
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Tendințe actuale în diagnosticul și tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar: implicațiile microbiomului intestinal

Doctorand **Șomlea Mihaela-Cristina (Buhaș)**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Alexandru-D. Tătaru**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Psoriazisul vulgar	17
1.1. Date generale	17
1.2. Etiopatogeneză	17
1.2.1. Componenta genetică	17
1.2.2. Componenta imunologică	18
1.2.3. Factori de risc	19
1.3. Metode de diagnostic	19
1.4. Ecografia cutanată în psoriazis	20
1.5. Comorbidități	21
1.6. Metode de tratament	24
2. Microbiota intestinală într-o imagine de ansamblu	25
2.1. Influența dietei asupra microbiotei intestinale	26
2.2. Microbiota intestinală în psoriazis	27
2.2.1. Microbiota intestinală și fiziopatologia psoriazisului	27
2.2.2. Microbiota intestinală după tratamentul antipsoriazic	29
2.2.3. Modularea microbiomului intestinal în psoriazis	30
2.2.3.1. Abordări dietetice	31
2.2.3.2. Probiotice, prebiotice și sinbiotice	32
2.2.3.3. Compuși biologici activi	35
2.3. Transplantul de microbiotă fecală	41
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	43
1. Ipoteza de lucru/obiective	45
2. Metodologie generală	47
3. Studiu 1. Un studiu pilot. Ecografia de înaltă frecvență a pielii psoriazice: o tehnică non-invazivă în evaluarea întregii pielii la pacienții cu psoriazis	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru	51

3.3. Materiale și metode	52
3.4. Rezultate	53
3.5. Discuții	61
3.6. Concluzii	64
4. Studiul 2 - Consumul de alimente probiotice și prebiotice în rândul pacienților cu psoriazis: un studiu caz-control din România	67
4.1. Introducere	67
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	69
4.3. Materiale și metode	69
4.3.1. Consideratii etice	69
4.3.2. Conceptul studiului și populația	69
4.3.3. Colectare de date	70
4.3.4. Analiza statistică	70
4.4. Rezultate	70
4.5. Discuții	77
4.6. Concluzii	80
5. Studiul 3 - Eficiența suplimentării cu sinbiotice în rândul pacienților cu psoriazis vulgar care urmează tratament topic : Un studiu caz-control desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni	81
5.1. Introducere	81
5.2. Ipoteza de lucru	82
5.3. Material și metodă	82
5.3.1. Consideratii etice	82
5.3.2. Conceptul studiului și populația	82
5.3.3. Colectare de date	83
5.3.4. Analiza statistică	84
5.4. Rezultate	85
5.5. Discuții	95
5.5.1. Caracteristici generale	95
5.5.2. PASI, DLQI și măsuri antropometrice	95
5.5.3. Markerii inflamatori	96
5.5.4. Parametrii metabolici	97
5.5.5. Evaluarea cu ultrasunete	98
5.5.6. Modificări ale microbiotei intestinale	98
5.6. Concluzii	99
6. Concluzii generale	101
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	103
REFERINȚE	105
ANEXE	122

INTRODUCERE

De curând, cercetările etiopatogenetice ale psoriazisului vulgar au migrat din sfera imunogeneticii înspre direcția disbiozei intestinale, fapt care sublinează acceptarea importanței componente nutriționale și a stilului de viață în prevenția și tratamentul bolii. Microbiota intestinală este cunoscută ca având un rol important în menținerea sănătății generale a organismului. Dezechilibrele din microbiota intestinală numite și disbioză, au fost legate de o serie de afecțiuni diferite de sănătate, inclusiv tulburări autoimune precum psoriazisul. Mai mult decât atât, de-a lungul timpului, studiile epidemiologice au dovedit că alimentația și stilul de viață al pacienților sunt factori determinanți în declanșarea și agravarea leziunilor cutanate în psoriazis vulgar, precum și în apariția comorbidităților. Obiceiurile alimentare neechilibrate, aportul crescut de carne roșie, grăsimi saturate, zahăr, cereale rafinate, fumatul și alcoolul asociat cu o viață sedentară cresc semnificativ riscul inflamației sistemice, a obezității, a bolilor cardio-vasculare și a bolilor inflamatorii intestinale. Pe de altă parte, consumul crescut de acizi grași polinesaturați, alimente bogate în vitamina B12, vitamina D, acizi grași cu lanț scurt, seleniu, alimente probiotice și fibre alimentare au un efect benefic asupra bolii cutanate. Prin supresia căii factorului de necroză tumorală- α /interleukin-23/interleukin-17, simbioză intestinale sau prin inducerea celulelor T reglatoare, o dietă armonioasă, ameliorează manifestările psoriazisului și a patologiilor asociate.

