

**Mecanisme fiziopatologice nervoase și umorale în psoriazisul vulgar tratat cu terapie biologică – Rezumat**

**Doctorand: Timiș Teodora-Larisa**

**Conducător de doctorat: Prof.dr. Orăsan Remus-Ioan**

**CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT**

|  |     |
|--|-----|
| INTRODUCERE: Definiții și generalități   | 15  |
| STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII  |     |
| 1. Scurt Istoric   | 19  |
| 2. Epidemiologie   | 21  |
| 3. Modelul patogenetic al psoriazisului  | 23  |
| 4. Factori de risc și declanșatori   | 35  |
| 5. Forme clinice   | 39  |
| 6. Complicații   | 43  |
| 7. Tratament   | 45  |
| CONTRIBUȚIA PERSONALĂ  |     |
| 1. Ipoteza de lucru și obiective   | 53  |
| 2. Metodologie generală  | 55  |
| 3. Studiul 1: Terapiile biologice scad severitatea bolii și ameliorează simptomele de depresie și anxietate în psoriazis   | 57  |
| 4. Studiul 2: Prevalența sindromului metabolic și inflamator în psoriazis înainte și după tratamentul biologic: un studiu prospectiv                                 | 77  |
| 5. Studiul 3: Citokinele inflamatorii mediate de către agenții biologici în psoriazis și relația lor cu evoluția clinică a bolii                                     | 105 |
| 6. Studiul 4: Intervențiile asupra minții și a corpului ca terapii complementare și alternative în psoriazis – o recenzie sistematică a literaturii în limba engleză | 119 |
| 7. Concluzii generale  | 147 |
| 8. Originalitatea și contribuțiile inovatoare ale tezei  | 149 |
| REFERINȚE  | 151 |

Cuvinte-cheie: Psoriazis; Psoriazis vulgar; Citokine; Terapie biologică; Sindrom metabolic; Sindrom inflamator; Depresie; Anxietate; Medicină complementară și alternativă

Psoriazisul este o afecțiune inflamatorie cronică, cu o importantă componentă genetică mediată imun, asupra căreia acționează diverși factori de mediu. Este caracterizat printr-o hiperproliferație a keratinocitelor, ducând la un turnover celular accelerat la nivel epidermal cu apariția unui aspect de piele îngroșată și „solzoasă”, intens pruriginoasă. Afectează cel mai frecvent zonele de extensie precum coatele

și genunchii, dar și scalpul, zona lombo-sacrată, fanta interfesieră sau chiar glandul penian. Are o evoluție naturală progresivă, fiind asociată cu multiple comorbidități precum obezitatea, sindromul metabolic, ateroscleroză, cu patologia cardiacă, artrita psoriazică sau depresie. Diagnosticul se acordă pe baza examenului clinic. Forma cea mai frecvent întâlnită este cea de psoriazis vulgar, fiind prezent pe tot globul și având o prevalență variabilă (Figura 1). Deși este o afecțiune intens studiată, cauzele sale exacte rămân însă insuficient cunoscute, prezentându-se ca o povară psihică și economică pentru pacienți. Recent s-au făcut descoperiri importante în ceea ce privește contribuția genetică și epigenetică, inclusiv a controlului post-transcripțional prin intermediul microARN-urilor.



**Figura 1.** Aspectul caracteristic al plăcilor psoriazice de la nivelul trunchiului și membrilor. Imagine din cazuistica Prof. Dr. Orăsan Remus Ioan, utilizată cu permisiune.

Deși s-au studiat multiple forme terapeutice de-a lungul istoriei, nu s-a descoperit un tratament universal aplicabil sau eficient pentru această patologie. Terapiile topice administrate în monoterapie sunt în general încununate de mediocritate, fiind recomandate în general formelor ușoare și medii. Fototerapia cu UVB de bandă îngustă (NB-UVB) este forma standard de tratament în formele moderate și moderat-severe. Terapiile sistemice sunt adesea mai eficiente, însă asociază riscul unor evenimente adverse severe. Iar agenții biologici reprezintă cele mai noi progrese în tratamentul psoriazisului, fiind necesară o aplicare relativ rară în comparație cu restul medicamentelor, eficiența fiind ridicată, ca de altfel și costul.

Scopul acestei lucrări este evaluarea răspunsului fiziopatologic atât la nivel umoral cât și nervos al pacienților cu psoriazis tratați cu ajutorul agenților biologici. În acest sens, am evaluat rezultatele clinice, de laborator și psihice atât la inițierea terapiei cât și în urma tratamentului corect după trei și șase luni de zile. Rezultatele acestui tratament se regăsesc în cadrul primelor trei studii incluse în această teză.

Studiul al patrulea servește ca o completare la tratamentul biologic al psoriazisului, adresându-se unei laturi mai puțin cunoscute și anume terapiile ce aparțin medicinei complementare și alternative. În acesta, am efectuat o recenzie sistematică a literaturii de specialitate în limba Engleză în ceea ce privește eficiența intervențiilor precum climato- și balneoterapia, psihoterapia, dar și de medicina tradițională chinezească, spre exemplu acupunctura.

Realizarea lucrării s-a făcut cu ajutorul colectivului Cabinetului Medical de Dermatovenerologie a Prof.Dr. Orăsan Remus Ioan, a Departamentului de Farmacologie, a Departamentului de Fiziologie și a Departamentului de Neuroștiințe ale Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

În ciuda opțiunilor valabile, tratamentul psoriazisului în era modernă reprezintă o provocare nu doar din punctul de vedere al alegerii agentului potrivit dar și în anticiparea răspunsului terapeutic și al efectelor adverse. Asocierea dintre psoriazis și comorbidități prevalente în populația generală precum obezitatea, HTA, diabetul zaharat, depresia și anxietatea impun întreruperea relației cauză-efect dintre acestea. Însă una dintre dilemele actuale este stabilirea dacă dermatoză este de fapt cauza sau efectul comorbidităților, după caz. Mai mult, datorită stigmei sociale pe care o generează leziunile cutanate, aspectul depresiv al psoriazisului poate fi condus până la extrem cu suicidalitate. În absența unui tratament eficient dar și a schimbării stilului de viață în mod corespunzător, psoriazisul poate așadar afecta nu doar calitatea vieții dar și durata acesteia. Terapiile biologice vin ca o alternativă salvatoare în cazul formelor moderat-spre-severe și severe ale bolii sau în cazul în care restul tratamentelor au dat greș. Cu toate acestea, încă sunt o serie de necunoscute privitor la eficacitatea acestora în ameliorarea simptomelor de depresie și anxietate, precum și în contextul sindromului metabolic și a celui inflamator.

Pentru o mai bună înțelegere a efectelor agenților biologici în psoriazis, am urmărit evaluarea simptomelor depresive și de anxietate la un lot de pacienți atât la începutul terapiei cât și la 6 luni de tratament. De asemenea, am dorit compararea prevalenței acestor afecțiuni cu un lot de indivizi fără psoriazis, potrivit pentru vârste și sex.

Deși relația dintre sindromul metabolic și psoriazis este cunoscută, influența terapiilor biologice asupra acestui sindrom este încă dezbătută și controversată. În cadrul aceluiași lot de pacienți, am urmărit modificarea parametrilor ce compun sindromul metabolic după 6 luni de terapie biologică. Totodată, fiind o afecțiune cu o importantă componentă inflamatorie, am dorit evaluarea inflamației cronice și a sindromului inflamator în tratamentul cu agenți biologici a psoriazisului.

Nivelul citokinelor proinflamatorii TNF-a, IL-23 și IL-17 sunt corelate cu activitatea și severitatea bolii în multiple studii. Din acest motiv, agenții biologici principali administrați în psoriazis țintesc aceste citokine pentru ameliorarea inflamației cronice și întreruperea lanțului patologic. Pentru cel de-al treilea studiu, s-a încercat identificarea unui biomarker pentru răspunsul la tratament dintre citokinele inflamatorii măsurate. În acest sens, am dorit să evaluăm efectul terapiilor biologice în reducerea nivelului seric al citokinelor, dacă există o asociere între nivelul crescut al acestora și severitatea bolii, precum și dacă vreunul din agenții testați (ixekizumab, secukinumab, guselkumab sau adalimumab) are o eficiență superioară în reducerea citokinelor.

Terapiile alternative au fost utilizate de-a lungul istoriei încă din antichitate, însă o nebuloasă densă înconjoară eficacitatea acestora în psoriazis. Metodele precum acupunctura, balneoterapia sau psihoterapia sunt în prezent folosite atât în completarea cât și în locul terapiilor convenționale. În ultimul studiu, ca un complement al descoperirilor din cele precedente, am căutat dovezi referitoare la eficiența terapiilor alternative în psoriazis și dacă acestea pot într-adevăr veni în completarea metodelor medicamentoase.

Am studiat cazurile de psoriazis diagnosticate și tratate cu agenți biologici în cadrul cabinetului Prof. Dr. Remus I. Orăsan între octombrie 2017 și februarie 2020. Totodată, am compus un lot martor de același număr de indivizi, potriviți pentru sex, mediu de proveniență și vârstă. Astfel, 106 pacienți și 106 martori au fost înrolați în studiu. Detaliile demografice sunt discutate ulterior. Fiecare pacient a fost evaluat la momentul inițierii terapiei biologice, iar apoi la intervale regulate de câte 3 luni de zile. În scopul uniformității, am luat în considerare termenul de 6 luni de tratament ca finalitatea studiului pentru toți pacienții. Datorită numeroaselor rezultate obținute, doar cele mai relevante au fost expuse în continuare.

