



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**EFFICACIA DEI PROBIOTICI SOMMINISTRATI PER VIA
SISTEMICA E PER VIA TOPICA IN PAZIENTI CON PSORIASI
LIEVE. STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO**

Relatore:

Prof.ssa Paola SAVOIA



Firmato digitalmente da Paola Savoia
Data: 29.02.2024 09:51:48 CET
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE/01943490027

Candidato:

Alice CATTANEO

Matricola 20017647

Anno Accademico 2022/2023



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**EFFICACIA DEI PROBIOTICI SOMMINISTRATI PER VIA
SISTEMICA E PER VIA TOPICA IN PAZIENTI CON PSORIASI
LIEVE. STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO**

Relatore:

Prof.ssa Paola SAVOIA

Candidato:

Alice CATTANEO

Matricola 20017647

Anno Accademico 2022/2023

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	3
1.1. MICROBIOMA CUTANEO	3
1.1.1. Metodologie di analisi del microbioma	3
1.1.2. Composizione del microbioma cutaneo.....	6
1.1.3. Interazioni con il sistema immunitario	8
1.1.4. Microbioma cutaneo nelle patologie dermatologiche.....	10
1.2. PSORIASI.....	11
1.2.1. Definizione ed epidemiologia.....	11
1.2.2. Manifestazioni cliniche.....	12
1.2.3. Diagnosi	14
1.2.4. Fisiopatologia.....	14
1.2.5. Comorbidità	15
1.2.6. Alterazione del microbioma cutaneo nei pazienti affetti da psoriasi.....	16
1.2.7. Ruolo del microbioma cutaneo nella patogenesi della psoriasi.....	17
1.2. 8. Microbioma intestinale e l’asse intestino – cute nella psoriasi.....	18
1.2. 9. Microbioma e terapia	20
1.2.10. Terapia probiotica	21
2. SCOPO DEL LAVORO	23
3. MATERIALI E METODI.....	24
3.1. PAZIENTI.....	24
3.2. MATERIALI.....	25
3.3. METODI.....	26
3.4. ANALISI STATISTICA.....	31
4. RISULTATI.....	32

4.1. CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE IN STUDIO.....	32
4.1.1. Caratteristiche demografiche	32
4.1.2. Stili di vita.....	34
4.1.3. Caratteristiche della malattia.....	36
4.1.4. Comorbidità	37
4.1.5. Terapie specifiche concomitanti/pregresse	38
4.2. CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA ED EVOLUZIONE DURANTE IL TRATTAMENTO.....	39
4.2.1. PASI.....	39
4.2.2. BSA.....	40
4.2.3. IGA	42
4.2.3. DLQI.....	44
4.2.4. VAS prurito.....	46
5. DISCUSSIONE.....	52
6. BIBLIOGRAFIA	61

1. INTRODUZIONE

1.1. MICROBIOMA CUTANEO

Il microbiota cutaneo è l'insieme dei microrganismi, batteri, archea, protisti, funghi e virus presenti sulla cute, che vivono in simbiosi con il nostro organismo (1).

Nonostante sia un'ambiente inospitale, ogni cm² di epidermide ospita numerosi microrganismi, che l'organismo tollera e da cui trae benefici. La cute ha tra le sue funzioni principali quella di difesa; infatti, è ricca di meccanismi di sorveglianza, tra cui le cellule di Langherans e i Toll-like receptors (TLRs). Per adempiere in modo corretto a questa funzione primaria, è di fondamentale importanza mantenere un equilibrio tra il microbioma e i potenziali microrganismi patogeni. L'alterazione di questo equilibrio è definita disbiosi, le cui cause sono una variazione nella composizione del microbioma, un'alterata risposta immunitaria o entrambe; le conseguenze della disbiosi possono indurre una risposta infiammatoria eccessiva, che è alla base dell'insorgenza di alcune patologie, sia cutanee che sistemiche (2). I meccanismi responsabili del mantenimento di questo equilibrio sono quasi del tutto sconosciuti, ma è noto che la competizione all'interno e tra le specie è fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento dell'eterogeneità del microbioma. L'esatta composizione del microbioma cutaneo varia da persona a persona, ma rimane stabile nel tempo.

Uno studio longitudinale della durata di due anni ha dimostrato che il microbiota cutaneo in adulti sani risulta invariato, nonostante i numerosi cambiamenti e insulti ambientali che riceve quotidianamente. Fondamentale per la conservazione di tale stabilità è il mantenimento dei ceppi nel tempo (3). I campioni che subiscono meno variazioni sono le comunità batteriche e fungine dei siti sebacei, mentre le meno stabili sono quelli della pianta del piede, probabilmente per la presenza transitoria di funghi e virus a DNA (4).