Scopul acestei teze a fost realizarea unui studiu complex în ceea ce privește sănătatea intestinală și stilul de viață al pacienților cu psoriazis, aceștia fiind factori determinanți în prevenția și tratamentul acestei patologii. Am avut în vedere atât componenta epidemiologică, care include determinarea factorilor stilului de viață și în special a obiceiurilor alimentare, care fie favorizează, fie ameliorează apariția psoriazisului vulgar dar și cercetări metagenomice cu privire la compoziția microbiotei intestinale. Am considerat că este necesară înțelegerea legăturii epidemiologice dintre psoriazis și sănătatea intestinală pentru a evalua relevanța factorilor de mediu ca factori de risc modificabili în patogenia psoriazisului și pentru a dezvolta noi strategii de sprijinire a tratamentelor anti-psoriazice, managementul psoriazisului fiind unul complex, care necesită o echipă pluridisciplinară.

Mai mult decât atât, folosindu-ne de ultrasonografia cutanată, în lucrarea de față am realizat analiza complexă a tegumentului pacienților cu psoriazis vulgar, în corelație cu obiceiurile pacienților și factori de mediu, identificând markeri de afectare cutanată la nivelul pielii lezionale și nonlezionale. Recunoașterea afectării

globale cutanate în cadrul psoriazisului vulgar poate sta la baza monitorizării patologiei și a tratamentului existent.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Dieta este unul dintre cei mai puternici factori modulatori atât a compoziției, cât și a funcției microbiotei intestinale, compușii nutriționali din matricea alimentară având un impact benefic asupra diversității microbiotei gazdei. Nu doar dieta afectează microbiota intestinală. Activitatea fizică, indicele de masă corporală, modalitatea de naștere și hrănire a nou-născuților, precum și utilizarea anumitor clase de medicamente, în special antibioticele, sunt factori externi care pot modifica compoziția microbiotei intestinale.

Disbioza microbiotei intestinale la pacienții cu psoriazis este dependentă de severitatea și starea bolii. Studiile arată rezultate diferite în ceea ce privește compoziția microbiotei intestinale la subiecții cu psoriazis, cu toate acestea, majoritatea pacienților cu psoriazis prezintă disbioză intestinală. Răspunsul imunologic proinflamator în cazul pacienților cu psoriazis este influențat de disbioza microbiotei intestinale, prin metaboliții produși și căile de semnalizare celulară. Identificarea axei IL-23/Th17 ca o importantă cale de semnalizare celulară, a elucidat mecanismul proinflamator din psoriazis, alături de implicarea celulelor T autoreactive și a citokinelor. Microbiota intestinală deține un rol esențial în homeostazia răspunsului imun al gazdei, în special cu privire la celulele Th17. Disfuncția celulară a adipocitelor, corelată cu sindromul metabolic și obezitatea, este în strânsă legătură cu creșterea populației de macrofage M1 de la nivelul țesutului adipos. Acest lucru ar putea contribui la creșterea eliberării din țesutul adipos a IL-6 și a altor citokine proinflamatorii, care ar putea promova ulterior rezistența la insulină printr-o varietate de căi de semnalizare celulară, inclusiv mTOR și protein kinaza C.