De pe urma utilizării terapiilor biologice, trei studii distincte au fost obținute. Ca un al patrulea studiu, am efectuat o recenzie sistematică a literaturii în limba engleză pentru terapiile complementare și alternative în psoriazis. Așadar, cele patru studii sunt, după cum urmează:

- Terapiile biologice scad severitatea bolii și ameliorează simptomele de depresie și anxietate în psoriazis
- Efectul terapiei biologice în sindromul inflamator și metabolic la un lot de pacienți cu psoriazis
- Citokinele inflamatorii mediate de către agenții biologici în psoriazis și relația lor cu evoluția clinică a bolii

- Intervențiile asupra minții și a corpului ca terapii complementare și alternative în psoriazis – o recenzie sistematică a literaturii în limba engleză

În cadrul primului studiu, scopul a fost de a stabili influența terapiilor biologice asupra simptomelor de depresie și anxietate la pacienții psoriazici, în paralel cu îmbunătățirea statusului psoriazic cuantificat prin PASI și DLQI. Un scop secundar a fost de a compara prevalența și severitatea acestor simptome între lotul de martori și cel de cazuri la inițierea tratamentului biologic, precum și de a compara eficacitatea între agenții administrați. Răspunsul inflamator din psoriazis generează sentimente de anxietate sau depresie datorită diformității și stigmatizării percepute. Mai mult, teama irațională că boala ar fi contagioasă duce la autoizolarea pacienților în timpul școlii, carierei sau activităților cotidiene. Aceste fapte prind pacientul într-un cerc vicios, stresul și depresia declanșând sau dezvoltând puseurile psoriazice, care va duce apoi la generarea sau exacerbarea simptomelor de depresie și anxietate.

Citokinele proinflamatorii au fost descoperite ca implicate în fiziopatologia anxietății și depresiei. S-a demonstrat faptul că în psoriazis se activează o cascadă imunologică, conducând la supraexpresia unei serii de citokine proinflamatorii care întrețin și înrăutățesc procesul inflamator al leziunilor psoriazice. Printre acestea se numără TNF-a și IL-6, IL-12, IL-23 și IL-17. S-a observat și activarea de către TNF-a a axului hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA), care la rândul său conduce la epuizarea triptofanului și scăderea consecutivă a nivelurilor serotoninei (5-HT), cu debutul depresiei. În plus, niveluri crescute de TNF-a, IL-6, IL-17, și IL-23 au fost depistate în serul pacienților psoriazici. Aceste citokine participă în mecanismul patogenetic al depresiei prin activarea căii kynureninei. Eficiența terapiei cu anticorpi monoclonali a fost demonstrată în câteva studii. Spre exemplu, anticorpii anti-IL-12/23 s-au demonstrat a ameliora aceste simptome. Inhibitorii de TNF-a de asemenea afișează efecte pozitive asupra cogniției și stării emoționale prin reducerea nivelurilor de citokine proinflamatorii și modularea activității axului HPA.

Cele mai recente inovații în tratamentul psoriazisului le reprezintă o serie de proteine care țintesc în mod specific componente ale cascadei fiziopatologice. Acestea sunt subîmpărțite în funcție de ținta moleculară. Inhibitorii de TNF-a includ adalimumab, etanercept, infliximab și certolizumab. Aparținând antagoniștilor de IL-12/23, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab și risankizumab au ca rezultat inhibarea celulelor T-helper (Th) de tip 1 și 17. În cele din urmă, ixekizumab, secukinumab și brodalumab sunt anticorpi monoclonali care inhibă IL-17, aceasta fiind produsă de către celulele Th-17 și reprezentând un punct de joncțiune important în procesul inflamator. Cum aceste molecule sunt implicate în căi patologice comune între psoriazis și depresie, este rezonabilă ipoteza că agenții demonstrați ca eficienți în tratamentul psoriazisului să fie promițători în ameliorarea efectelor psihologice ale bolii.

În studiul de față, caracteristicile inițiale patologice și psihosociale a unui lot de pacienți au fost comparate cu un grup analog de același număr de martori, precum și cu trăsăturile proprii la 6 luni de tratament cu agenți biologici. Au fost utilizați atât parametrii referitori la progresia bolii cât și chestionare care să evalueze starea depresivă și anxioasă. Cu acest scop, am încercat să evaluăm dacă pacienții psoriazici au fost mai frecvent afectați de simptome depresive și anxioase față de martori fără psoriazis, precum și dacă sexul, mediul de proveniență și durata bolii erau corelate cu aceste simptome. Un alt scop a fost să testăm dacă severitatea și intensitatea simptomelor psihologice erau corelate în vreun fel. Mai departe, am încercat să evaluăm dacă agenții biologici pot în general diminua depresia și anxietatea și, în măsura posibilităților, să stabilim dacă vreunul dintre agenți avea un efect superior în această privință. Agenții administrați aparțineau tuturor celor 3 clase de antagoniști, și anume inhibitori de TNF-a, de IL-12/23, respectiv de IL-17.

În conformitate cu datele prezentate, există o relație bidirecțională între psoriazis și depresie care se culminează într-un cerc vicios. Influențe genetice, căi de semnalizare comune, precum și niveluri scăzute de vitamina D3 și melatonină în ambele boli face asocierea lor cu atât mai evidentă. Depresia nu apare doar ca urmare a stigmei sociale și a stimei de sine scăzută datorită leziunilor prezente, ci printr-o răscruce a mecanismelor imune și inflamatorii.

Studiul de față a demonstrat o prevalență semnificativ mai înaltă a depresiei și anxietății în lotul de pacienți față de lotul de indivizi neafecțați. Femeile au fost în mod special mai afectate de simptome depresive și de anxietate în ambele loturi. Toate regimurile terapeutice au fost demonstrate ca eficiente în

scăderea scorurilor PASI, DLQI, de depresie și anxietate la 6 luni de tratament. Deși nu au putut fi identificate diferențe statistic semnificative între agenți, guselkumab s-a asociat cu o scădere ușor mai pronunțată a DLQI și PASI în comparație cu începutul tratamentului. Astfel, toate medicamentele biologice testate sunt aparent egale în eficacitate privitor la reducerea severității bolii și a simptomelor psihologice. Studii suplimentare sunt nevoite pentru a demonstra eficiența individuală a terapiilor biologice în psoriazis și tulburările psihologice asociate.

Scopul acestui studiu a fost să determine dacă terapiile biologice pot întrerupe cercul vicios între leziunile cutanate psoriazice și prezența depresiei și a anxietății. Stabilirea secvențialității dintre simptomele psihologice și leziunile cutanate este adesea imposibilă și depășea scopurile acestei cercetări. Deși rezultatele sunt promițătoare, o limitare posibilă a acestui studiu poate fi numărul relativ scăzut al pacienților incluși. Cu un număr mai mare de cazuri, o semnificație statistică mai puternică a îmbunătățirii scorului ar fi putut fi obținută între agenții biologici. O recenzie sistematică recentă a trialurilor clinice comparatorii active în psoriazis a concluzionat faptul că agenții biologici mai noi, și anume inhibitorii de IL-17 și IL-12/23, sunt mai eficienți față de antagoniștii de TNF- $\alpha$  în reducerea severității bolii. Prin urmare, ar putea exista un grad de heterogenitate măsurabil între agenții utilizați în cercetarea noastră. Mai mult, o distribuție randomizată a medicamentelor utilizate ar fi putut obține o descriere mai precisă a acestor diferențe. Cu toate acestea, studiul de față aduce dovezi clare că, luați în general, agenții biologici sunt eficienți atât în reducerea severității psoriazisului cât și a simptomelor de depresie și anxietate. Suntem de părere că această cercetare poate contribui unui corp de dovezi în dezvoltare care să susțină eficiența terapiilor biologice în ameliorarea simptomelor de depresie și anxietate cauzate de psoriazis.

Cel de-al doilea studiu a urmărit eficacitatea terapiilor biologice asupra ameliorării parametrilor ce constituie sindromul metabolic (cu precădere glicemia, circumferința abdominală, colesterolul și trigliceridele) și cel inflamator (viteza de sedimentare eritocitară și proteina C reactivă) în același lot de pacienți. Alt scop a fost de a compara prevalența acestor sindroame și ale componentelor acestora între cele 2 loturi și de a determina dacă există o corelație semnificativă între psoriazis și prezența acestora. Un obiectiv secundar a fost de a determina dacă vreunul dintre agenții utilizați are eficacitate superioară în reducerea parametrilor patologici.

În patogeneza psoriazisului, stresul oxidativ, speciile reactive de oxigen (SRO), factorul de creștere insulin-like-1 (IGF-1) și factorul de creștere epidermal (EGF) au fost identificați. O serie de loci care conferă susceptibilitate pentru psoriazis au fost descoperite în studii de linkage (PSORS1-12). Psoriazisul cu debut precoce se asociază puternic cu alela HLA-Cw6. Referitor la biomarkerii din psoriazis, cercetări se află în curs de desfășurare. Leptina și rezistina se consideră biomarkeri potențiali în predicția rezistenței la insulină și ateroscleroză la pacienții psoriazici obezi.