1.1.1. Metodologie di analisi del microbioma

Il metodo con cui tradizionalmente venivano studiati i microrganismi cutanei è quello delle colture. Tale metodologia si è rivelata essere imprecisa, in quanto favorisce la crescita di determinati organismi facilmente coltivabili in vitro a discapito di altri, andando così a impoverire la variabilità del campione. Ad esempio, il genere cutaneo

Staphylococcus è coltivabile più facilmente di *Propionibacterium* spp. o *Corynebacterium* spp. che sono stati spesso sottostimati nelle indagini basate sulle colture (4). Pertanto, per eludere questo limite e per analizzare più precisamente la diversità del microbioma, è stato proposto l'utilizzo dei metodi di sequenziamento. Questi metodi hanno utilizzato dapprima la variazione di sequenza nei marcatori tassonomici conservati come se fossero delle impronte digitali molecolari, per identificare i diversi membri delle varie comunità microbiche. In particolare, per i batteri si usa il gene dell'RNA ribosomiale 16S (rRNA), mentre per i funghi si preferisce la regione dell'*internal transcribed spacer 1* (ITS1) del DNA ribosomiale eucariotico (5). Con il progredire delle tecnologie di sequenziamento, dallo sviluppo e uso del sequenziamento Sanger al sequenziamento Illumina, il metodo è stato progressivamente migliorato e adattato per effettuare una lettura sempre più precisa e per utilizzare delle lunghezze di lettura più brevi. Tali modifiche sono state possibili per l'introduzione di nuovi primer per ampliconi più corti, di metodi di raggruppamento per superare gli errori di sequenziamento e di metodi di assemblaggio per combinare letture paired-end. Utilizzando ampliconi di lunghezza inferiore è possibile analizzare solo una sottoregione del gene 16S rRNA. Ciò richiede primer ottimizzati che si legano a regioni specifiche del gene 16S rRNA per rilevare la diversità genetica della popolazione batterica; le coppie di primer utilizzate negli studi sul microbioma cutaneo devono essere ottimizzate per amplificare e distinguere i taxa microbici cutanei prevalenti (6).

Nonostante la maggior parte delle indagini sul microbioma cutaneo sia stata effettuata utilizzando il sequenziamento di ampliconi, negli ultimi anni importanti progressi tecnici e analitici hanno reso possibili studi di sequenziamento metagenomico shotgun (figura 1).

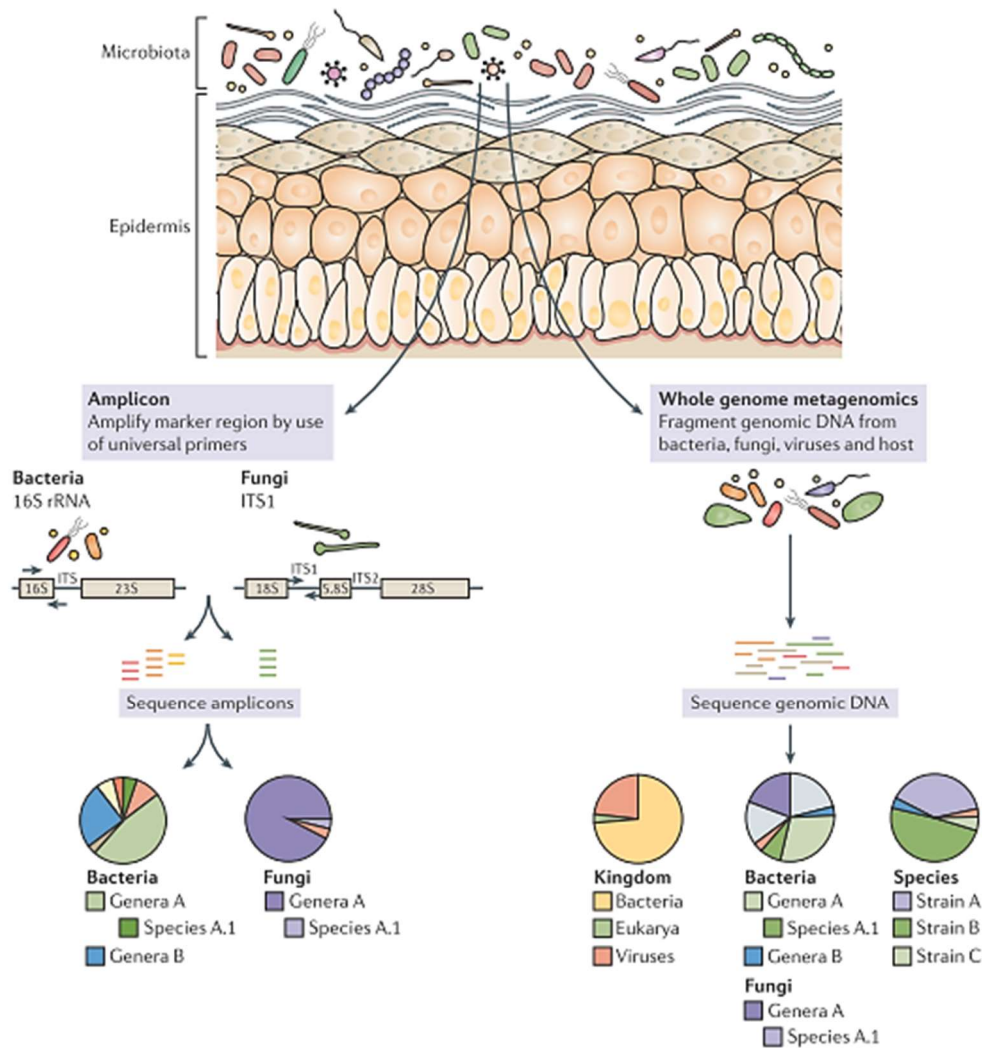


Figura 1

La metagenomica shotgun non sequenzia regioni target specifiche, ma acquisisce in maniera simultanea tutto il materiale genetico di un campione, compreso il materiale umano, batterico, fungino, virale e degli archei consentendo di determinare le abbondanze relative di ogni regno, con la limitazione che il DNA di microrganismi diversi può essere estratto in modo diverso a seconda del metodo di preparazione del campione (7). Un altro vantaggio di quest'ultima tecnica è che questi set di dati forniscono una risoluzione sufficiente per differenziare le specie e persino i ceppi all'interno di una specie. Tale capacità è fondamentale per identificare i membri del genere *Staphylococcus*, difficili da classificare a livello di specie con la maggior parte degli approcci di sequenziamento di ampliconi (8).