Probioticele sunt microorganisme vii care pot fi găsite în alimentele fermentate sau suplimentele alimentare și oferă proprietăți benefice pentru sănătate gazdei atunci când sunt ingerate sau administrate. Probioticele includ o gamă largă de microorganisme. Bacteriile din familiile Lactobacillaceae și Bifidobacteriaceae sunt cele mai frecvent întâlnite, dar alte bacterii, precum și drojdiile, pot fi administrate ca probiotice. Pe lângă probiotice, componentele dietetice nedigerabile, cum ar fi fructooligozaharidele, inulina sau galactooligozaharidele, favorizează dezvoltarea bacteriilor benefice de la nivelul microbiotei intestinale și sunt denumite prebiotice. Când sunt ingerate împreună din același amestec sau supliment alimentar, se numesc

sibiotice. Implicațiile microbiotei intestinale în bolile inflamatorii oferă șansa modulării terapeutice a microbiomului intestinal. Abordarea terapeutică prin suplimentarea cu probiotice, prebiotice sau sibiotice în rândul pacienților cu psoriazis a început să atragă interesul multor cercetători, astfel, în prezent, mai multe studii abordează această problemă atât în studii experimentale, cât și în cele clinice.

Aspectul cutanat al plăcilor de psoriazis vulgar și localizarea sugestivă, o fac o patologie ușor de recunoscut, diagnosticul fiind unul clinic confirmat de analiza histopatologică. Ecografia cu înaltă frecvență este o potențială metodă morfo-funcțională de a evalua severitatea plăcilor de psoriazis. În funcție de gradul de inflamație al plăcilor, se poate stabili conduita terapeutică iar mai apoi, analizând plăcile de psoriazis în urma tratamentului, se poate evalua răspunsul la tratament.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiu 1. Un studiu pilot: ecografia de înaltă frecvență a pielii psoriazice: o tehnică non-invazivă în evaluarea întregii pielii la pacienții cu psoriazis

Scop: obiectivarea ultrasonografică a tegumentului pacienților cu psoriazis și influența anumitor factori modificabili, cum ar fi fumatul, expunerea la soare sau respectarea tratamentului, și factori nemodificabili, cum ar fi genul sau moștenirea genetică, asupra modificărilor de la nivelul pielii, folosind tehnologia cu ultrasunete de înaltă frecvență.

Materiale și metode: Studiul a fost conceput pe modelul caz-martor, unde fiecare participant a fost propriul lui control, placa activă fiind comparată cu tegumentul adiacent, aparent sănătos de la același individ. Imaginile au fost obținute cu ajutorul unui sistem cu ultrasunete de înaltă rezoluție în modul B, folosind un transductor de frecvență centrală de 20 MHz, care permite obținerea de imagini ale pielii în secțiune transversală până la 2,5 cm adâncime.

Rezultate : Ecogenitatea pielii sănătoasă a fost semnificativ crescută, grosimea pielii care prezintă plăci psoriazice a fost crescută cu o medie de 1180 μm ($\pm 340 \mu\text{m}$)

,comparativ cu pielea sănătoasă 16% (1.180 μm vs 1.001 μm). SLEB a fost cu 12% mai mare pentru cei care aveau obiceiul de a se expune mai frecvent la soare. SLEB nu este un marker ultrasonografic specific pentru psoriazis, fiind observat și în alte patologii inflamatorii.

Concluzii: Ultrasonografia cu frecvență înaltă este o tehnică imagistică inovatoare, nedureroasă, noninvazivă, care oferă rezultate în timp real cu un cost scăzut care poate releva particularități ale tegumentului pacienților cu psoriazis vulgar. În urma acestui studiu, concluzionăm că diferențele între tegumentul afectat de psoriazis și tegumentul adiacent plăcilor, raportat la factorii de mediu, genul și istoricul familial al pacienților sunt minore. Totuși, pentru că, ultrasonografia cu înaltă frecvență are avantajul evaluării în vivo a modificărilor morfologice, păstrând în același timp integritatea tegumentului, se merită continuarea studiului incluzând un lot mai mare de pacienți,

Studiul 2. Consumul de alimente probiotice și prebiotice în rândul pacienților cu psoriazis: un studiu caz-control din România

Scop: identificarea frecvenței consumului alimentar a diverselor clase alimentare precum fructe și legume, produse lactate, leguminoase, dar și a frecvenței administrării antibioticelor, frecvenței activității sportive și a obiceiurilor nocive cum ar fi fumatul și consumul de alcool, în rândul pacienților cu psoriazis vulgar din România.