Sindromul metabolic reprezintă o acumulare a mai multor patologii care duc la creșterea riscului de a dezvolta complicații severe precum coronaropatii aterosclerotice sau accident vascular cerebral. Este o grupare de factori de risc cardiovasculari precum obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială (HTA) și toleranță alterată la glucoză. Nu este întâmplător faptul că psoriazisul și sindromul metabolic sunt corelate. Aceste două entități împărtășesc mecanisme patogenetice comune, cu sindromul inflamator fiind prezent în amândouă, alături de elevarea markerilor inflamatori. Sindromul metabolic este adesea asociat cu supraponderalitate sau obezitate. Țesutul adipos se comportă ca un organ endocrin activ care generează adipokine și citokine proinflamatorii, la rândul lor atrăgând celule imune cu promovarea diferențierii macrofagelor în subtipuri celulare M1. Aceste adipokine includ TNF- $\alpha$ , IL-6, și leptină, ultima dintre acestea acționând asupra celulelor T cells, macrofagelor și alte celule imune pentru a stimula producția de citokine ca rezistina, chemerina, fibrinogen și proteina C reactivă (PCR), precum scăderea nivelului de factori antiinflamatori ca adiponectina. Disglicemia, dislipidemia aterogenă și disfuncția vasculară apar ca o consecință a acestor factori. Pentru a primi acest diagnostic, pacienții trebuie să îndeplinească cel puțin trei din cele cinci criterii, conform Institutului Național al Inimii, Plămânului și Sângelui (NHLBI) și Asociația Cardiologică Americană (AHA):

- Glicemia a jeune  $\geq 100$  mg/dL (sau tratament medicamentos pentru hiperglicemie);

- Tensiunea arterială (TA)  $\geq 130/85$  mmHg (sau tratament medicamentos pentru hipertensiune arterială – HTA);
- Trigliceride (TG) serice  $\geq 150$  mg/dL (sau tratament medicamentos pentru hipertrigliceridemie);
- Lipoproteine cu densitate înaltă (HDL)  $< 40$  mg/dL la bărbați sau  $< 50$  mg/dL la femei (sau tratament medicamentos pentru HDL scăzute);
- Circumferința abdominală  $\geq 102$  cm la bărbați sau  $\geq 88$  cm la femei (condițiile fiind diferite pentru cei de proveniență Asiatică -  $\geq 90$  cm la bărbați sau  $\geq 80$  cm la femei).

Inflamația este un răspuns precis controlat, bine menținut al sistemului imun, care acționează împotriva unei game largi de stimuli nocivi și conferă protecție de amenințări externe sau interne (cum ar fi patogeni, toxine, substanțe chimice sau celule canceroase), promovând regenerarea țesuturilor lezate. Factorii multipli care au fost implicați în patogeniza psoriazisului numără predispoziția genetică (polimorfisme în genele de semnalizare imunologică), reactivitate individuală aberantă, factori epigenetici, stres oxidativ și alterarea microbiomului cutanat. Acești factori influențează funcțiile de barieră ale pielii, declanșează erori în diferențierea și proliferarea keratinocitelor, promovează infiltrarea tegumentului de către celule imune (celule T, macrofage, neutrofile și celule dendritice), cresc producția de IL-23, IL-22, IL-17A, TNF-a, și IL-12, și duc la formarea de inflamozi, astfel inițiind și întreținând procesul inflamator. Noțiunea de sindrom inflamator sistemic denotă un concept care stă la baza terapierilor revoluționare moderne și de viitor, inclusiv în tratamentul psoriazisului. Acesta se referă la ansamblul tulburărilor biologice care traduc prezența inflamației în organism. Acest sindrom are drept cauze bolile infecțioase, autoimune (psoriazis, poliartrită reumatoidă – PAR), sau chiar și malignități. În sindromul inflamator întâlnim o alterare a stării generale (astenie, anorexie, febră, pierdere în greutate) care se identifică de cele mai multe ori prin analizele sangvine. Diagnosticul de stabilește în principal clinic, iar pacienții vor prezenta o creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), prezenta proteinei C reactive (PCR) (cu precădere în infecții bacteriene) și a fibrinogenului. În inflamație crește de asemenea și numărul de trombocite și de globule albe (în special neutrofilele), iar dimensiunea globulelor roșii va fi diminuată. Dintre acești parametri, se consideră VSH și PCR cei mai sensibili în confirmarea sindromului inflamator, deși aceștia sunt la rândul lor nespecifici.

Pentru acest studiu, au fost înrolați prospectiv 106 pacienți diagnosticați cu psoriazis. Pentru fiecare pacient cu psoriazis am încercat selectarea unui martor potrivit din punctul de vedere al sexului, vârstei și mediului de proveniență. Toți pacienții și martorii au fost bio-naivi la momentul recrutării. Pentru pacienți, au fost luate în considerare scorurile PASI și DLQI, acestea fiind calculate de către medicul curant (Prof. Dr. Remus Orăsan), cu reevaluarea pacienților psoriazici la șase luni de terapie. Martorii au fost evaluați doar o singură dată pentru a identifica prevalența sindromului metabolic și a celui inflamator.

S-a efectuat examenul obiectiv clinic și s-au recoltat probe biologice (ser periferic din sângele venos) de la toți pacienții și martorii, efectuându-se măsurarea circumferinței abdominale și a tensiunii arteriale, precum și dozarea trigliceridelor (TG), a colesterolului cu densitate înaltă (HDL), a glicemiei pentru sindromul metabolic, respectiv măsurarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și dozarea proteinei C reactive (PCR) pentru sindromul inflamator. S-a apreciat și prezența comorbidităților cum ar fi HTA și DZ tip II. Tratamentul a fost stabilit de către medicul curant împreună cu fiecare pacient în parte, în funcție de trăsăturile clinice, profilul de risc și de preferința individuală. După 6 luni de terapie, toți pacienții psoriazici au fost reevaluați pentru parametrii măsurați și scorurile de severitate.

Am evidențiat o prevalență semnificativ mai înaltă a obezității, a sindromului metabolic și a celui inflamator în lotul de pacienți față de lotul de indivizi neafecțați. Vârsta pacienților s-a corelat semnificativ cu majoritatea parametrilor patologici, precum și cu DLQI. Terapiile biologice au ridicat ușor însă statistic semnificativ circumferința abdominală, dar au modificat marcat prevalența obezității la 6 luni de tratament. De asemenea, au ridicat marcat nivelul HDL seric la pacienți, însă fără să scadă semnificativ TG serice și glicemia. Chiar și așa, numărul de pacienți care îndeplineau criteriile pentru diagnosticul de sindrom metabolic a fost semnificativ mai mic la 6 luni față de inițierea tratamentului. Referitor la VSH și PCR, îmbunătățirile post-tratament au fost statistic semnificative, sugerând o ameliorare a profilului inflamator la pacienții psoriazici, în special pentru ixekizumab. Cu toate acestea, datorită evidențelor contradictorii în

literatură, efectul complet al terapiei biologice pe termen lung rămâne neelucidat. Este nevoie de studii adiționale pentru concretizarea descoperirilor prezentate.

După cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care demonstrează o reducere semnificativă în numărul de pacienți psoriazici care prezintă criteriile diagnostice pentru sindromul metabolic după tratamentul biologic. Mai mult, cercetarea de față a ranforsat dovezile cum că agenții biologici contribuie în ameliorarea inflamației cronice. Cu toate că rezultatele studiului de față sunt promițătoare, numărul relativ scăzut al pacienților incluși poate reprezenta o potențială limitare. Anumite corelații ar putea deveni statistic semnificative cu loturi mai mari. Chiar și așa, rezultatele noastre sugerează că agenții biologici sunt eficienți în ameliorarea profilului metabolic și inflamator în psoriazis, reducând semnificativ numărul de pacienți care prezintă criteriile pentru ambele condiții. Avem convingerea că această cercetare va contribui în dezvoltarea cunoștințelor despre eficacitatea globală a terapiilor biologice vis-a-vis de profilul metabolic și inflamator cauzate și exacerbate de psoriazis.

Pentru cel de-al treilea studiu, scopul principal a fost de a măsura nivelul citokinelor inflamatorii TNF-a, IL-23, IL-17A și IL-17F înainte și după 3 luni de tratament biologic, precum și de a stabili dacă există o corelație între nivelul acestora și severitatea bolii. Ca obiectiv secundar, am cercetat care dintre medicamentele folosite este cel mai eficient în reducerea nivelului citokinelor.

Înțelegerea patogenezei complete a psoriazisului ar duce la dezvoltarea unei game de agenți terapeutici țintiți și înalt eficienți. Cu atât mai mult cu cât natura cronică a acestei boli se traduce adesea în recurențe, necesitând tratament de lungă durată. Cu toate acestea, psoriazisul este cauzat de o pleiadă de celule imune activate și citokinele acestora, precum TNF-a, IL-17, IL-22, IL-23 și factorul stimulator de colonii granulocitar-macrofag (GM-CSF), care vor crește pe parcursul evoluției fiziopatologice a bolii. Citokinele joacă un rol semnificativ în orchestrarea și generarea de celule imune în psoriazis. Așadar, acestea ar putea reprezenta ținta terapeutică cea mai promițătoare.

TNF-a este mediatorul principal la debutul formei comune a psoriazisului, fiind capabil de a perpetua boala pe parcursul timpului. TNF-a este un element cheie în inhibarea celulelor T reglatoare, astfel prevenind acțiunea acestora de a stimula hiperproliferarea celulelor T patogene și a celulelor producătoare de IL-17. În consecință, concentrația serică a TNF-a este crescută semnificativ la pacienții psoriazici și corelată pozitiv cu scorul PASI. Celulele dendritice eliberează TNF-a și alte citokine precum IL-23, care semnalizează formarea de celule T CD4+ și CD8+ la debutul psoriazisului. În final, celulele T migrează către straturile cutanate superioare, care sunt apropiate de epiderm. Mai mult, TNF-a, ca citokină homotrimer, este asociat cu alterarea ciclului celular, mai ales în keratinocite și foliculi piloși în psoriazis. Împreună, aceste descoperiri sugerează că TNF-a este într-adevăr un candidat potrivit pentru un regim terapeutic specific în psoriazis.

