

# GRANT SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE

## CERERE DE FINANȚARE

Titlu

### CONCEPT ÎN EVOLUȚIE : PSORIAZISUL ȘI SINDROMUL METABOLIC (PSOMET)

Termeni cheie :

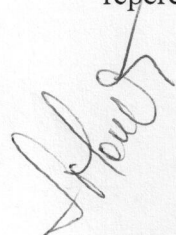
1	Psoriazis
2	Adiponectina
3	IL6
4	Leptina
5	hsCRP

**Durata proiectului:** 12 luni

**Descrierea proiectului de cercetare**

#### 1. Obiective

- ✓ Scopul cercetării noastre va fi determinarea nivelurilor serice de IL6 și hsCRP și a raportului leptină/adiponectină (L/A) la pacienții cu psoriazis în vederea realizării unor corelații clinice cu severitatea bolii (PASI, DLQI), cu indicii de masă corporală, cu prezența celorlalte comorbidități, cu datele demografice cât și cu terapiile urmate, raportate la un lot de pacienți cu psoriazis înrolați în studiu.
- ✓ Vom efectua determinări dinamice ale markerilor sindromului metabolic pentru a vedea evoluția lor și o vom corela cu vârsta, sexul, antecedentele personale și heredocolaterale, condițiile de viață, severitatea bolii și terapiile urmate.
- ✓ Studiul va fi amplu, vizând pacienți cu psoriazis aflați în evidența medicilor dermatologi cu experiență din mai multe centre universitare pentru a avea o imagine cât mai apropiată de realitate a contextului epidemiologic al acestei afecțiuni cronice, asocierea ei cu multiple afecțiuni, impactul asupra calității vieții și elaborarea unei eventuale strategii la nivel național de supraveghere a acestei patologii.
- ✓ Ne dorim implementarea unei fișe individuale de tip epidemiologic și clinicoterapeutic a pacienților cu psoriazis și alte afecțiuni, precum și terapiile urmate, ca etapă premergătoare a întocmirii registrului național de psoriazis. Prin determinarea acestor parametrii ne propunem să surprindem particularitățile terapeutice necesare fiecărui pacient și să promovăm posibilitatea modulării schemelor terapeutice în funcție de severitate, forma clinică de boală și gravitatea sindromului metabolic.
- ✓ Deoarece între sindromul metabolic și psoriazis există o relație bidirecțională în care rolul determinant îl ocupă fie psoriazisul, fie sindromul metabolic, ne propunem o abordare comună a acestor afecțiuni definite ca manifestări cronice inflamatorii cu repercusiuni semnificative asupra sănătății individului.



## 2. Context științific și motivație

Țesutul adipos (TA), este alcătuit din variate celule - adipocite, fibroblaste, celule endoteliale, macrofage. Pe lângă rolul binecunoscut de rezervă energetică a organismului, TA este capabil să sintetizeze numeroase molecule, cum ar fi: hormoni, citokine, molecule transmițătoare de tip paracrin. Printre acestea putem enumera: leptina, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, adiponectina, hormonii androgeni, acizii grași nonesterificați etc.

Depozitele de grăsime de la nivelul abdomenului nu sunt doar rezerve energetice ci acționează ca un organ endocrin activ având rol în inducerea diferitelor procese inflamatorii intervenind în biologia vasculară, metabolismul glucidelor și lipidelor prin punerea în libertate și activarea diferitelor citokine și coenzime.

Adipokinele sunt substanțe sintetizate și secretate de către adipocitele de la nivelul pielii și nu numai. Dintre adipokine, adiponectina este cea care joacă un rol foarte important în procesele anti-inflamatorii, prin reducerea stress-ului oxidativ.

Adiponectina a fost evidențiată pentru prima dată în anul 1995, de către Scherer și colaboratorii, și descrisă amănunțit în lucrarea *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes* (1). În paralel cu această descoperire Meda et al au reușit să cloneze ADN-ul unui factor nou, ce aparține de țesutul adipos "*Cdna cloning and expression of novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene Transcript 1)*".

La nivelul fluxului sanguin, adiponectina se regăsește sub trei forme principale:

- LMW (low molecular weight)
- MMW (medium molecular weight)
- HMW (high molecular weight)

HMW este forma majoritară, aproximativ 80% , și totodată forma cea mai activă metabolic. Timpul său de înjumătățire este de aproximativ 85 minute, timp crescut care ar putea fi explicat de greutatea moleculară a acestei forme, 360 kDa (2).