Materiale și metode: în perioada mai 2022-iulie 2022, am realizat un studiu caz-martor, unde grupul caz a fost compus din pacienți diagnosticați cu psoriazis vulgar, iar grupul martor a inclus persoane din populația generală, fără un diagnostic de psoriazis vulgar sau alte patologii dermatologice sau imunologice. Chestionarul cuprinde întrebări legate de consumul de alimente probiotice și prebiotice dar și întrebări legate de caracteristicile demografice, date antropometrice, date clinice și date referitoare la stilul de viață.

Rezultate: În cazul eșantionului nostru, subiecții cu psoriazis aveau un nivel al activității fizice mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase. Subiecții cu psoriazis obișnuiau să utilizeze antibiotice mai frecvent decât grupul de control și au avut o frecvență semnificativ mai mică de suplimentare cu probiotice și prebiotice. Aportul de fructe proaspete, legume proaspete, cereale integrale și leguminoase, a fost

semnificativ mai mare la participanții din grupul de control, comparativ cu subiecții din grupul psoriazis.

Concluzii: Datorită legăturii dintre fibre, probiotice și microbiota intestinală, acest studiu propune consumul de alimente fermentate și probiotice, cum ar fi produsele lactate fermentate, kombucha, cerealele integrale, fructele și legumele, ca având un rol esențial în atenuarea simptomelor psoriazisului.

Studiul 3 : Eficiența suplimentării cu sinbiotice în rândul pacienților cu psoriazis vulgar care urmează tratament topic : Un studiu caz-control desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni

Scop: evaluarea eficacitatea suplimentelor cu probiotice și prebiotice la pacienții cu psoriazis care primesc terapie topică, cu accent pe potențialele modificări metabolice, imunologice și ale microbiotei intestinale.

Materiale și metode: Studiul clinic de tip caz-martor a fost conceput pe o perioadă de 12 săptămâni și a inclus pacienți cu psoriazis. Ambele grupuri au primit tratament local anti-psoriazic. Pe lângă tratamentul topic, grupul de intervenție a primit 2 capsule probiotice administrate zilnic precum și 5 g zilnic de fibre dizolvate în 450 ml apă, timp de 2 luni, suplimente produse de Microbiome Labs din SUA. Am investigat măsurători antropometrice, biochimice, imunologice, ultrasonografice, la începutul și la finalul studiului. La 15 subiecți am efectuat analiza microbiotei intestinale.

Rezultate: PASI, DLQI și grosimea tegumentului măsurată ultrasonografic au scăzut semnificativ în grupul de intervenție comparativ cu martorii. Nivelurile de TNF- α , IL-6, IFN- γ și IL-10 au variat semnificativ între cele două grupuri. Valorile LDL-C și HDL-C și TG s-au îmbunătățit considerabil în grupul de probiotice și prebiotice. În urma analizei microbiotei intestinale am identificat 12 markeri care diferă semnificativ de începutul studiului, inclusiv 7 specii de bacterii.

Concluzii: Studiul nostru a arătat că suplimentarea cu probiotice și prebiotice la pacienții cu psoriazis care au primit terapie locală anti-psoriazică a avut un răspuns mai mare în ceea ce privește PASI, DLQI, markeri inflamatorii și grosimea pielii. În

plus, după 12 săptămâni de terapie cu probiotice și prebiotice, microbiota intestinală s-a schimbat favorabil, cu o schimbare către un profil antiinflamator.

CONCLUZII GENERALE, ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚII INOVATIVE

Am efectuat primul studiu din România care prezintă obiceiurile alimentare și stilul de viață al pacienților cu psoriazis și am identificat particularități ale acestora comparativ cu populația generală. Alimentele probiotice și prebiotice, pe lângă un stil de viață sănătos, tind să fie factori protectori contra acutizării și agravării leziunilor de psoriazis.