În psoriazis, IL-17 este de asemenea o țintă atrăgătoare. În mod caracteristic, această citokină participă în cascadele inflamatorii și în reconstrucția barierei celulare externe. Sinteza de IL-17 induce două simptome în psoriazis: 1) proliferarea keratinocitelor și 2) eliberarea patogenică de citokine. Referitor la proliferarea keratinocitelor, IL-17 induce hiperproliferare aberantă, cu o keratinizare dezorganizată specifică. Iar privitor la eliberarea de mediatori proinflamatori, IL-17 induce eliberarea de către keratinocite a unor peptide antimicrobiene, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-36 și altele.

De la debutul psoriazisului până la sistemele de auto-întreținere, IL-23 servește drept parte integrală a patogenezei sale. Tehnologia avansată care utilizează agenți biologici ce inhibă IL-23 în psoriazis a fost încununată de succes, producând rezultate încurajatoare. Considerând mecanismul său de acțiune, IL-23 formează inițial un complex cu receptorul său (IL-23/IL-23R). IL-23 induce diferențierea celulelor T helper naive în celule TH17, care apoi vor produce IL-17A și IL-17F, cele mai abundente forme ale citokinei IL-17. IL-23 de asemenea induce secreția de IL-17, TNF-a și IL-22 de către celulele TH-17. Alte mecanisme ale IL-23 includ declanșarea proliferării macrofagelor, care vor genera și mai mult TNF-a și amplificarea expresiei de IL-23R, ce va duce la un cerc vicios de auto-amplificare.

Am dorit identificarea un biomarker care să se coreleze cu răspunsul mai eficient la terapie biologică. Astfel, am investigat relațiile putative între citokinele serice din psoriazis înainte și după inițierea terapiilor biologice, cu atenție specială asupra modificărilor intra-individuale și corelația cu severitatea bolii și

calitatea vieții. În acest fel, am urmărit dacă nivelurile citokinelor ar avea valoare clinică în evaluarea activității bolii și a efectelor tratamentului, permițând terapii individualizate.

S-a colectat serul pacienților care s-au prezentat la cabinetul nostru de dermatologie, între 2018-2021. Criteriile de includere au fost prezenta psoriazisului, vârsta de peste 18 ani și necesitatea inițierii terapiei biologice (absența răspunsului la tratamentul standard). Au fost incluși în studiu un total de 23 de pacienți, cărora li s-a inițiat tratamentul biologic cu ixekizumab, secukinumab, guselkumab sau adalimumab. Toți pacienții au fost naivi din punct de vedere al administrării biologicelor. La vizita inițială, pacienții prezentau psoriazis activ, cu inflamație extensivă la nivel tegumentar. Cea de-a doua vizită a avut loc la 12 săptămâni de la inițierea terapiei, cu recoltarea probelor dimineața, a jeun, în tuburi de 5 mL, fără aditivi. Tuburile au fost lăsate la temperatura camerei timp de 60 de min înainte de centrifugarea la 2000 rpm timp de 10 min, apoi păstrate la -80 grade până în momentul analizării probelor. Scorurile DLQI și PASI a fost evaluate de către medicul dermatolog curant, (Orăsan Remus-Ioan), atât la prima vizită cât și la cea de-a doua. Studiul a fost realizat în concordanță cu Declarația de la Helsinki și aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”. Pacienții și-au dat consimțământul informat înainte de participarea în studiu.

Studiul de față a demonstrat că, în lotul de pacienți incluși, terapiile biologice scad nivelurile serice ale citokinelor proinflamatorii TNF-a, IL-23 și IL-17F. Durata bolii și scorurile PASI și DLQI nu s-au corelat cu nivelele de citokine, exceptând scorul DLQI și IL-23, paradoxal în mod invers proporțional. IL-23 ar putea reprezenta un biomarker util în verificarea răspunsului la tratament. Nu s-a putut identifica un agent superior ca eficacitate între ixekizumab, secukinumab, guselkumab sau adalimumab. S-ar putea ca, într-un lot mai mare de pacienți, semnificația statistică să fie mai importantă.

Iar în ultimul studiu, am efectuat o recenzie sistematică a literaturii în limba engleză asupra terapiilor complementare și alternative în psoriazis, cu accent asupra acupuncturii, terapiei cu ventuze, psihoterapiei și climato-balneoterapiei. Deoarece terapiile convenționale nu sunt întotdeauna eficiente în tratamentul psoriazisului, iar agenții biologici sunt foarte costisitori și uneori se asociază cu efecte adverse indesezirabile, medicina complementară și alternativă (MCA) oferă o soluție sigură și în general ieftină. Medicina complementară îmbină această abordare cu tratamentul convențional, pe când cea alternativă se utilizează ca substitut pentru terapiile obișnuite. Aceasta poate fi divizată în două grupuri: intervenții asupra minții și a corpului (acupunctură, terapia cu ventuze – cupping – și meditația) și utilizarea produselor naturiste (ierburi, vitamine și suplimente dietetice). Se estimează că mai mult de jumătate dintre pacienții cu psoriazis cer ajutorul MCA datorită lipsei îmbunătățirilor satisfăcătoare a metodelor terapeutice convenționale, în ciuda faptului că până recent această ramură a fost considerată în afara medicinei bazate pe dovezi. În următoarele pagini vom prezenta o recenzie sistematică a studiilor despre intervențiile minții și corpului efectuate în psoriazis și publicate în literatura de specialitate în limba engleză.

Am efectuat o cercetare amănunțită asupra bazelor de date PubMed, Medline și Google Academic pentru articole relevante despre intervenții asupra minții și corpului ca MCA în psoriazis. Nu s-au utilizat intervale temporale pentru publicații. Pentru acupunctură și intervențiile asociate s-au utilizat termenii “acupuncture,” “moxibustion,” “needling,” “acupoint,” “puncture,” și “electrostimulation.” Referitor la terapia prin cupping, cuvintele-cheie “cupping,” “moving cupping,” “dry cupping,” “wet cupping,” “Hijama, sau “Hijamah” au fost folosite. Termeni precum “psychotherapy,” “hypnosis,” “psychological support,” “support group,” și “meditation” au fost folosiți pentru identificarea studiilor despre gestionarea stresului în psoriazis. În final, cuvinte ca “balneotherapy,” “climatotherapy,” “climate therapy,” “Dead Sea,” sau “Thalassotherapy” au fost folosite pentru descoperirea studiilor pe intervenții climaterice. Împreună cu acești termeni s-a adăugat “Psoriasis” ca și cuvânt-cheie pentru fiecare cercetare individuală. Au fost luate în considerare doar articolele valabile în întregime în limba engleză. Mai mult, am luat în considerare doar studiile efectuate pe subiecți umani, indiferent de tipul prospectiv sau retrospectiv, prezența sau absența randomizării sau numărul de participanți (am inclus și prezentări de caz). Alte recenzii și meta-analize au fost excluse din cadrul studiului, însă au fost utilizate pentru verificarea referințelor.



În ceea ce privește acupunctura și procedurile conexe, majoritatea raportărilor arată un efect pozitiv asupra ameliorării plăcilor psoriazice. Câteva articole scrise în limba Chineză și încă nedisponibile cititorilor din țările vestice ar putea deține informații suplimentare despre beneficiile acupuncturii în psoriazis. La momentul finalizării acestei recenzii, câteva trialuri pe beneficiile tehnicilor de acupunctură în psoriazis se află în derulare.

Majoritatea covârșitoare a pacienților cu psoriazis tratați prin terapia cu ventuze au prezentat o agravare a leziunilor și fenomen Koebner ca efect secundar. Deși suntem conștienți de faptul că literatura chinezească deține câteva studii care să susțină efectele benefice ale terapiei cu ventuze în psoriazis, acestea au fost fie inaccesibile, fie nu includeau o variantă scrisă în limba engleză. Astfel încât există o penurie de argumente care să susțină terapia cu ventuze ca o metodă de MCA eficientă în psoriazis.

Luând în considerare faptul că psoriazisul este mediat de stres, logica dictează că psihoterapia și intervențiile focalizate pe ameliorarea stresului pot fi benefice pentru acești pacienți. Rezultatele majorității studiilor sunt promițătoare dar nu concludente. Variabilitatea largă a duratei terapiei poate fi datorată heterogenității tratamentelor incluse, precum și de caracteristicile și necesitățile individuale ale fiecărui pacient. Este important de observat că aceste terapii sunt utilizate în combinație cu tratamentul standard și nu ca opțiuni înlocuitoare ale acestuia.

Climatoterapia s-a demonstrat înalt eficientă în inducerea și menținerea remisiunii în psoriazis. Această formă de tratament a prezentat și cea mai mare omogenitate legată de durata tratamentului, fiind în general de 3-4 săptămâni, deși extreme de 6 zile și 8 luni au fost de asemenea observate. În plus, vârsta medie a pacienților care au urmat aceste tratamente a fost mai înaltă decât pentru celelalte, deși aceasta poate fi o simplă observație incidentală. Dovezile prezente susțin balneoterapia și climatoterapia ca terapii complementare în psoriazis, fiind capabile să inducă remisiunea. O recomandare specială trebuie acordată pacienților cu psoriazis cu debut precoce și cei cu durată mai lungă a bolii, în timp ce precauții trebuie luate pentru pacienții imunocompromiși sau cei cu un istoric de malignități cutanate.