În ceea ce privește metabolizarea și excreția adiponectinei, ficatul și rinichii joacă un rol principal: metabolizarea are loc la nivel hepatic, iar excreția la nivel renal (3).

Având în vedere că psoriazis-ul este considerat o boală inflamatorie cronică, asociată de multe ori cu sindrom metabolic, obezitate sau complicat cu artropatie, s-a studiat legătura dintre expresia adipokinelor și această afecțiune sub mai multe aspecte.

Expresia receptorilor pentru adiponectină (R1) de la nivelul epidermului s-a constatat a fi scăzută la pacienții cu psoriazis față de cei sănătoși, scădere care ar contribui la dezvoltarea leziunilor de psoriazis prin modularea răspunsului imun al keratinocitelor. În ceea ce privește tratamentul psoriazis-ului, s-a concluzionat că ciclosporina ar crește adiponectina, modificare care nu se mai evidențiază și după încetarea tratamentului.(4)

Nivele serice scăzute de adiponectină au fost observate la pacienții cu psoriazis, obezi, cu diabet zaharat tip 2, cu afecțiuni cardiovasculare sau în cazuri de fibroză cutanată. Această scădere se crede a fi corelată cu creșterea rezistenței la insulină și creșterea morbidității cardiovasculare, iar unii autori conturează un rol antifibrotic al adiponectinei.

Un studiu efectuat în 2008 a demonstrat schimbări în formele moleculare ale adiponectinei în urma administrării de atorvastatină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Astfel, deși nivelul seric al adiponectinei totale rămâne neschimbat, au loc scăderi ale LMW și MMW, cu creșterea HMW(5).

Nivele serice crescute de adiponectină au fost evidențiate în afecțiuni inflamatorii cronice ca artrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic, susținând astfel ipoteza conform căreia adiponectina joacă un rol important în multe procese inflamatorii (6).

O altă moleculă a cărei sinteză are loc în principal la nivelul adipocitului este leptina. Receptorii acestei molecule sunt localizați cu predilecție la nivelul creierului, iar unii

cercetători au evidențiat o corelație între nivelele serice ale leptinei și riscul de a dezvolta Alzheimer. Dr. Chu et al (2013) au arătat, în concordanță cu rezultate anterioare, că un nivel scăzut de leptină se corelează invers proporțional cu riscul de a dezvolta boala. O altă corelație interesantă este aceea dintre nivelul leptinei și severitatea psoriazis-ului. Ceman AA, Bozkurt S, Sav A et al au dezvoltat această idee în lucrarea *Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis* (7).

Leptina ar stimula keratinocitele să secrete mai mult TNF- $\alpha$ , IL-6 și limfocitele T să secrete IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , iar adiponectina ar juca un rol invers, inhibând aceste secreții. Nivelele serice ale leptinei au fost și ele pozitiv corelate cu un istoric familial de psoriazis.

Leptina joacă un rol principal nu numai în metabolismul lipidic ci și în cel al carbohidraților, rezultate ale unor studii in vivo au arătat că, administrarea cronică de leptină crește sensibilitatea la insulină a organismului (8).

În ceea ce privește compararea dintre nivelul seric al adiponectinei la un pacient sănătos față de unul cu psoriazis, s-a concluzionat că HMW este semnificativ redus la cei cu psoriazis (9).

Corelarea cu PASI a fost una pozitivă când s-a raportat la nivelul seric total de adiponectină și una negativă când PASI a fost raportat la HMW (10).

De asemenea s-a observat următoarea corelație: adiponectina serică are un nivel mai scăzut la pacienții cu psoriazis obezi față de pacienții cu psoriazis non-obezi.

Există și un raport al celor două adiponectine, leptină/adiponectină (L/A), care reprezintă un marker al sindromului metabolic, alături de vârstă, sau sex (11).

Psoriazisul este o afecțiune inflamatorie cronică a pielii, relativ frecventă în populație care poate avea un impact deosebit asupra calității vieții, chiar la pacienții cu boală limitată. Deși cauza acestei boli rămâne necunoscută, cercetările sugerează că psoriazisul este o afecțiune complexă, determinată de interacțiunea dintre numeroase gene, sistemul imun și factori de mediu.