Introducerea tratamentului adjuvant cu probioticelor și prebiotice în psoriazisul vulgar a fost o concepție inovatoare și a generat rezultate care au deschis viziuni favorabile în perspectiva integrării acestor compuși în schema convențională de tratament a pacienților cu psoriazis vulgar. În plus, analiza microbiotei intestinale a acestor pacienți a adus clarificări suplimentare și a identificat un trend referitor la particularitățile microorganismelor prezente în intestin, informații care erau contradictorii în literatura de specialitate. Astfel, în prezent, se poate afirma că microbiota pacienților cu psoriazis prezintă o abundență mare de specii de *Prevotella*, inclusiv tipul *Prevotella copri*, o abundență mai mare de specii generatoare de LPS, cum ar fi *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, și *Pseudomonas spp.*, precum și bacterii producătoare de metan, cum ar fi *Methanobrevibacter smithii*. Mai mult decât atât, identificarea particularităților microbiotei intestinale, ar putea fi o poartă de deschidere în recomandata terapie adjuvantă individualizată, în vederea modularii microbiotei și a obținerii sănătății intestinale favorabile pentru a îmbunătăți severitatea psoriazisului.

Totodată, am folosit o tehnică imagistică modernă, ultrasonografia cutanată de înaltă frecvență pentru a analiza tegumentul pacienților cu psoriazis și am obținut rezultate care sprijină literatura de specialitate deja existentă. Mai mult decât atât, am venit cu dovezi noi care susțin posibilitatea folosirii ultrasonografiei ca și instrument obiectiv de evaluare a plăcilor de psoriazis înainte și după tratament.

Astfel, această teză de doctorat a prezentat informații de interes actual la nivel mondial și se dorește a fi un pas în plus în elucidarea mecanismelor complexe ce stau la baza acestei patologii.

PHD THESIS SUMMARY

Current trends in the diagnosis and treatment of patients with psoriasis vulgaris: implications of the gut microbiome

PhD student **Șomlea Mihaela-Cristina (Buhaș)**

PhD supervisor **Prof. Dr. Alexandru-D. Tătaru**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. Psoriasis vulgaris	17
1.1. General data	17
1.2. Etiopatogenesis	17
1.2.1. The genetic component	17
1.2.2. The immunological component	18
1.2.3. Risk factors	19
1.3. Diagnostic methods	19
1.4. Skin ultrasonography in psoriasis	20
1.5. Comorbidities	21
1.6. Treatment methods	24
2. Gut microbiota in an overview	25
2.1. The influence of diet on the intestinal microbiota	26
2.2. Gut microbiota in psoriasis	27
2.2.1. Gut microbiota and the pathophysiology of psoriasis	27
2.2.2. Gut microbiota after antipsoriatic treatment	29
2.2.3. Modulation of the gut microbiome in psoriasis	30
2.2.3.1. Dietary approaches	31
2.2.3.2. Probiotics, prebiotics and synbiotics	32
2.2.3.3. Active biological compounds	35
2.3. Faecal microbiota transplantation	41
PERSONAL CONTRIBUTION	43
1. Objectives	45
2. General methodology	47
3. Study 1. A pilot study. Ultrasound of high frequency of psoriatic skin: a non-invasive technique in the evaluation of the entire skin in patients with psoriasis	49
3.1. Introduction	49
3.2. Objective	51
3.3. Materials and methods	52
3.4. Results	53
3.5. Discussion	61
3.6. Conclusion	64
4. Studiul 2 - Consumul de alimente probiotice și prebiotice în rândul pacienților cu psoriazis: un studiu caz-control din România	67