MCA, în special referitoare la intervențiile de reducere a stresului, balneo- și climatoterapia, în combinație cu terapiile convenționale are potențialul de a ajuta pacienții cu psoriazis să ajungă la remisiune mai repede și pentru mai mult timp decât doar folosind terapiile standard. Privitor la acupunctură, literatura în limba engleză este încă deficitară, însă cea referitoare la terapia cu ventuze contraindică utilizarea acestei metode datorită riscului foarte înalt de producere a fenomenului Koebner. Trialuri prospective ar trebui efectuate pentru a stabili definitiv utilitatea acupuncturii și a terapiei prin terapia cu ventuze pentru tratamentul psoriazisului.

Limitarea majoră a acestei recenzii este excluderea numeroaselor articole scrise în limbile chineză sau coreeană care din nefericire au fost inaccesibile și care ar fi putut oferi o viziune mai detaliată a metodelor de MCA în psoriazis. Este posibil ca anumite concluzii să fi diferit substanțial dacă aceste studii ar fi putut fi încorporate. Suntem conștienți de faptul că în literatura engleză nu se regăsesc detalii vaste despre proceduri precum acupunctura și terapia cu ventuze, cum nici specialiști în aceste domenii nu sunt numeroși în Vest în comparație cu Asia. Mai mult, câteva dintre articolele pe care le-am căutat prin verificarea referințelor nu au putut fi identificate pe nici una din motoarele de căutare utilizate. O altă limitare este că multe dintre concluzii, mai ales cele privitoare la acupunctură și terapia cu ventuze, provin din prezentări de caz, care nu dețin aceeași putere statistică precum un trial randomizat.

Cercetarea din teza de față este originală prin faptul că aprofundează o patologie cunoscută încă din antichitate, însă incomplet elucidată prin mecanismele sale fiziopatologice. Terapiile moderne sunt eficiente, dar insuficient explorate. Ramificațiile acestei cercetări ar putea avea un impact de lungă durată asupra înțelegerii nu doar a psoriazisului în sine, dar și a acțiunii agenților biologici. Curiozitatea noastră cu privire la psoriazis nu trebuie stăvilită până ce nu descoperim un leac de lungă-durată și universal eficient.

În primul studiu, am demonstrat faptul că terapiile biologice sunt eficiente în ameliorarea simptomelor legate de depresie și anxietate asociate psoriazisului. Mai mult decât atât, am subliniat și prevalența și severitatea semnificativ mai mari în rândul pacienților psoriazici față de indivizii fără această patologie. Nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește diferențele dintre scorurile de

depresie și anxietate între inițierea tratamentului și punctul de 6 luni între agenții utilizați, sugerând o non-inferioritate între aceștia.

Cel de-al doilea studiu a relevat influența semnificativă asupra sindromului metabolic și a celui inflamator a agenților biologici în psoriazis. Deși această terapie a dus la o creștere foarte mică a mediei circumferinței abdominale, aceasta a prezentat semnificație statistică. Însă, diferența cea mai marcată a constat în ameliorarea nivelelor de HDL. TG și glicemia au fost reduse la 6 luni, însă fără semnificație statistică. Totuși, luând toți acești parametri împreună, mai puțini pacienți au prezentat criteriile de diagnostic necesare pentru sindromul metabolic la 6 luni față de începutul terapiei. După cunoștințele noastre, niciun alt studiu publicat nu a mai remarcat această descoperire. Referitor la inflamația cronică, efectul de ameliorare a terapiilor biologice este nu doar important, ci practic incontestabil. Scăderile VSH și PCR între cele două măsurători au fost atât impresionante cât și puternic semnificative statistic. Niciunul dintre cei 7 agenți studiați nu a fost superior în ceea ce privește scăderea parametrilor patologici pentru sindromul metabolic. Pentru cel inflamator, ixekizumab și ustekinumab au prezentat cea mai semnificativă scădere a VSH, iar ixekizumab și guselkumab au redus cel mai semnificativ PCR.

Al treilea studiu a demonstrat o scădere semnificativă a citokinelor proinflamatorii serice, precum și a valorii VSH și a PCR, într-un lot de 23 de pacienți, relevând o ameliorare a inflamației cronice în psoriazis. Deoarece IL-23 a scăzut semnificativ, ar putea fi un biomarker util în măsurarea răspunsului la tratament. De asemenea, am încercat o comparare a eficienței între cei patru agenți utilizați (ixekizumab, secukinumab, guselkumab și adalimumab), însă niciunul nu s-a demonstrat superior. Sunt puține studii în literatură care să compare direct eficiența agenților biologici în ceea ce privește nivelul citokinelor proinflamatorii serice sau în cadrul aceluiași lot de pacienți.

În final, în recenzia sistematică a literaturii în limba engleză pentru studiile despre terapiile complementare și alternative în psoriazis am avut câteva descoperiri intrigante. Pentru început, deși sunt puține la număr, cercetările asupra acupuncturii sugerează beneficii marcate în ameliorarea clinică a psoriazisului, spre deosebire de terapia cu ventuze care se asocia aproape de fiecare dată cu fenomen Koebner și agravare. Psihoterapia s-a dovedit eficientă în repetate rânduri, iar climatoterapia la Marea Moartă este o metodă în mod consistent demonstrată ca benefică în inducerea și menținerea remisiunii. Recenzia prezentată evidențiază faptul că, împreună cu terapiile biologice, tratamentul psoriazisului cu ajutorul metodelor alternative poate îmbunătăți cursul clinic și calitatea vieții pacienților.

***Nervous and Humoral Pathophysiologic Mechanisms in Psoriasis Vulgaris Treated With Biologic Agents – Summary***

***Doctorand: Timiș Teodora-Larisa***

***Conducător de doctorat: Prof.dr. Orăsan Remus-Ioan***

**THESIS TABLE OF CONTENTS**

|   |     |
|---|-----|
| INTRODUCTION: Definitions and Generalities  | 15  |
| CURRENT STATE OF KNOWLEDGE  |     |
| 1. Brief History  | 19  |
| 2. Epidemiology   | 21  |
| 3. Pathogenetic Model of Psoriasis  | 23  |
| 4. Risk Factors and Triggers  | 35  |
| 5. Clinical Types of Psoriasis  | 39  |
| 6. Complications  | 43  |
| 7. Treatment  | 45  |
| PERSONAL CONTRIBUTIONS  |     |
| 1. Work Hypothesis and Objectives   | 53  |
| 2. General Methodology  | 55  |
| 3. Study 1: Biologic Therapies Decrease Disease Severity and Improve Depression and Anxiety Symptoms in Psoriasis Patients                  | 57  |
| 4. Study 2: Prevalence of Metabolic Syndrome and Chronic Inflammation in Psoriasis Before and After Biologic Therapy: A Prospective Study   | 77  |
| 5. Study 3: Inflammatory Cytokines Mediated by Biologic Agents in Psoriasis and their Relationship with the Clinical Course                 | 105 |
| 6. Study 4: Mind-Body Interventions as Alternative and Complementary Therapies for Psoriasis: A Systematic Review of the English Literature | 119 |
| 7. General Conclusions  | 147 |
| 8. Originality and Innovative Contributions of the Thesis   | 149 |
| REFERENCES  | 151 |

Keywords: Psoriasis; Psoriasis vulgaris; Cytokines; Biologic therapies; Metabolic syndrome; Chronic inflammation; Depression; Anxiety; Complementary and alternative medicine

Psoriasis is a chronic inflammatory illness, having an important immune-mediated genetic component, upon which act various environmental factors. It is characterized by a hyperproliferation of keratinocytes, leading to an upsurge of cellular turnover at the level of the epidermis and the appearance

of intensely pruritic and scaly psoriatic plaques. Most commonly, extension zones such as the elbows and knees, as well as the scalp, lumbo-sacral area, intergluteal cleft, or even the penis glans are affected. Psoriasis has a naturally progressive evolution, being associated with multiple comorbidities like obesity, metabolic syndrome, atherosclerosis, heart disease, psoriatic arthritis, and depression. The diagnosis is generally clinical. The most frequent form encountered is psoriasis vulgaris, this affecting individuals around the globe with a variable prevalence (Figure 1). Although it is an intensely studied affliction, its causes remain insufficiently elucidated, encumbering the patient both socially and economically. Recent discoveries were made pertaining to the genetic and epigenetic contribution, including post-transcriptional control via microRNAs.



**Figure 1.** Characteristic features of psoriasis plaques on the torso and limbs. Image from the casuistry of Prof. Dr. Orăsan Remus Ioan, used with permission.

Although several forms of treatment were studied along the course of history, no universally effective or applicable therapy was discovered for psoriasis. Topical therapies as monotherapy are typically met with mediocre results, being reserved for mild or moderate forms. Narrow-band UVB (NB-UVB) therapy is the standard care for moderate and moderate-to-severe forms. Systemic therapies are usually effective, although come with a hefty risk for adverse events. Biologic agents are the newest additions to the treatment of psoriasis, requiring a much rarer administration compared to the majority of drugs, their efficacy being high, as is their price on the market.

The aim of this research was to evaluate the pathophysiological response both at the humoral and at the nervous level of psoriatic patients treated with biologic agents. In this regard, we have evaluated the clinical, laboratory, and psychological response both at baseline and at three and six months of therapy. The results of treatment are found within the first three studies of this thesis.