Orice boală poate coexista cu psoriazisul. Afecțiuni cu o legătură patogenică probabilă cu psoriazisul sunt artrita psoriazică, sindromul Reiter, pustuloza palmo-plantară, dermatoză pustuloasă subcornosă, boala Crohn și colita ulcerativă, fiind relativ simplu de explicat relația patogenică dintre ele. Dintre bolile dermatologice frecvente, candidoza și urticaria au fost raportate mai frecvent la pacienții cu psoriazis față de populația generală (12).

Psoriazisul a fost mai des întâlnit la pacienții cu anumite sindroame metabolice, inclusiv gută (13), una din explicații fiind aceea că guta apare datorită terapiei sistemice antipsoriazice (14). Hipocalcemia a fost asociată cu forme severe și pustuloase de psoriazis, la fel ca și tiroidectomia (15).

Numeroase cercetări epidemiologice au confirmat că pacienții cu psoriazis au un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare (infarct, angină, ateroscleroză, boli vasculare periferice, accidente vasculare cerebrale) (16,17,18,19). Având în vedere faptul că, majoritatea pacienților aveau peste 50 de ani, este greu de demonstrat că afecțiunile cardiovasculare de care suferă acești pacienți se datorează psoriazisului.

Relația dintre alcoolism, sindrom metabolic și psoriazis este posibilă în primul rând datorită impactului psihologic al psoriazisului asupra pacientului. Alcoolicii au de obicei psoriazis extensiv, pot asocia obezitate morbidă cu inflamație accentuată. De asemeni, alcoolul în exces determină rezistență la tratament și complianță terapeutică scăzută (20).

Într-un studiu realizat în Rochester (21), femeile nou diagnosticate cu psoriazis și obezitate abdominală erau fumătoare în proporție mai mare decât cele din populația generală, comparativ cu bărbații, a căror proporție de fumători era comparabilă cu grupurile de control. Asocierea cea mai importantă este însă între fumat și formele de psoriazis pustulos, mai ales pustuloza palmo-plantară, boală observată cel mai frecvent în rândul femeilor.

*Spaet*

Sindromul metabolic, creșterea consumului de alcool și a incidenței fumatului au fost asociate cu psoriazisul. Un raport recent (20) arată că fumatul pare a avea un rol în debutul psoriazisului, în timp ce obezitatea pare a fi o consecință a acestuia. Dieta și obezitatea pot totuși contribui la dezvoltarea și la severitatea psoriazisului. În medie, pacienții cu psoriazis au o greutate corporală cu 15% mai mare decât idealul. Riscul de psoriazis crește odată cu creșterea indicelui de masă corporală (IMC) și scade odată cu consumul de morcovi, tomate și fructe proaspete, comparativ cu subiecți de control care au alte afecțiuni cutanate. După eliminarea influenței statusului socio-economic, a consumului de alcool și a fumatului, asocierea dintre psoriazis și IMC crescut rămâne semnificativă (12,22).

Plecând de la condiția clinică de psoriazis și sindrom metabolic, sunt reunite o serie de alterări metabolice independente ce comportă un risc cardiovascular crescut prin inițierea și perpetuarea unui proces aterosclerotic, inflamator degenerativ vascular ce reprezintă elementul patogen central.

Studii suplimentare sunt necesare pentru a clarifica legătura dintre severitatea leziunilor cutanate, tratamentele urmate și evoluția acestor boli asociate.

Cunoscând afecțiunile ce se pot asocia psoriazisului, putem surprinde particularitățile fiecărui pacient. Se va evita astfel aplicarea unei terapii standard și vom promova abordarea unei atitudini terapeutice multidisciplinare cu posibilitatea modularii schemelor terapeutice în funcție de necesitățile fiecărui pacient.

Datele rezultate vor fi analizate statistic folosind programe specializate și vor fi comunicate la sesiunile științifice organizate de către Societate Română de Dermatologie, la manifestări medicale internaționale cât și în reviste cu factor de impact semnificativ.