4.1. Introduction	67
4.2. Objective	69
4.3. Materials and methods	69
4.3.1. Ethical considerations	69
4.3.2. Study design and population	69
4.3.3. Data collection	70
4.3.4. Statistical analysis	70
4.4. Results	70
4.5. Discussion	77
4.6. Conclusion	80
5. Study 3 - Efficacy of probiotic and prebiotic supplementation in psoriasis patients receiving topical therapy: A 12-week case-control study	81
5.1. Introduction	81
5.2. Objective	82
5.3. Materials and methods	82
5.3.1. Ethical considerations	82
5.3.2. Study design and population	82
5.3.3. Data collection	83
5.3.4. Statistical analysis	84
5.4. Results	85
5.5. Discussion	95
5.5.1. General characteristics	95
5.5.2. PASI, DLQI and anthropometric measures	95
5.5.3. Inflammatory markers	96
5.5.4. Metabolic parameters	97
5.5.5. Ultrasound evaluation	98
5.5.6. Changes in the gut microbiota	98
5.6. Conclusion	99
6. General conclusions	101
7. The originality and innovative contributions of the thesis	103
REFERENCES	105
ANNEXES	122

INTRODUCTION

Recently, etiopathogenetic research of psoriasis vulgaris has migrated from the field of immunogenetics towards the direction of gut dysbiosis, fact that underlines the acceptance of the importance of the nutritional component and lifestyle in the prevention and treatment of the disease. The gut microbiota is known to play an important role in maintaining the overall health of the body. Imbalances in the gut microbiota, also called dysbiosis, have been linked to a number of different health conditions, including autoimmune disorders such as psoriasis. Moreover, over time, epidemiological studies have proven that the diet and lifestyle of patients are determining factors of the onset of the disease and aggravation of skin lesions in psoriasis vulgaris, as well as in the occurrence of comorbidities. Unbalanced eating habits, increased intake of red meat, saturated fat, sugar, refined grains, smoking and alcohol associated with a sedentary life significantly increase the risk of systemic inflammation, obesity, cardiovascular disease and inflammatory bowel disease. On the other hand, increased consumption of polyunsaturated fatty acids, foods rich in vitamin B12, vitamin D, short-chain fatty acids, selenium, probiotic foods, and dietary fiber have a beneficial effect on skin disease. By suppressing the tumor necrosis factor- α /interleukin-23/interleukin-17 pathway, gut symbiosis or by inducing regulatory T cells, a harmonious diet improves the manifestations of psoriasis and associated pathologies.

The aim of this thesis was to carry out a complex study regarding the intestinal health and lifestyle of patients with psoriasis, which are determining factors in the prevention and treatment of this pathology. We considered both the epidemiological component, which includes the determination of lifestyle factors and especially dietary habits, which either favor or alleviate the appearance of psoriasis vulgaris, but also metagenomic research on the composition of the gut microbiota. We considered that it is necessary to understand the epidemiological link between psoriasis and intestinal health to evaluate the relevance of environmental factors as modifiable risk factors in the pathogenesis of psoriasis and to develop new strategies to support anti-psoriatic treatments, the management of psoriasis being a complex one that requires a multidisciplinary team.

Moreover, using skin ultrasonography, in the present work we performed the complex analysis of the skin of patients with psoriasis vulgaris, in correlation with the habits of the patients and environmental factors, identifying markers of skin damage at the level of lesioned and nonlesioned skin. Recognition of global skin involvement

in psoriasis vulgaris may be the start for monitoring the pathology and existing treatment.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Diet is one of the most powerful modulatory factors of both gut microbiota composition and function, with nutritional compounds in the food matrix having a beneficial impact on host microbiota diversity. It is not only diet that affects the gut microbiota. Physical activity, body mass index, mode of birth and feeding of newborns, as well as the use of certain classes of drugs, especially antibiotics, are external factors that can modify the composition of the intestinal microbiota.

Dysbiosis of the gut microbiota in patients with psoriasis is dependent on the severity and state of the disease. Studies show different results regarding the composition of the gut microbiota in subjects with psoriasis, however, most patients with psoriasis have gut dysbiosis. The pro-inflammatory immunological response in patients with psoriasis is influenced by the dysbiosis of the intestinal microbiota, through the metabolites produced and cell signaling pathways. The identification of the IL-23/Th17 axis as an important cell signaling pathway, elucidated the proinflammatory mechanism in psoriasis, along with the involvement of autoreactive T cells and cytokines. The gut microbiota plays a critical role in the homeostasis of the host immune response, particularly with respect to Th17 cells. Adipocyte cellular dysfunction, correlated with metabolic syndrome and obesity, is closely related to increased M1 macrophage population in adipose tissue. This could contribute to increased adipose tissue release of IL-6 and other pro-inflammatory cytokines, which could subsequently promote insulin resistance through a variety of cell signaling pathways, including mTOR and protein kinase C.