La capacità di differenziare tra i vari ceppi risulta molto importante in quanto un numero crescente di studi rivela le differenze funzionali che esistono tra i ceppi all'interno di una stessa specie (9).

1.1.2. Composizione del microbioma cutaneo

All'interno del microbioma cutaneo il regno più rappresentato è quello dei batteri, mentre i funghi sono i meno numerosi (10). La variazione della composizione del microbioma è dovuta in primis al sito analizzato, in particolare alle caratteristiche di esso, se è un microambiente umido, sebaceo o secco. Ad esempio, nei siti sebacei sono predominanti i *Propionibacterium*, mentre in quelli umidi gli *Stafilococchi* e *Corynebacterium* (11).

A differenza dei batteri, la variabilità dei funghi in base alla sede non è così ampia. Tuttavia, sono disponibili molti più genomi di riferimento batterici rispetto a quelli fungini, il che potrebbe contribuire parzialmente a questa differenza.

Contrariamente a ciò che avviene per funghi e batteri, la colonizzazione da parte di virus a DNA non dipende dalla sede ma bensì dall'individuo. Inoltre, non presentando nessun marker genetico diffuso universalmente nel regno dei virus, l'identificazione risulta molto complessa (12).

La superficie cutanea su cui vive il microbioma è un ambiente poco ospitale, carente di molte proteine e lipidi di base, freddo, acido e secco. I microrganismi si sono adattati per sopravvivere sfruttando i metaboliti presenti nel sudore, nel sebo e nello strato corneo (1). Un esempio è *Propionibacterium acnes*, anaerobio facoltativo, che prospera nella ghiandola sebacea anossica attraverso l'uso di proteasi, che liberano l'aminoacido arginina dalle proteine cutanee e di lipasi per la degradazione dei trigliceridi del sebo (13). I trigliceridi del sebo sono utilizzati anche dalle specie auxotrofe *Malassezia* e *Corynebacterium* che non sono in grado di produrli. Lo *Staphylococcus* spp. ha sviluppato capacità di essere allotollerante e di utilizzare l'urea presente nel sudore come fonte di azoto; oltre a ciò, produce adesine per aumentare l'adesione alla pelle e proteasi per liberare nutrienti dallo strato corneo (1).

La composizione del microbioma dell'adulto rimane stabile per almeno due anni, ma durante la crescita dell'individuo subisce numerose modificazioni. Nei neonati

l'iniziale colonizzazione della cute dipende dalla tipologia di parto. I neonati nati con parto vaginale acquisiscono i batteri che colonizzano la vagina materna, mentre quelli nati con taglio cesareo quelli associati alla pelle (14). La stabilizzazione del microbiota intestinale avviene intorno ai 3 anni d'età, mentre per quello cutaneo bisogna attendere l'aumento dei livelli ormonali della pubertà. Da un ambiente ricco di Firmicutes (*Streptococcaceae* spp.), Bacteroidetes e Proteobacteria (*betaproteobacteria* e *gammaproteobacteria*) e di molte specie fungine, il cambiamento ormonale stimola la produzione di sebo, favorendo la crescita di microrganismi lipofili, come i batteri *Propionibacterium* spp. e *Corynebacterium* spp. e i funghi *Malassezia* spp. Non è ancora noto se queste specie derivino da nuovi ceppi acquisiti dall'ambiente esterno o se il loro aumento sia dovuto a variazioni quantitative di ceppi già presenti (15).

La variazione del microbioma è correlata all'età, come lo è l'insorgenza di determinate patologie dermatologiche. I casi di dermatite atopica associata a *Staphylococcus* diminuiscono all'avvicinarsi della pubertà, mentre la pitiriasi versicolor associata a *Malassezia* è più comune negli adulti (16).

L'interazione tra i diversi microrganismi è fondamentale per mantenere la stabilità e la funzionalità del microbioma. Le varie specie possono interagire tra loro in modo competitivo escludendosi vicendevolmente oppure in modo sinergico ottenendo vantaggi reciproci.

Lo *Staphylococcus aureus* colonizza le narici di un terzo della popolazione. Nell'80% dei casi di infezione clinica di tale patogeno viene isolato lo stesso ceppo di *Staphylococcus aureus* identificato nelle narici (17). Data l'antibiotico resistenza di questo patogeno sono stati sperimentati diversi modi per la sua eradicazione (18). Un metodo risultato efficace prevede l'utilizzo di un sottogruppo di ceppi di *Staphylococcus epidermidis* che esprimono la serina proteasi glutamil endopeptidasi (Esp o GluSE) (19). Tale proteasi degrada alcune proteine fondamentali di *Staphylococcus aureus* nella formazione del biofilm e nell'adesione all'epidermide. Anche *Staphylococcus lugdunensis* inibisce la crescita di *Staphylococcus aureus* attraverso la produzione di lugdunina, un peptide ciclico contenente tiazolidina (20).

Altro esempio di interazione nel microbiota è il *Corynebacterium accolens* che modifica l'ambiente locale causando inibizione alla crescita del patogeno opportunist

Streptococcus pneumoniae. Tale modifica inibitoria consiste nell'aumento di acidi grassi prodotti dalla lipasi LipS1 (21). Anche un clado di *Propionibacterium acnes* ha attività antimicrobica elevata contro *Staphylococcus epidermidis* probabilmente per la presenza di un tiopeptide conservato tra i ceppi di tipo I-2. Al contrario, la maggior parte dei ceppi di *Staphylococcus epidermidis* è in grado di inibire la crescita di *Propionibacterium acnes* (22).

