volume 80, Issue 4, pp. 305-311, October-December 2021. DOI: 10.54044/RAMI.2021.04.06 Macovei I., **Cucu C.I.**, Muntean A., Preda M., Caracoti C., Dragomirescu C., Popa L., Mihai M., Lazăr V., Popa M.I. https://roami.ro/wp-content/uploads/2022/10/6-Interior-revista-Cantacuzino_issue4_Case_articol-6_v5.pdf (Capitol 6, Studiul I)

7. **The challenging management of genitoperineal hidradenitis suppurativa** DermatoVenerol. (Buc.), 67(3): 25-32/2022 - Mihai M., Ion A., Khadiri H., Merticariu M., **Cucu C.I.** https://revistasrd.ro/includes/files/articles/4-nov-2022_en_456.pdf
8. **A Complementary Therapeutic Option for the Management of Hidradenitis Suppurativa Based on Natural Compounds** to Frontiers in Immunology, section Systems Immunology. Valentina Alexandra Bădăluță, Adrian Ionascu, Lia-Mara Ditu, Curutiu Carmen, Alina Maria Holban, Eliza Oprea, Yiannis Kourkoutas, Mara Madalina Mihai, **Corina Ioana Cucu**, Ariana Hudita, Florica Marinescu and Veronica Lazar **ISI IF 5,1 - în curs de publicare**

Prezentări orale aferente studiilor doctorale

1. Ultrasonographic characterization of hidradenitis suppurativa lesions, **Cucu C.I.**, Popescu M., Beiu C., Mihai M., Anghel T., Dragomir I., Giurcăneanu C., Popa L. - 21 National Dermatology Congress, Poiana Brașov, 15-18 June 2022
2. Anaerobic and microaerophilic bacteria isolated in chronic skin pathologies. Retrospective study - Macovei I.S., Mihai M.M., **Cucu C.I.**, Muntean A.A., Preda M., Dragomirescu C., Popa M.I. - The annual symposium of scientific communications of the National Institute for Medical-Military Research-Development "Cantacuzino"
3. Access of patients with suppurative hidradenitis to treatment and medical services in the current pandemic context, **Cucu C.I.**, Popa L., Mihai M., Giurcăneanu C., Orzan O. - 19 National Dermatology Congress, 14-18 October 2020
4. An update on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa - **Cucu C.I.**, Giurcăneanu C., Popa L., National Conference of Resident Doctors, 9-11 June 2021

Prezentări poster aferente studiilor doctorale

1. How diverse is the microbiome of hidradenitis suppurativa? Case series - **Cucu C.I.**, Mihai M.M., Popa L.G., Macovei I.S., Popa M.I., Muntean A., Dragomirescu C., Giurcăneanu C., EADV Symposium Innovation blossoms in dermatology-venereology, Ljubljana - 12-14 May 2022
2. Rare onset of hidradenitis suppurativa 11 years after menopause, **Cucu C.I.**, Miulescu R., Popa L., Mihai M., Orzan O. - Conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation, Athens - February 2020, abstract published in Special Issue Experimental Dermatology 21 July 2020 Volume29, IssueS1 <https://doi.org/10.1111/exd.14122>