Probiotics are living microorganisms that can be found in fermented foods or dietary supplements and provide beneficial health properties to the host when ingested or administered. Probiotics include a wide range of microorganisms. Bacteria from the families Lactobacillaceae and Bifidobacteriaceae are most common, but other bacteria, as well as yeasts, can be given as probiotics. In addition to probiotics, non-digestible dietary components such as fructooligosaccharides, inulin or galactooligosaccharides favor the development of beneficial bacteria in the intestinal microbiota and are called prebiotics. When they are ingested together from the same mixture or dietary supplement, they are called synbiotics. The implications of the gut

microbiota in inflammatory diseases offer the chance for therapeutic modulation of the gut microbiome. The therapeutic approach by supplementing with probiotics, prebiotics or synbiotics among patients with psoriasis has begun to attract the interest of many researchers, thus, currently, several studies are addressing this issue in both experimental and clinical studies.

The skin appearance of psoriasis vulgaris plaques and the suggestive localization make it an easily recognizable pathology, the diagnosis being clinically confirmed by histopathological analysis. High-frequency ultrasound is a potential morpho-functional method to assess the severity of psoriasis plaques. Depending on the degree of inflammation of the plaques, the therapeutic behavior can be established and then, by analyzing the psoriasis plaques after the treatment, the response to the treatment can be evaluated.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. A pilot study. Ultrasound of high frequency of psoriatic skin: a non-invasive technique in the evaluation of the entire skin in patients with psoriasis

Purpose: ultrasonographic objectification of the skin of patients with psoriasis and the influence of certain modifiable factors, such as smoking, sun exposure or treatment compliance, and non-modifiable factors, such as gender or genetic inheritance, on changes in the skin, using technology with high frequency ultrasound.

Materials and methods: The study was designed as a case-control study, where each participant was his own control, with the active plaque being compared with adjacent, apparently healthy skin from the same individual. Images were obtained with a high-resolution B-mode ultrasound system using a 20 MHz center frequency transducer that allows for cross-sectional skin imaging up to 2.5 cm deep.

Results: The echogenicity of healthy skin was significantly increased, the thickness of skin showing psoriatic plaques was increased by an average of 1180 μm (± 340 μm), compared to healthy skin 16% (1,180 μm vs 1,001 μm). SLEB was 12% higher for those who had the habit of exposing themselves to the sun more frequently. SLEB is not a specific ultrasound marker for psoriasis, being also observed in other inflammatory pathologies.

Conclusions: High-frequency ultrasonography is an innovative, painless, noninvasive imaging technique that provides real-time results at a low cost that can reveal skin peculiarities in patients with psoriasis vulgaris. Following this study, we conclude that the differences between the integument affected by psoriasis and the integument adjacent to the plaques, related to the environmental factors, gender and family history of the patients are minor. However, because high-frequency ultrasonography has the advantage of in vivo assessment of morphological changes, while preserving the integrity of the skin, it is worth continuing the study including a larger group of patients,

Study 2. Consumption of probiotic and prebiotic foods among patients with psoriasis: a case-control study from Romania

Purpose: to identify the frequency of food consumption of various food classes such as fruits and vegetables, dairy products, legumes, but also the frequency of antibiotic administration, the frequency of sports activity and harmful habits such as smoking and alcohol consumption, among patients with psoriasis vulgaris from Romania.

Materials and methods: between May 2022 and July 2022, we conducted a case-control study, where the case group was composed of patients diagnosed with psoriasis vulgaris, and the control group included people from the general population, without a diagnosis of psoriasis vulgaris or other dermatological or immunological pathologies. The questionnaire includes questions related to the consumption of probiotic and prebiotic foods, but also questions related to demographic characteristics, anthropometric data, clinical data and lifestyle data.