Nella pelle umana sana si trovano phyla batterici - *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* e i generi batterici - *Cutibacterium*, *Corynebacterium* e *Staphylococcus* (23). La composizione del microbiota può variare in modo significativo a seconda della regione geografica, dell'area corporea, dell'età, della presenza di comorbidità, del livello di igiene, dei farmaci utilizzati e delle condizioni esterne (24).

1.1.3. Interazioni con il sistema immunitario

Lo sviluppo del sistema immunitario è strettamente correlato al microbioma, per consentire il mantenimento di partner commensali e contemporaneamente l'eliminazione di possibili agenti patogeni. Affinché quest'equilibrio funzioni in modo ottimale il microbiota cutaneo, le cellule epiteliali e il sistema immunitario innato e adattativo devono comunicare tra loro efficacemente. I cheratinociti percepiscono i microrganismi, in particolare rilevano i pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP), attraverso i recettori di riconoscimento dei pattern (PRR) (24). Il legame dei PAMP ai PRR innesca le risposte immunitarie innate, con conseguente secrezione di peptidi antimicrobici in grado di uccidere e inattivare rapidamente una vasta gamma di microrganismi, tra cui funghi, batteri e parassiti. Come prima linea di difesa contro gli agenti patogeni, alcuni peptidi antimicrobici sono espressi costitutivamente (25), mentre l'espressione di altri può essere transitoria e controllata dai membri del microbiota cutaneo (26).

Esiste una costante interazione tra i TLRs, le proteine di riconoscimento dei peptidoglicani, i peptidi antimicrobici, le citochine e il microbiota della pelle umana. Le catelicidine (LL-37), peptidi antimicrobici prodotti dai cheratinociti in seguito al contatto con i microrganismi commensali, sono in grado di legarsi agli acidi nucleici

delle cellule epiteliali esposti per apoptosi in seguito a fattori esterni (ad esempio, batteri, virus, stress meccanico) in soggetti predisposti (27). LL-37 legato al DNA stimola la produzione di interferoni di tipo I da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC), mentre se legato all'RNA causa la produzione di TNF α e ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) da parte delle cellule dendritiche mieloidi (27).

Il microbioma cutaneo è essenziale per la formazione del sistema immunitario (28). Nel periodo postnatale, il sistema immunitario immaturo consente la colonizzazione microbica in assenza di risposte infiammatorie (29). Questa tolleranza dipende dalle cellule T regolatorie (T_{reg}) (30). Successivamente al periodo iniziale di tolleranza, diversi microrganismi possono provocare effetti diversi sul sistema immunitario. Ad esempio, la colonizzazione di *Staphylococcus epidermidis* induce un aumento dei livelli della citochina interleuchina-1 α (IL-1 α) (26), che stimola la produzione di citochine da parte dei linfociti T, favorendo l'infiammazione cutanea (28). In particolare, in condizioni di stato stazionario, l'induzione di cellule T effettrici (T_{eff}) in risposta a microrganismi cutanei avviene in assenza di infiammazione classica, in un processo definito "immunità omeostatica" (31). Questo processo rappresenta un meccanismo essenziale in base al quale diversi commensali educano aspetti distinti del sistema immunitario a rispondere a future esposizioni a patogeni (28). Attraverso l'immunità omeostatica risposte immunitarie agli agenti patogeni avvengono nel contesto di risposte di richiamo più ampie a diversi antigeni microbici (32). Questo concetto è stato dimostrato in modelli murini che avendo già avuto contatti con *Staphylococcus epidermidis* risultavano avere una maggiore protezione nei confronti di infezioni cutanee fungine e parassitarie (26). Al contrario, quando *Staphylococcus epidermidis* viene introdotto tramite iniezione intradermica (anziché topicamente) in tali modelli murini, sono state osservate risposte infiammatorie classiche, caratterizzate dall'infiltrazione di monociti e neutrofili, oltre all'interferone- γ (IFN) prodotto dalle cellule T_{eff}. Questa variazione nella risposta è fondamentale affinché *Staphylococcus epidermidis* venga mantenuto come commensale sulla superficie cutanea, ma sia bersaglio della risposta immunitaria del soggetto qualora superi la barriera cutanea (33).

1.1.4. Microbioma cutaneo nelle patologie dermatologiche

Le interazioni tra i membri del microbiota modellano la comunità microbica residente e prevengono la colonizzazione da parte di batteri patogeni in un processo definito “resistenza alla colonizzazione” (34). Tuttavia, in alcuni contesti, i batteri normalmente benefici per i loro ospiti possono diventare patogeni. Molte malattie cutanee sono associate a cambiamenti nel microbiota, ossia alla disbiosi (35). Questa disbiosi è spesso determinata da specie commensali comuni.

L’interazione tra la flora batterica cutanea e l’immunità dell’ospite ha un ruolo importante nella patogenesi dell’acne. *Propionibacterium acnes* si localizza nelle aree ricche di sebo ed è parte del microbioma cutaneo con altri microrganismi come *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* e alcune specie di *Pseudomonas* (36). La proliferazione superiore al normale di *Propionibacterium acnes* è coinvolta nello sviluppo della patologia. Pazienti con l’acne hanno un’alterazione del microbioma e l’uso di antibiotici sistemici può aiutare la regolazione, cambiandone la composizione e varietà, specialmente di *Propionibacterium acnes*, che correla con la severità della manifestazione patologica (37).