1. Scherer P.E, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes; *J Biol Chem* 270: 26746-9.
2. Halberg N, Schraw T. D, Wang. Z. V, Kim J-Y, Yi J, Hamilton M.P, Luby-Phelps K, Scherer P. E; Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin; *Diabetes*. Sept 2009; 58 (9): 1961-1970.
3. S.P. Marso, S.K. Mehta, A. Frutkin, J.A. House, J.R. McCrary, K.R. Kulkarni. Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in nondiabetic coronary arteries. *Diabetes Care*; 2008; 31: 989-994.
4. K. Fujita, N. Maeda, M. Sonoda. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Bi.*2008; 28: 863-870.
5. Von Eynaten M, Liu D, Bluemm A, Schuster T, Baumann M, Lutz J, Heemann U, Dugi K. A, Nawroth P.P, Bierhaus A, Humpert P. M; Changes in adiponectin multimer distribution in response to atorvastatin treatment in patients with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology*; iulie 2009; 71(1): 27-32.
6. Ehling, A. Schäffler, H. Herfarth, H. Herfarth, I. Tarner, J. Schölmerich et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol*. 2006; 176: 4468-4478.
7. Ceman AA, Bozkurt S, Sav A et al Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008;159;820-6.
8. Kamohara S, Burcelin R, Halaas J.L, Friedman J.M, Charron M.J, Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389 (1997), pp. 374-377
9. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci.*2009; 55(1): 62-63.
10. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S. Kinetics of circulating Th 17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303: 451-455.
11. Dubois S, Gautier A, Alix I, Rohmer V, Ducluzeau P-H. P-197- Le raport Leptine/Adiponectine est un marqueur du nombre de criteres du syndrome metabolique au sein de la cohort e Numeroux, *Diabetes & Metabolism*. 2011; 37(1):0.
12. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 982-6.
13. Bosmansky K, Trnavsky K. Psoriasis and gout: report of four cases. *Clin Rheumatol*. 1983; 2: 423 -6.
14. Martin JH, Gordon M, Wallace R. Methotrexate in psoriasis: precipitation of gout. *Arch Dermatol*. 1967; 96 : 431-3.
15. Vickers HR, Sneddon IB. Psoriasis and hypoparathyroidism. *Br J Dermatol*. 1963; 75: 419-21.
16. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614-21.

17. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. Br J Dermatol. 2007;156:271-6.
18. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685-95.
19. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. Br J Dermatol. 2007;156:271-6.
20. Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP Dermatology. 2nd ed, Mosby Inc., 2007
21. Burns DA, Breathnach SM, Cocs N, Griffiths CE Rook's Textbook of Dermatology 7th ed, Wiley-Blackwell, 2004
22. Laura Gheucă Solovăstru, D. Vâță, Adelina Hărăț Batog, Oana Sîriac, Alina Alupoaei, Diana Diaconu Comorbidități la pacienții cu psoriazis internați în Clinica Dermatologică Iași în perioada 2004-2008 Rev Med Chir 2009

## Plan de realizarea a proiectului

	<i>ACTIVITĂȚI</i>	<i>BUGET (fără TVA)</i>	<i>TVA</i>
<b>Etapa I</b>	Documentarea (realizarea unui studiu asupra literaturii actuale cu privire la psoriazis și sindromul metabolic)	2000 euro	480 euro
	Examinarea preliminară a pacienților diagnosticați cu diferite forme clinice de psoriazis și sindrom metabolic; Întocmirea unei fișe individuale de tip epidemiologic privind asocierea psoriazisului cu alte afecțiuni, severitatea bolii, terapiile urmate		
	Examene de laborator <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsii cutanate</li> <li>- Prelevarea de sânge pentru determinarea parametrilor studiați</li> </ul>		
<b>Etapa II</b>	Analiza statistică a rezultatelor obținute și realizarea de corelații clinice între valoarea serică a IL6, hsCRP și a raportului leptină/adiponectină cu severitatea bolii (PASI, DLQI), cu indicele de masă corporală și cu gravitatea comorbidităților	1000 euro	240 euro
<b>Etapa III</b>	Finalizarea proiectului și diseminarea rezultatelor	1000 euro	240 euro

Buget 4000 euro (fără TVA)

### Necesar

- kituri de reactivi speciali pentru determinarea adiponectinei, leptinei, IL6 și hsCRP
- tehnică de calcul și licențe programe calculator, birotică, consumabile
- cheltuieli deplasare congrese

### Oferim

- Baza materială a Clinicii Dermatologice și a Laboratorului de Imunologie a Spitalului Sf Spiridon
- O echipă dedicată formată din medici dermatologi primari, specialiști, rezidenți și asistente medicale
- Lotul de pacienți

*Solovăstru*

## Echipa de studiu

### Director proiect:

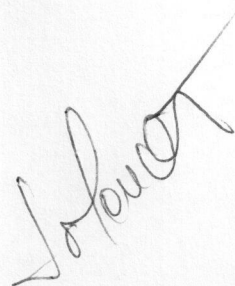
**Conf.dr Laura Gheuca Solovastru** - medic primar specialitatea dermato-venerologie, conferentiar UMF Iasi, doctor in medicina. Psoriazisul a constituit una din principalele preocupari in cadrul activitatii de cercetare. In lucrarile publicate s-au prezentat aspecte clinice, morfologice, ultrastructurale si factori de risc in psoriazis precum si implicatiile acestei afectiuni in calitatea vietii. Au fost abordate, probleme de terapie, toleranta, eficienta, modalitate de actiune, precum si noile orientari legate de necesitatea elaborarii unei metodologii de testare a parametrilor cu rol major in etiologia psoriazisului.