Results: In our sample, subjects with psoriasis had a lower level of physical activity compared to healthy individuals. Subjects with psoriasis used to use antibiotics more frequently than the control group and had a significantly lower frequency of probiotic and prebiotic supplementation. The intake of fresh fruit, fresh vegetables, whole grains and legumes was significantly higher in the participants in the control group compared to the subjects in the psoriasis group.

Conclusions: Due to the link among fiber, probiotics and gut microbiota, this study proposes the consumption of fermented foods and probiotics, such as fermented dairy products, kombucha, whole grains, fruits and vegetables, as having an essential role in alleviating psoriasis symptoms.

Study 3 - Efficacy of probiotic and prebiotic supplementation in psoriasis patients receiving topical therapy: A 12-week case-control study

Purpose: Assess the efficacy of probiotic and prebiotic supplementation in psoriasis patients receiving topical therapy, with a focus on potential metabolic, immunological and gut microbiota changes.

Materials and methods: The clinical case-control study was designed over a period of 12 weeks and included patients with psoriasis. Both groups received local anti-psoriatic treatment. In addition to the topical treatment, the intervention group received 2 probiotic capsules administered daily as well as 5 g daily of fiber dissolved in 450 ml water for 2 months, supplements produced by Microbiome Labs in the USA. We investigated anthropometric, biochemical, immunological, ultrasonographic measurements at the beginning and end of the study. In 15 subjects we performed the intestinal microbiota analysis.

Results: PASI, DLQI and skin thickness measured ultrasonographically decreased significantly in the intervention group compared to controls. The levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ and IL-10 varied significantly between the two groups. LDL-C and HDL-C and TG values improved considerably in the probiotic and prebiotic group. Following the analysis of the intestinal microbiota, we identified 12 markers that differed significantly from the beginning of the study, including 7 species of bacteria.

Conclusions: Our study showed that supplementation with probiotics and prebiotics in psoriasis patients receiving topical anti-psoriatic therapy had a greater response in terms of PASI, DLQI, inflammatory markers and skin thickness. Furthermore, after 12 weeks of probiotic and prebiotic therapy, the gut microbiota changed favorably, with a shift towards an anti-inflammatory profile.

GENERAL CONCLUSIONS, ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS

We conducted the first study in Romania that presents the eating habits and lifestyle of patients with psoriasis and identified their particularities compared to the general population. Probiotic and prebiotic foods, in addition to a healthy lifestyle, tend to be protective factors against flare-ups and worsening of psoriasis lesions.

The introduction of adjuvant treatment with probiotics and prebiotics in psoriasis vulgaris was an innovative concept and generated results that opened favorable visions in the perspective of integrating these compounds into the conventional treatment scheme of patients with psoriasis vulgaris. In addition, the analysis of the intestinal microbiota of these patients brought additional clarifications and identified a trend regarding the peculiarities of the microorganisms present in the intestine, information that was contradictory in the specialized literature. Thus, at present, it can be stated that the microbiota of patients with psoriasis shows a high abundance of *Prevotella* species, including the type *Prevotella copri*, a higher abundance of LPS-generating species, such as *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., and *Pseudomonas* spp., as well as methane-producing bacteria such as *Methanobrevibacter smithii*. Moreover, the identification of the particularities of the intestinal microbiota, could be an opening gate in the recommended individualized adjuvant therapy, in order to modulate the microbiota and obtain favorable intestinal health to improve the severity of psoriasis.

At the same time, we used a modern imaging technique, high-frequency cutaneous ultrasonography, to analyze the skin of patients with psoriasis and obtained results that support the already existing specialized literature. Moreover, we have come up with new evidence supporting the possibility of using ultrasonography as an objective tool for evaluating psoriasis plaques before and after treatment.

Thus, this doctoral thesis presented information of current interest worldwide and is intended to be a further step in the elucidation of the complex mechanisms underlying this pathology.