La dermatite atopica è una patologia infiammatoria cronica recidivante ad eziologia multifattoriale. Tra i fattori scatenanti la patologia vi sono la compromissione della barriera epidermica, l’attivazione delle cellule immunitarie e le alterazioni della comunità di microrganismi cutanei associati (38). Il sequenziamento genomico di campioni derivanti dai siti di lesione ha evidenziato come l’abbondanza di *Staphylococcus* spp., in particolare *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, aumentava nell’esacerbazione della patologia, per poi ridursi nei periodi di quiescenza negli stessi pazienti (4). Nonostante la correlazione tra *Staphylococcus aureus* e l’esacerbazione di malattia sia ben documentata, non è noto se l’aumento della popolazione di *Staphylococcus aureus* sia una conseguenza della patologia o se il batterio stesso contribuisca alla comparsa della patologia.

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica immunomediata. Variazioni del microbiota locale sono state implicate come potenziale causa della patologia, in quanto le lesioni psoriasiche hanno mostrato diversità rispetto alla pelle sana (39). La diminuzione di batteri come *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes*

a livello delle lesioni potrebbe essere alla base dell'aumento della colonizzazione dello *Staphylococcus aureus*, nota causa di infiammazione cutanea (40). Le specie *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Acidobacteria*, *Schlegelella*, *Streptococcaceae*, *Rhodobacteraceae*, *Campylobacteraceae* e *Moraxellaceae* sono maggiormente presenti in questi pazienti, mentre le specie di *Actinobacteria* sono meno rappresentate (41).

Anche alle ferite si associa un cambio di microflora locale dovuto alla lesione e all'attivazione della risposta immune. I probiotici topici sono stati studiati in questo ambito per la prevenzione delle infezioni, per la regolazione dell'infiammazione e per incrementare la guarigione (42). L'uso di *Lactobacillus plantarum* come potenziale agente terapeutico per il trattamento locale di ustioni infette da *Pseudomonas Aeruginosa* ha avuto risultati positivi (43). Lo stesso batterio è stato studiato anche nel trattamento di ulcere diabetiche e non diabetiche (44).

1.2. PSORIASI

1.2.1. Definizione ed epidemiologia

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica. Può insorgere a qualsiasi età, anche se è più frequente tra i 50 e i 69 anni. La sua prevalenza varia a seconda dei paesi tra lo 2% e il 4%, in Italia è stimata essere il 2,8% (45).

L'eziologia è poco chiara, nonostante vi siano prove di una predisposizione genetica (46). Un ruolo fondamentale tra gli agenti causali lo ha il sistema immunitario; sebbene si ipotizzi che sia una patologia autoimmune, non è stato ancora definito un autoantigene che possa essere responsabile (47).

La psoriasi può essere provocata da fattori scatenanti come traumi lievi, scottature solari, infezioni, farmaci sistemici (β -bloccanti, litio, antimalarici e FANS) (48) e stress (49).

1.2.2. Manifestazioni cliniche

Nel 90% dei casi la psoriasi si manifesta nella forma a placche anche detta psoriasi volgare. Si presenta con placche eritemato-desquamative a margini netti. Queste placche possono essere presenti in numero ridotto oppure possono essere più numerose ed estendersi su aree più ampie fino ad arrivare alla manifestazione più grave di eritrodermia generalizzata (49). Può presentarsi ubiquitariamente sulla superficie corporea, le localizzazioni più frequenti sono le superfici estensorie degli arti con predilezione per gomiti (figura 2) e ginocchia, la regione lombosacrale (figura 3), il cuoio cappelluto (figura 4) e la regione retroauricolare (50).

Il coinvolgimento ungueale è presente in quasi metà dei pazienti alla diagnosi, con un'incidenza nell'arco della vita del 90% (figura 5). Le alterazioni psoriasiche lievi delle unghie comprendono pitting e scolorimento con macchie gialle o marroni sotto la lamina ungueale. Le unghie si ispessiscono e si sgretolano fino alla distrofia completa dell'unghia (51).



Figura 2 Placca psoriasica eritemo-desquamativa del gomito



Figura 3 Lesioni del dorso



Figura 4 Lesione del cuoio capelluto



Figura 5 Interessamento ungueale

Oltre alla psoriasi volgare sono presenti altri sottotipi di psoriasi come la psoriasi inversa, la psoriasi guttata, la psoriasi pustolosa e la psoriasi eritrodermica.

La psoriasi inversa (figura 6) è una variante sito-specifica della psoriasi che si manifesta nelle aree soggette a sfregamento. Solitamente le lesioni sono prive di squame a causa dell'attrito e dell'umidità delle localizzazioni come inguine e area perineale (51).



Figura 6 Psoriasi inversa

La psoriasi guttata (figura 7) è caratterizzata dalla comparsa improvvisa di lesioni psoriasiche multiple di piccole dimensioni. Il tronco e le estremità prossimali sono i siti più coinvolti. È la manifestazione clinica principale del bambino e del giovane adulto senza precedenti di patologia (52). Esiste una forte associazione con un'infezione recente, di solito una faringite streptococcica (53).



Figura 7 Psoriasi guttata

La psoriasi pustolosa (figura 8) è una forma di psoriasi che può avere complicazioni pericolose per la vita. La variante più grave si

presenta con la comparsa acuta di eritema diffuso, desquamazione e pustole sterili superficiali che tendono a confluire tra loro. Spesso è associata a malessere, febbre, diarrea, leucocitosi e ipocalcemia (54). Tra le cause vi sono la gravidanza, le infezioni e la sospensione dei glucocorticoidi orali (55). La maggior parte dei casi di psoriasi pustolosa generalizzata è dovuta a una mutazione recessiva dell'interleuchina-36RN.