The fourth study serves as an addendum to the biologic therapy of psoriasis, tackling a lesser-known side referred to as complementary and alternative medicine. Within this last study, a systematic review of the English literature was performed, targeting the effectiveness of interventions such as climate and balneotherapy, psychotherapy, but also Traditional Chinese Medicine including acupuncture.

The completion of this thesis was made with the help of Prof. Dr. Orăsan Remus-Ioan and his Medical Dermatological and Venereal Private Practice, the Department of Pharmacology, the Department of Physiology, and the Department of Neurosciences of the „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca.

In spite of the available options, the treatment of psoriasis in the modern era is a challenge not only for the selection of the appropriate agent, but also in anticipating therapeutic response and adverse effects. The association between psoriasis and comorbidities prevalent in the general population such as obesity, HTN, diabetes mellitus, depression, and anxiety necessitate an interruption of the cause-effect relationship. However, a pervasive dilemma is whether psoriasis is the cause or the effect of these comorbidities. Moreover, due to the social stigma generated by cutaneous lesions, the depressive aspect of psoriasis may eventually lead to suicidal tendencies. In the absence of an effective treatment and improvement of lifestyle, psoriasis may affect not only the quality of life but also its length. Biologic therapies arrive as a rescue treatment for moderate-to-severe and severe forms where other therapies have failed. Even so, a series of unknowns remain regarding their effectiveness in the amelioration depression and anxiety symptoms, as well as in the context of metabolic syndrome and chronic inflammation.

For a better understanding of the effects of biologic agents in psoriasis, the evaluation of depression and anxiety related symptoms was evaluated in a group of patients both at the start of therapy and after 6 months. Moreover, a comparison was made between the prevalence of these symptoms with a group of controls matched for age group, background, and sex.

Although the relationship between the metabolic syndrome and psoriasis is well known, the influence of biologic therapies on this syndrome is still debated and controversial. Within the same group of patients, the modification of metabolic syndrome laboratory parameters after 6 months of biologic therapy was studied. Concurrently, being a disease with an important inflammatory component, the evaluation of chronic inflammation during biologic therapy was also evaluated.

The serum levels of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-23, and IL-17 are correlated with disease severity and activity in multiple studies. For this reason, the main biologic agents administered in psoriasis target these cytokines to ameliorate chronic inflammation and interrupt the pathological cycle. For the third study, a biomarker for treatment response was evaluated among the four mentioned cytokines. For this purpose, the effect of biologic therapy in reducing serum levels of cytokines was evaluated. Moreover, we wanted to find whether there was a relationship between disease activity and an increased cytokine serum level, as well as if any of the biologic agents tested (ixekizumab, secukinumab, guselkumab, or adalimumab) has a superior effect in the reduction of these cytokines.

Alternative therapies have been historically used even from the ancient times, yet a cloud of uncertainty still enshrouds their efficacy in psoriasis. Methods including acupuncture, cupping, balneotherapy, and psychotherapy are presently used both as substitutes and complements to conventional treatments. For the final study of this thesis, an addendum to the previously presented discoveries, we searched for evidence concerning the efficacy of alternative and complementary medicine (CAM) in psoriasis and if these indeed can complete medical treatment methods.

We studied the psoriasis cases diagnosed and treated with biologic agents at the Private Practice of Prof. Dr. Remus I. Orăsan between October 2017 and February 2020. Within this, we comprised a control group of the same number of individuals, matched for age group, background, and sex. As such, 106 patients and 106 controls were enrolled in the study. Demographic data are discussed later. Each patient was evaluated at the start of biologic therapy, and then at regular intervals of 3 months. For the purpose of uniformity, we considered the 6-month mark as the end point of the study for all patients. Due to the numerous data obtained, only the most relevant ones are presented.

Following biological agent treatment, three distinct studies were obtained. As a fourth study, a systematic review of the English literature on CAM in psoriasis was made. As such, the four studies are as follows:

- Biologic Therapies Decrease Disease Severity and Improve Depression and Anxiety Symptoms in Psoriasis Patients
- Prevalence of Metabolic Syndrome and Chronic Inflammation in Psoriasis Before and After Biologic Therapy: A Prospective Study
- Inflammatory Cytokines Mediated by Biologic Agents in Psoriasis and their Relationship with the Clinical Course

- Mind-Body Interventions as Alternative and Complementary Therapies for Psoriasis: A Systematic Review of the English Literature

Within the first study, the aim was to establish the influence of biological therapies on the symptoms of depression and anxiety in psoriatic patients, parallel to the improvement of disease parameters as evaluated by PASI and DLQI scores. A secondary goal was to compare the prevalence and severity for these symptoms between cases at the start of therapy and a group of controls without the disease, as well as to compare the efficacy between administered agents. The inflammatory response in psoriasis generates anxiety and depression due to the perceived deformity and stigma. Furthermore, the irrational fear that the disease may be contagious leads to the self-isolation of patients during schooltime, career, or daily activities. These all trap the patient within a vicious cycle, the stress and depression triggering or worsening psoriatic flares, which in turn lead to the generation or exacerbation of depression and anxiety symptoms.

Proinflammatory cytokines were noticed to be involved in the pathophysiology of depression and anxiety. It has been shown that, in psoriasis, an immunological cascade is activated, generating the overexpression of a series of proinflammatory cytokines that maintain and worsen the inflammatory processes in psoriatic lesions. Among these are TNF- $\alpha$  and interleukins IL-6, IL-12, IL-23, and IL-17. Also, the TNF- $\alpha$  activation of the hypothalamic-pituitary axis (HPA) was observed, in turn leading to the depletion of tryptophan and the subsequent decrease of serotonin (5-HT) levels, with the onset of depression. Additionally, heightened levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, and IL-23 were detected in the serum of psoriatic patients. These cytokines participate in the pathogenetic mechanism of depression through the activation of the kynurenine pathway. The efficacy of monoclonal therapy was demonstrated in a number of studies. For example, anti-IL-12/23 antibodies were proven to ameliorate these symptoms. TNF- $\alpha$  inhibitors also demonstrate positive effects on cognition and emotional state by reducing proinflammatory cytokines and modulating the HPA activity.

The latest innovations in psoriasis treatment are a series of proteins that specifically target the components of the pathophysiological cascade. These are divided according to their molecular target TNF- $\alpha$  inhibitors include adalimumab, etanercept, infliximab, and certolizumab. Belonging to the IL-12/23 antagonists, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab result in the inhibition of T-helper (Th) cells type 1 and 17. Lastly, ixekizumab, secukinumab, and brodalumab are monoclonal antibodies that inhibit IL-17, this being produced by Th-17 cells and representing a critical junction point in the inflammatory process. As these molecules are involved in common pathological pathways in psoriasis and depression, it is reasonable to assume that the agents demonstrated as effective in the treatment of psoriasis also show promise in reducing the psychological effects of the disease.

In this study, the baseline pathological and psychosocial traits of a group of psoriatic patients were compared to an analogous group of the same number of individuals free of the disease, as well as to their own features after 6 months of biologic therapy. We utilized parameters pertaining to disease severity and progression as well as questionnaires to evaluate the status of depression and anxiety. To this end, we attempted to evaluate whether psoriatic patients were more frequently affected by depression and anxiety compared to controls, as well as whether patient sex, background, and disease duration were in any way correlated to these symptoms. Another goal was to test if disease severity and psychological symptom intensity were linked. Further, we evaluated whether biologic agents were generally effective in reducing depression and anxiety, and, if possible, determine which of the agents was superior in this regard. Biologic agents administered belonged to all 3 classes of antagonists, namely TNF- $\alpha$ , IL-12/23, and de IL-17 inhibitors.

In accordance with the data presented, there is a bidirectional relationship between psoriasis and depression that culminates into a vicious cycle. Genetic influences, common signaling pathways, and low vitamin D3 and melatonin levels in both diseases may underscore their association. Depression does not arise only as a consequence of social stigma and low self-esteem because of visible psoriatic lesions, but also through a crossroads in immune and inflammatory mechanisms.

This study demonstrated a significantly higher prevalence of depression and anxiety in the patient group when compared to disease-free controls. Female patients were specifically more affected by

depression and anxiety in both groups. All treatment regimens were shown to be effective in decreasing PASI, DLQI, depression, and anxiety scores at 6 months of therapy. Although there were no statistically significant differences between agents, guselkumab was associated with a slightly higher decrease in a DLQI. Therefore, all tested biological agents are seemingly equally effective in reducing disease severity and psychological burden. Further studies are required to demonstrate the individual effectiveness of biologic therapies in psoriasis and the associated psychological symptoms.

The purpose of this study was to determine if biologic therapies were capable of interrupting the vicious cycle between cutaneous lesions and the presence of depression and anxiety. Establishing the sequence between psoriatic lesions and the presence of psychological symptoms was outside the scope of this research. Although results are promising, a possible limitation of this study could be the relatively low number of patients included. With a higher number of cases, a stronger statistical significance of score improvement could have been obtained between different agents. A recent systematic review of active comparator trials in psoriasis concluded that newer biologic agents, namely IL-17 and IL-12/23 inhibitors, are more effective than TNF- $\alpha$  antagonists in reducing disease severity. As such, a degree of measurable heterogeneity of the utilized drugs could have been present in our research. Moreover, a randomization of the agents could have given a more precise result of these differences. Nevertheless, the presented study provides irrefutable evidence that, regardless of class, biologic agents are effective in both reducing psoriasis severity and the symptoms related to depression and anxiety. We are confident that this research may add to a growing body of evidence that support biologic therapies as effective in reducing depression and anxiety in psoriatic patients.