Lucrari stiintifice semnificative in domeniul temei propuse:

1. Infecții fungice și psoriazisul unghial **Laura Gheucă Solovăstru**, D. Vâță *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2009 Oct.;113(4):1083-9.
2. Comorbidități la pacienții cu psoriazis internați în Clinica dermatologică Iași în perioada 2004-2008 **Laura Gheucă Solovăstru**, D. Vâță, Adelina Hărăț-Batog, Oana Sîriac, Alina Alupoaiiei, Diana Diaconu *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2009 Iul Sept;113(3):751-7.
3. *Clasic si modern in psoriazis*. **Laura Gheuca Solovastru**, Diana Diaconu, D. Vata, Adelina Harat Batog. Editura Junimea Iasi, 2008, ISBN 978-973-37-1310-4.
4. *Consideratii etice in psoriazis* **Laura Gheuca Solovastru**, Diana Diaconu, Adelina Harat-Batog, Dan Vata, Beatrice Ioan *Revista Romana de Bioetica* vol 6 nr 3 iulie septembrie 2008: 64-74.
5. *Clinical correlations and previsions of life quality in patients with psoriasis*. **L. Gheuca Solovastru**, A. Salagianu, Tatiana Taranu. *JEADV*, vol. 19, suppl 2, 2005.
6. *Coexistence of morphea and psoriasis - Case report* **Laura Gheuca Solovastru**, Dan Vata, Adelina Batog, Diana Diaconu. 5th EADV Spring Symposium, Istanbul 2008.

### Investigator principal studii :

- Studiu EGALITY GP15-302 2013-prezent  
Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis
- Studiul epidemiologic ALIGN – Abbott 2012
- Protocol AC-058A201 2010- 2012  
Actelion ACT 128800 Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis
- CF101-202PS. 2010- 2012  
A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Efficacy and Safety of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis
- Protocol nr: 0881A6/318/EU 2006-2007,  
A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis



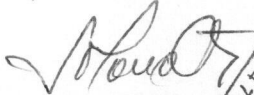
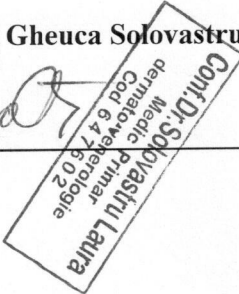
### Echipa de cercetare

Nume prenume	Funcție	Loc de muncă
<b>Conf.dr. Cătălin Popescu</b>	medic primar dermatovenerologie, Doctor in stiinte medicale,	Disciplina Dermatologie, Facultatea de medicină, UMF Carol Davila București
<b>Conf.dr. Maria Rotaru</b>	medic primar dermatovenerologie, Doctor in stiinte medicale,	Disciplina Dermatologie, Facultatea de medicină, Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu
<b>Conf. dr. Silviu Morariu</b>	medic primar dermatovenerologie, Doctor in stiinte medicale ,	Disciplina Dermatologie, Facultatea de medicină, UMF Tîrgu Mureș
<b>Conf.dr. Tatiana Țăranu</b>	medic primar dermatovenerologie, Doctor in stiinte medicale ,	Disciplina Dermatologie, UMF Grigore T Popa Iași
<b>Conf.dr. Didona Ungureanu</b>	medic primar, Doctor in stiinte medicale,	UMF Grigore T Popa Iași
<b>Asist univ. dr. Magda Constantin</b>	medic primar dermatovenerologie, Doctor in stiinte medicale ,	Disciplina Dermatologie, Facultatea de medicină, UMF Carol Davila București
<b>Asist. univ. dr. Dan Vâță</b>	medic primar dermatovenerologie, Doctor in stiinte medicale ,	Disciplina Dermatologie, Facultatea de medicină, UMF Grigore T Popa Iași
<b>Asist. Univ. dr. Traian Constantin</b>	medic primar	UMF Carol Davila București

Semnătură

**Director proiect:**

**Conf.dr Laura Gheuca Solovastru**

**Data**

14.01.2014.