Figura 8 Psoriasi pustolosa

1.2.3. Diagnosi

La diagnosi della psoriasi è clinica e basata sul riconoscimento delle manifestazioni cutanee. In casi dubbi si può ricorrere alla biopsia cutanea (56).

Istologicamente la patologia è caratterizzata da acantosi, ipercheratosi e paracheratosi. Le creste epidermiche e le papille dermiche sono allungate.

A livello dermico si ha aumentata vascolarizzazione; i vasi appaiono dilatati e contorti. Vi è la presenza di un infiltrato infiammatorio di linfociti T e un aumento del numero di macrofagi, mastociti e granulociti neutrofilici (56).

1.2.4. Fisiopatologia

Nonostante innumerevoli studi, la patogenesi della psoriasi è complessa e non ancora del tutto chiara. Non è dovuta a un'unica causa, ma coinvolge molti fattori genetici, immunologici e ambientali che stimolano la secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte dei cheratinociti (50).

La psoriasi è una malattia del sistema immunitario innato e adattativo in cui cheratinociti, cellule dendritiche e cellule T svolgono un ruolo centrale (57). Durante lo sviluppo della psoriasi si verificano diverse anomalie, tra cui la presentazione dell'antigene, l'attivazione della via di segnalazione del fattore nucleare kappa-B, nella differenziazione della popolazione delle cellule T helper (Th) (in particolare delle cellule Th17) e nell'aumento delle risposte all'IL-17 (58).

L'attivazione dall'antigene dei linfociti T stimola la produzione anche di TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23 p19/p40, INF- γ , fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) e fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che agiscono sui cheratinociti e sui vasi sanguigni. Questi mediatori prodotti dall'attivazione dei linfociti T determinando un'iperproliferazione anomala dei cheratinociti, lo sviluppo di paracheratosi dovuta alla riduzione del processo di maturazione dei cheratinociti nell'epidermide e un'angiogenesi anomala con la formazione di vasi contorti e fragili con una maggiore permeabilità nelle regioni delle lesioni cutanee (59).

IL-23 induce la differenziazione delle cellule Th17 che producono successivamente IL-22 e IL-17 (60). Le cellule Th17 giocano un ruolo predominante nella patogenesi della psoriasi e di altri disturbi infiammatori (61). L'espansione e la sopravvivenza di queste cellule T dipendono dalla produzione di IL-23 da parte delle cellule mieloidi, che guida il differenziamento di tali cellule (62). Una volta attivate, le cellule Th17 producono diversi mediatori, come le IL-17A, IL-17F e IL-22, che stimolano la proliferazione dei cheratinociti. Nella cute psoriasica, l'IL-17 viene prodotta dai linfociti T CD4⁺, dai linfociti T CD8⁺ dell'epidermide, dai neutrofili, dai mastociti, dai linfociti neutrofili, mastociti e macrofagi (49).

La complessa disregolazione di quasi tutti i tipi di cellule cutanee, tra cui la proliferazione e la produzione di citochine da parte dei cheratinociti epidermici, è regolata dalla via del TNF α e dalla via dell'asse IL-23/Th17. Inoltre, i peptidi antimicrobici, le citochine e le chemochine secrete dai cheratinociti agiscono da chemoattrattori per le cellule immunitarie infiltranti (63). Pertanto, nella psoriasi esiste un circuito di feedback positivo tra le cellule del sistema immunitario e le cellule epiteliali residenti. Anche le cellule endoteliali vascolari sono strettamente legate alla malattia psoriasica, poiché l'ambiente infiammatorio porta all'induzione e all'attivazione di una serie di fattori pro-angiogenici (64).

1.2.5. Comorbidità

Per comorbidità si intende una condizione morbosa che insorge in un paziente affetto da una determinata patologia, spesso in relazione a meccanismi patogenetici comuni

ma con sviluppo indipendente del punto di vista temporale. I pazienti affetti da psoriasi hanno una prevalenza aumentata di determinate patologie rispetto alla popolazione generale. Tra queste malattie si ricorda l'artrite psoriasica, il morbo di Crohn, il cancro, la depressione, la steatosi non alcolica, la sindrome metabolica (o componenti di essa) e disturbi cardiovascolari (65). Queste comorbidità, in particolare quelle che coinvolgono l'apparato cardiorespiratorio, sono responsabili dell'aumento della morbilità e alla mortalità dei pazienti (66) e della riduzione dell'aspettativa di vita (67).

L'associazione della psoriasi con le sue comorbidità potrebbe essere dovuta a somiglianze nelle basi genetiche di queste malattie, anche se questa ipotesi è ancora oggetto di dibattito (68). Ad esempio, l'aumento della mortalità cardiovascolare è stato a lungo attribuito all'accumulo di fattori di rischio cardiovascolari, ma solo i pazienti con psoriasi grave presentano un aumento del rischio cardiovascolare e la ragione di ciò non è chiara (69). Fondamentale per l'aumento del rischio sembra essere lo stato di infiammazione sistemica indotto dalla psoriasi (70). L'infiammazione sistemica induce resistenza insulinica, che a livello endoteliale induce una riduzione del rilascio di fattori vasodilatatori come l'ossido nitrico. La riduzione dei fattori vasodilatatori favorisce l'instaurazione dello stato di disfunzione endoteliale, che si associa all'espressione di molecole di adesione, le quali sostengono la formazione di placche aterosclerotiche (71).