The second study measured the efficacy of biologic therapies in the amelioration of parameters constituting metabolic syndrome (with an emphasis on glucose, abdominal circumference, cholesterol, and triglycerides) chronic inflammation (erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein) within the same group of patients. Another main aim was to compare the prevalence of metabolic syndrome and chronic inflammation between the case and control groups and establish whether there was a significant correlation between their presence and psoriasis. The secondary purpose was to compare biologic agents in terms of effectiveness and determine if any of them was superior in reducing diagnostic parameter values.

In the pathogenesis of psoriasis, oxidizing stress, reactive oxygen species (ROS), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) were identified. A series of loci that confer a susceptibility for psoriasis were uncovered in linkage studies (PSORS1-12). Early onset psoriasis is strongly associated with the HLA-Cw6 allele. Pertaining to psoriasis biomarkers, research is ongoing. Leptin and resistin are regarded as potential biomarkers in predicting insulin resistance and atherosclerosis in obese patients with psoriasis.

The metabolic syndrome represents an accumulation of several pathologies that lead to an increase in the risk of severe complications such as atherosclerotic coronary vessel disease or cerebral stroke. It is a grouping of factors like obesity, dyslipidemia, hypertension (HTN), and an altered tolerance to glucose. It is not a coincidence that psoriasis and metabolic syndrome are correlated. These two entities share common pathogenic mechanisms, with chronic inflammation being present in both, alongside the elevation of inflammatory markers. The metabolic syndrome is often associated with obesity or an overweight status. Adipose tissue acts as an active endocrine organ that generates adipokines and proinflammatory cytokines, which in turn attract immune cells with the promotion of macrophage differentiation into M1 cell subtypes. These adipokines include TNF- $\alpha$ , IL-6, and leptin, the last among which acts on T cells, macrophages and other immune cells to stimulate the production of cytokines such as resistin, chemerin, fibrinogen, and C reactive protein (CRP), as well as the decrease of anti-inflammatory factors like adiponectin. Dysglycemia, atherogenic dyslipidemia, and vascular dysfunction appear as a consequence of these factors. To receive the diagnosis of metabolic syndrome, patients must meet at least three of the five criteria, according to the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and the American Heart Association (AHA):

- Morning serum levels  $\geq 100$  mg/dL (or medical therapy for hyperglycemia);
- Blood pressure (BP)  $\geq 130/85$  mmHg (or medical therapy for hypertension – HTN);

- Serum triglycerides (TG)  $\geq 150$  mg/dL (or medical therapy for hypertriglyceridemia);
- High density lipoproteins (HDL)  $< 40$  mg/dL in men or  $< 50$  mg/dL in women (or medical therapy for low HDL levels);
- Abdominal circumference  $\geq 102$  cm for men or  $\geq 88$  cm for women (with distinct conditions for individuals of Asian descent -  $\geq 90$  cm for men or  $\geq 80$  cm for women).

Inflammation is a precisely controlled and well-maintained response of the immune system, acting against a wide array of dangerous stimuli and offering protection against external or internal threats (such as pathogens, toxins, substances, or cancerous cells), thus promoting the regeneration of wounded tissue. Among the multiple factors that were found to be involved in the pathogenesis of psoriasis are genetic predisposition (immune signaling gene polymorphisms), aberrant individual reactivity, epigenetic factors, oxidative stress, and alteration of the skin microbiome. These factors influence skin barrier functions, trigger errors in keratinocyte differentiation and proliferation, promote immune cell infiltration of the skin (T cells, macrophages, neutrophils, and dendritic cells), increase IL-23, IL-22, IL-17A, TNF- $\alpha$ , and IL-12 production, and lead to the formation of inflammasomes, thereby inducing and maintaining the inflammatory process. The notion of a systemic inflammatory syndrome denotes a concept that stands at the forefront of revolutionary therapies, including for psoriasis. This refers to the ensemble of biological alterations that translate into the presence of inflammation inside the organism. This syndrome is caused by infectious, autoimmune (psoriasis, rheumatoid polyarthritis) diseases, or even malignancies. Within the inflammatory syndrome, we may encounter an alteration of the general state (asthenia, anorexia, fever, weight loss) that can also be identified through general blood tests. The diagnosis is established mainly clinically, with the patients also presenting an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR), the presence of C reactive protein (CRP) (especially in bacterial infections) and fibrinogen. During inflammation, increased thrombocytes and leucocytes (especially neutrophils) are encountered, with the erythrocytes being smaller in size. Out of these parameters, ESR and CRP are regarded as the most sensitive in confirming chronic inflammation, although they are nonspecific.

For this study, a group of 106 patients with psoriasis was prospectively enrolled. For each patient, we attempted to select a suitable control, matched for sex, age, and background. All patients and controls were bio-naïve at the time of recruiting. For patients, PASI and DLQI scores were considered, these being calculated by the treating dermatologist (Prof. Dr. Remus Orăsan), with the reevaluation of patients at 6 months of therapy. Cases were only evaluated once for the identification of metabolic syndrome and chronic inflammation prevalence.

We performed the clinical examination and the retrieval of biologic samples (serum from peripheral venous blood) from all patients and controls, measuring abdominal circumference and arterial blood pressure, as well as dosing triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL), and glucose for metabolic syndrome, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein for chronic inflammation, respectively. The presence of comorbidities such as HTN and diabetes mellitus type 2 was also noted. Treatment strategy was established by the treating dermatologist for each individual patient, based on clinical features, risk profile, and preference. After 6 months of therapy, all psoriatic patients were reevaluated for measured parameters and disease severity scores.

We obtained a significantly higher prevalence of obesity, metabolic syndrome, and chronic inflammation within the patient group when compared to non-affected individuals. The age of patients was significantly correlated with the majority of measured pathological parameters, as well as with DLQI score. Biologic therapies resulted in a slight yet statistically significant increase of abdominal circumference, though markedly lowered the number of obese patients at 6 months of therapy. Likewise, biologic agents significantly increased HDL levels in patients, yet they did not significantly reduce serum TG and glucose. Nevertheless, the number of patients that met diagnostic criteria for metabolic syndrome was significantly lower at 6 months compared to baseline. Regarding ESR and CRP, post-treatment improvements were statistically significant, denoting a clear amelioration of the inflammatory profile in psoriatic patients, especially those treated with ixekizumab. However, due to conflicting evidence in literature, the full scope of long-term effects of biologic therapies is unknown. Further studies are needed to verify the presented discoveries.



To our knowledge, this was the first study demonstrating a significant reduction in psoriatic patients meeting diagnostic criteria for metabolic syndrome after biologic therapy. Moreover, the presented research reinforced the evidence on biologic treatment effectiveness in reducing chronic inflammation. Although the results of this study are promising, the low number of patients included could be a potential limitation. Some of the findings could become statistically significant with a higher number of cases. Even so, our results suggest that biologic agents are effective in ameliorating the metabolic and inflammatory profiles of patients with psoriasis, reducing the number of patients meeting the criteria for chronic inflammation and metabolic syndrome. We are convinced that this research could contribute to the expanding evidence of biologic agent effectiveness vis-à-vis metabolic and inflammatory profiles caused by psoriasis.

For the third study, the main goal was to measure the inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17A, and IL-17F levels before and after 3 months of biologic therapy, as well as to establish whether there is a correlation between their higher values and psoriasis severity. As a secondary aim, we wanted to find if any of the agents used was superior on reducing cytokine levels.

Understanding the complete pathogenesis of psoriasis would lead to the development of an array of therapeutic agents both specific and effective. This is especially important as the chronic nature of psoriasis translates into frequent recurrences, requiring long-term therapy. Even so, psoriasis is caused by a range of activated immune cells and their cytokines, including TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22, IL-23 the granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), which will increase over the course of the disease. Cytokines play a significant role in orchestrating and generating immune cells in psoriasis. Thus, these may represent the most attractive therapeutic target.

TNF- $\alpha$  is the main mediator at the onset of the common form of psoriasis, being capable of perpetuating the disease. It is also a key element in inhibiting regulator T cells (Tregs), thereby preventing their action to stimulate pathogenic T cell hyperproliferation and IL-17 secreting cells. As a consequence, the serum concentration of TNF- $\alpha$  is significantly increased in psoriatic patients and positively correlated with PASI score. Dendritic cells release TNF- $\alpha$  and other cytokines such as IL-23, which signal the formation of CD4+ and CD8+ T cells at the onset of psoriasis. Finally, T cells migrate toward the superficial cutaneous layers, close to the epidermis. Moreover, TNF- $\alpha$ , as a homotrimer cytokine, is associated with the dysregulation of the cell cycle, especially in keratinocytes and hair follicles in psoriasis. Taken together, it seems that TNF- $\alpha$  is indeed a suitable treatment target in psoriasis.

IL-17 is also a candidate target in psoriasis. Typically, this cytokine participates in inflammatory cascades and in reconstructing the external cellular barrier. IL-17 synthesis leads to two symptoms in psoriasis: 1) keratinocyte proliferation, and 2) pathogenic release of cytokines. Regarding keratinocyte proliferation, IL-17 induces aberrant hyperproliferation, with a specific disorganized keratinization. As for proinflammatory mediator release, IL-17 triggers the release of antimicrobial peptides such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-36 by keratinocytes.