1.2.6. Alterazione del microbioma cutaneo nei pazienti affetti da psoriasi

I cambiamenti del microbiota locale sono una potenziale causa della patologia in quanto sulle lesioni psoriasiche risiede un microbiota diverso rispetto alla cute sana (39). La diminuzione di batteri come *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes* nel microbioma della pelle psoriasica potrebbe causare l'aumento della colonizzazione da parte dello *Staphylococcus aureus*, nota causa di infiammazione cutanea (40). Le specie *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Acidobacteria*, *Schlegelella*, *Streptococcaceae*, *Rhodobacteraceae*, *Campylobacteraceae* e *Moraxellaceae* sono più presenti in questi pazienti, mentre le specie di *Actinobacteria*

sono diminuite (41). Infezioni sistemiche da parte di Streptococchi β -emolitici di gruppo A sono correlati alla psoriasi guttata (72).

Nelle sedi di lesione cutanee, inoltre, si rileva una diminuzione della quota di *Cutibacterium*, *Burkholderia* spp. e *Lactobacilli* e un aumento di quella di *Corynebacterium kroppenstedii*, *Corynebacterium simulans*, *Neisseria* spp. e *Fingoldia* spp. (73). L'abbondanza di *Corynebacterium* è maggiore nelle lesioni cutanee più infiammate, mentre l'abbondanza di *Staphylococcus* e *Corynebacterium* è direttamente correlata con l'indice PASI (73).

I dati di letteratura inoltre indicano una sovraespressione del phylum *Firmicutes* e una riduzione della popolazione di *Actinobacteria* (74).

Il ruolo patogenetico della *Malassezia* nella psoriasi non è ancora oggi chiaro (75). Il fungo *Malassezia sympodialis* può aumentare la produzione delle citochine proinfiammatorie come TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 e stimolare così la proliferazione cheratinocinica. Può, inoltre, stimolare la maturazione proinfiammatoria di cellule dendritiche e la proliferazione mastocitaria, entrambe alla base dello stato infiammatorio osservato nei pazienti affetti da psoriasi (76).

1.2.7. Ruolo del microbioma cutaneo nella patogenesi della psoriasi

Come già precedentemente indicato, il microbioma cutaneo è essenziale per la formazione del sistema immunitario (28). Numerosi studi hanno approfondito l'interazione esistente tra i microrganismi presenti sull'epidermide di alcuni pazienti affetti da psoriasi e la manifestazione clinica della malattia.

Il ligando β -glucano del fungo *Candida albicans* interagisce con le cellule dendritiche stimolando la produzione di IL-36 α , che porta allo sviluppo del fenotipo psoriasiforme (77).

Studi su un modello murino hanno dimostrato che gli animali trattati con antibiotici o tenuti in un ambiente privo di germi non sviluppavano un'infiammazione cutanea cronica e mostravano una ridotta formazione di placche simili alla psoriasi (78). Queste relazioni possono indicare il ruolo potenziale del microbioma nello sviluppo dell'infiammazione cutanea e nella formazione della psoriasi.

La proteina M dello *Streptococcus pyogenes*, che colonizza la pelle con la psoriasi in quantità significativa, mostra un mimetismo molecolare con la cheratina di tipo I da 50 kDa. Questo attiva le cellule T autoreattive e stimola l'infiammazione, portando allo sviluppo della psoriasi (79).

L'importanza del ruolo del microbioma cutaneo nella psoriasi può essere dimostrata anche dal fatto che la concentrazione di beta-defensine, una proteina antimicrobica del sangue e della cute, è correlata alla concentrazione di IL-17, che è considerata la principale proteina infiammatoria nella patogenesi della psoriasi. La concentrazione di questa proteina diminuisce dopo il trattamento con secukinumab, che è un anticorpo anti-IL-17 ed è direttamente proporzionale al PASI (80).

1.2. 8. Microbioma intestinale e l'asse intestino – cute nella psoriasi

Il microbioma intestinale è l'insieme di microrganismi quali batteri, virus, funghi e protozoi che colonizzano il tratto gastrointestinale di ogni individuo; in particolare la comunità microbica del tratto intestinale si localizza nel colon. Si pensa che il microbioma intestinale sia coinvolto nello sviluppo delle cellule Th17 che possa quindi influenzare patologie infiammatorie croniche come la psoriasi, in cui l'attivazione di Th17 è un elemento fondamentale nella patogenesi (81).

L'asse intestino – cute descrive l'influenza che l'intestino e il suo microbioma hanno sull'integrità cutanea mediante la loro capacità di influenzare numerose proprietà metaboliche e immunologiche. Nonostante sia difficile individuare una stretta correlazione causa-effetto tra il microbioma intestinale e differenti patologie dermatologiche, questa connessione è stata evidenziata in molti studi. Il 10-25% dei pazienti affetti da patologie gastrointestinali quali rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn e malattia celiaca sono affetti anche da patologie di pertinenza dermatologica, in particolare psoriasi e ulcere cutanee (82).

Nonostante l'esatto meccanismo di interazione nell'asse intestino – cute non sia ancora stato individuato, molto probabilmente coinvolge il sistema immunitario. L'ipotesi ad oggi più probabile è quella che sostiene che l'infiammazione, sia essa a livello intestinale o cutaneo, può essere innescata dalla disbiosi (83). Lo

sbilanciamento del microbiota determina l'attivazione delle cellule T e la produzione di citochine proinfiammatorie, che interferiscono con l'immunotolleranza nei confronti del microbiota stesso.