From the onset of psoriasis until its self-maintenance systems, IL-23 serves as integral part of its pathogenesis. The advanced technology that makes use of biologic agents that inhibit IL-23 in psoriasis has so far been met with success, producing encouraging outcomes. Considering its mechanism of action, IL-23 initially forms a complex with its receptor (IL-23/IL-23R). IL-23 triggers the differentiation of naïve T helper cells into TH17 cells, that will then produce IL-17A and IL-17F, the most abundant forms of the IL-17 cytokine. IL-23 also induces the production of IL-17, TNF- $\alpha$ , and IL-22 by TH-17 cells. Other mechanisms of IL-23 include the triggering of macrophage proliferation, which in turn will generate even more TNF- $\alpha$  and the amplification of IL-23R, resulting in a vicious cycle of self-amplification.

We wanted to identify a biomarker that could correlate with a more efficient response to biologic therapy. As such, we investigated the putative relationships between serum cytokines in psoriasis both before and after initiating biologic therapies, with a special emphasis on intraindividual modifications and the correlation with disease severity and quality of life. Thus, we evaluated whether cytokine levels had any intrinsic clinical value in measuring disease activity and the effects of therapy, allowing for tailored treatment methods.

We collected the serum of patients presenting to our dermatology private practice between 2018-2021. Inclusion criteria were the presence of psoriasis, age of 18 or over, and the necessity of biologic therapy (lack of therapeutic response to standard care). A total of 23 patients was included, which received one of the following biologic agents: ixekizumab, secukinumab, guselkumab, or adalimumab. All patients were bio-naïve. At baseline, patients presented with active psoriasis, with active and extensive skin inflammation. The second visit was made at 12 weeks from therapy initiation, with the retrieval of serum samples at morning, in tubes of 5 mL, without additives. Test tubes were left at room temperature for 60 minutes before being centrifuged at 2000 rpm for 10 minutes, then kept at -80 degrees Celsius until analysis. DLQI and PASI scores were evaluated by the treating dermatologist (Orăsan Remus-Ioan), at both visits. The study was realized in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of the „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca. Patients gave their informed consent before participating in the study.

This study demonstrated that, in the patient group presented, biologic therapies decrease cytokine serum levels (TNF-a, IL-23, and IL-17F). Neither disease duration nor severity score (PASI or DLQI) were correlated with cytokine levels, except paradoxically DLQI and IL-23 in an inverse proportional relationship. IL-23 may represent a useful biomarker in evaluating response to treatment. None among the four tested agents were proven to be superior in effectiveness (ixekizumab, secukinumab, guselkumab, or adalimumab). It is likely that, with a larger number of patients, the statistical significance could become more important.

And within the last study we performed a systematic review of the English literature on the CAM treatments in psoriasis, with an emphasis on acupuncture, cupping therapy, psychotherapy, and balneo- and climate therapy. As conventional therapies are not always effective in the treatment of psoriasis, and biologic agents are expensive and tied to undesirable adverse effects, CAM offers a safe and generally cheap option. Complementary medicine combines this approach to conventional methods, whereas alternative medicine uses them as a substitute. These can be divided into two groups: interventions on the mind and body (acupuncture, cupping therapy, and meditation) and the usage of natural products (herbs, vitamins, and dietary supplements). It is estimated that more than half of psoriasis patients seek the help of CAM due to a lack of satisfactory improvement from conventional therapies, despite the fact that this branch was considered outside the realm of evidence-based medicine. In the following, a systematic and thorough review of the English literature concerning body and mind interventions in psoriasis is performed.

We made a comprehensive and exhaustive search on the PubMed, Medline, and Google Academic databases for relevant articles pertaining to mind and body interventions as CAM in psoriasis. No temporal filters were used. For acupuncture and associated interventions, we used the following terms: “acupuncture,” “moxibustion,” “needling,” “acupoint,” “puncture,” and “electrostimulation.” Keywords for cupping therapy were: “cupping,” “moving cupping,” “dry cupping,” “wet cupping,” “Hijama, or “Hijamah”. Terms such as “psychotherapy,” “hypnosis,” “psychological support,” “support group,” and “meditation” were used to search for articles on stress management in psoriasis. Finally, words like “balneotherapy,” “climatotherapy,” “climate therapy,” “Dead Sea,” or “Thalassotherapy” were used to discover articles on climate-related interventions. Along these, we used “Psoriasis” as keyword for each individual search. We only considered articles written entirely in English. Moreover, we only took into account studies made on human subjects, regardless of the prospective or retrospective nature of the studies, presence or lack of randomization, or the number of participants (case reports also included). Other reviews and meta-analyses were excluded from the study itself, although they were used for cross-referencing.

Regarding acupuncture and related interventions, the majority of reports show a positive effect on the improvement of psoriatic plaques. Several articles in Chinese and as of yet unavailable to readers in the Western Countries may hold additional key data on the benefits of acupuncture in psoriasis. At the time of finalizing this review, several trials on the benefits of acupuncture techniques were in development.

The grand majority of psoriatic patients treated with cupping therapy presented worsening of psoriatic plaques and Koebner phenomenon as side effects. Though we are aware that the Chinese literature may hold several studies on the benefits of cupping in psoriasis, these were either inaccessible,

or did not have an English translation available. Thus, there is a scarcity of arguments to support cupping as an efficient CAM treatment in psoriasis.

Considering that psoriasis is mediated by stress, logic dictates that psychotherapy and stress management interventions may prove beneficial for these patients. The results of most studies are promising, although inconclusive. The wide variability of therapy lengths might be due to the heterogeneity of included treatments, as well as the characteristics and individual characteristics of each patient. It is worthwhile pointing out that these therapies are used in combination with standard care and not as a substitute.

Climate therapy has proven effective in inducing and maintaining remission in psoriasis. This form of treatment also presented the highest degree of homogeneity regarding length of treatment, this being generally between 3-4 weeks. Although extremes of 6 days and 8 months were also observed. Moreover, the average age of patients following these therapies was higher than for all others, though this could simply be an incidental finding. Current evidence supports balneotherapy and climate therapy as complementary treatment methods in psoriasis, being capable of inducing remission. A special recommendation must be given to patients with early onset psoriasis and longer disease duration, whereas caution must be taken for immunocompromised patients or those with history of skin malignancies.

CAM, with an emphasis on stress management therapies and balneo-/climatotherapy, combined with standard care, has the potential to help patients with psoriasis reach remission faster and for longer than by just using care as usual. Regarding acupuncture, the English literature is still lacking, whereas cupping therapy should be contraindicated due to the high risk of inducing the Koebner phenomenon. Prospective trials should be made to definitively establish the usefulness of acupuncture and cupping therapy in psoriasis.

The major limitation of this review was the exclusion of numerous articles in Chinese or Korean that were unfortunately inaccessible and might have offered a more detailed vision on CAM in psoriasis. It is likely that several of the conclusions might have differed significantly if these studies were incorporated. We are aware that the English literature is limited in the vast details on acupuncture and cupping therapy, as there is a scarcity of specialists in these fields in Western Countries when compared to Asia. Moreover, several of the articles found through cross-reference check could not be obtained through any of the used search engines. Another limitation is that several of the conclusions, especially those on acupuncture and cupping therapy, come from case presentations, which do not hold the same statistical significance as randomized trials.

The research presented in this thesis is original through the fact that it delves into a pathology known since Antiquity, yet incompletely elucidated in its pathophysiological mechanisms. Modern therapies are effective, yet insufficiently explored. The ramifications of this research may have a lasting impact on the understanding of not just psoriasis in itself, but also the actions of biologic agents. Our curiosity related to psoriasis should not be quenched until a long-lasting and universally effective treatment method is identified.

In the first study, we have shown that biologic therapies are effective in the reduction of depression and anxiety related symptoms. Furthermore, we also underscored the significantly higher prevalence and severity of these symptoms in psoriatic patients compared to controls. There were no statistically significant differences regarding depression and anxiety scores among the used agents, showing a non-inferiority between these.

The second study revealed the significant influence of biologic agents on metabolic syndrome and chronic inflammation in psoriasis. Despite the fact that this therapy led to a slight but significant increase in the average abdominal circumference, the greatest differences were for HDL level improvement. TG and serum glucose were reduced at 6 months, though not statistically significant. Taken together, however, fewer patients presented diagnostic criteria for metabolic syndrome compared to baseline. According to our knowledge, no other study showed such a discovery. Pertaining to chronic inflammation, the beneficial effect of biologic agents was both important and practically incontestable. The drop in ESR and CRP levels was both impressive and with a strong statistical significance. None of the seven agents studied was

superior in the decrease of metabolic syndrome parameters. For chronic inflammation, ixekizumab and ustekinumab presented the greatest decrease in ESR, whereas ixekizumab and guselkumab led to the greatest reduction of CRP.

The third study demonstrated a significant reduction of serum proinflammatory cytokines, as well as CRP and ESR values within a group of 23 patients, highlighting the improvement of chronic inflammation in psoriasis. Because IL-23 dropped significantly, it could serve as a useful biomarker in measuring response to treatment. Moreover, we tried to compare the four administered agents (ixekizumab, secukinumab, guselkumab și adalimumab) in terms of efficacy, yet none was proven to be superior. There is a scarcity of studies in the literature that directly compare the efficacy of biologic agents in terms of proinflammatory cytokine serum levels or within the same group of patients.

Lastly, our systematic review of the English literature for complementary and alternative medicine in psoriasis had a few intriguing discoveries. For starts, despite these being few in number, studies on acupuncture suggest marked benefits in the clinical improvement of psoriasis, unlike cupping therapy that almost universally led to Koebner phenomenon and disease progression. Psychotherapy was repeatedly proven effective in the treatment of psoriasis, while Dead Sea climate therapy was consistently shown beneficial in inducing and maintaining remission. The presented review highlights that, along with biologic therapies, psoriasis treatment with the help of CAM can improve the clinical course and quality of life of psoriasis patients.