Altra ipotesi altrettanto probabile vede alla base di quest'asse l'alterazione della permeabilità intestinale e il conseguente passaggio di batteri al circolo sanguigno, da cui possono raggiungere gli altri organi (84). A sostegno di quest'ipotesi è stato individuato un aumento di DNA batterico nel circolo sanguigno dei pazienti con patologie dermatologiche croniche infiammatorie (85).

Vari studi finalizzati all'analisi del microbioma intestinale hanno rilevato la presenza di alcune differenze della sua composizione tra pazienti affetti da psoriasi e la popolazione di controllo sana (85). Una variazione rilevata è la diminuzione della popolazione di *Akkermansia muciniphila*. Tale batterio è coinvolto nel mantenimento dell'integrità della barriera cutanea intestinale e ha un ruolo protettivo nei confronti di patologie infiammatorie quali le patologie infiammatorie croniche intestinali, l'obesità e l'aterosclerosi (86).

La diversità microbiomica intestinale dei pazienti affetti da psoriasi è diminuita, in particolare sono ridotte le specie *Akkermansia*, *Ruminococcus* e *Pseudobutyrvibrio* (87).

In concomitanza dell'esacerbazione della patologia psoriasica si ha un aumento della colonizzazione nel microbiota intestinale di *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* e *Malassezia*, come avviene a livello cutaneo (88).

La disbiosi del microbioma intestinale ha un impatto negativo sulla struttura e l'integrità cutanea nei pazienti affetti da patologie dermatologiche (89). Il microbioma intestinale può influenzare l'omeostasi cutanea attraverso la regolazione della differenziazione epidermica e del sistema immunitario (90). Alcuni batteri patogeni possono produrre dei metaboliti come fenoli e il p-cresolo, che sono in grado di alterare l'integrità della barriera cutanea e la differenziazione epidermica, riducendone l'idratazione e alterando la cheratinizzazione (90). Inoltre, alcuni componenti del microbioma intestinale possono stimolare le cellule T_{reg} e i linfociti a promuovere risposte antinfiammatorie attraverso l'azione di alcuni metaboliti come l'acido retinoico e il polisaccaride A (91).

Il microbioma intestinale può produrre anche acidi grassi a corta catena (SCFAs), metaboliti coinvolti nell'attivazione e nell'apoptosi delle cellule immunitarie (90). Studi su modelli animali hanno evidenziato come l'infiammazione sistemica cronica è conseguenza di una disbiosi intestinale, a causa dello squilibrio tra la permeabilità epiteliale e l'attivazione di linfociti T per secrezione di citochine proinfiammatorie (90).

Modifiche del microbioma intestinale possono quindi causare alterazioni cutanee, tra cui anche patologie infiammatorie come acne, dermatite seborroica e psoriasi. Sulla base di queste evidenze, l'uso di probiotici per via orale deve essere preso in considerazione come possibile opzione terapeutica (92).

1.2. 9. Microbioma e terapia

Avendo il microbioma un ruolo importante nella patogenesi della psoriasi, sono stati condotti numerosi studi per determinare come una variazione del microbioma possa essere utilizzata come proposta terapeutica nel trattamento della patologia.

Ad esempio, il calcipotriolo topico può inibire l'abbondanza della popolazione di *Malassezia* tipica della cute psoriasica. La riduzione di tale fungo è dovuta alla produzione del peptide antimicrobico catelicidina (93).

Le radiazioni ultraviolette a banda stretta (NB-UVB) nei pazienti affetti da psoriasi riducono gli indicatori dello stress ossidativo e permettono di ottenere un miglioramento del microbioma cutaneo (94). NB-UVB influiscono anche sul metabolismo della vitamina D, che esplica un'influenza significativa sulla microflora intestinale e andando ulteriormente a confermare l'esistenza dell'asse cute-intestino. Pertanto, si può presumere che l'efficacia della terapia con terapia NB-UVB nei pazienti affetti da psoriasi possa derivare non solo dall'influenza diretta di queste radiazioni sulla pelle, ma anche indirettamente attraverso l'influenza sul microbioma intestinale (95).

Studi condotti esaminando la modifica del microbioma cutaneo in seguito a terapia per la psoriasi hanno dimostrato come il trattamento con l'anticorpo monoclonale umano anti-Th17 Secukinumab ha determinato una maggiore espressione del phylum

Proteobacteria e una minore abbondanza di *Firmicutes* e *Bacteroidetes* rispetto alla terapia con Ustekinumab (inibitore di IL12-23) (96). Inoltre, con la stessa terapia si osserva una maggiore espressione di *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonadaceae*. Il microbioma può essere utilizzato come importante biomarcatore dell'efficacia della terapia con Secukinumab (96).

Al contrario, con il trattamento con Ustekinumab non sono stati osservati cambiamenti significativi nel microbioma intestinale, ad eccezione del genere *Coprococcus* (96).

1.2.10. Terapia probiotica

I probiotici sono un insieme di microrganismi viventi che vengono somministrati al fine di apportare effetti benefici all'ospite attraverso la regolazione dell'equilibrio microbico intestinale; hanno un ruolo importante anche nella regolazione del sistema immunitario (97). Possono essere utilizzati anche come topici per il trattamento di patologie cutanee, ambito in cui hanno dimostrato una notevole efficacia (98). L'efficacia è dovuta all'effetto sul sistema immunitario e sul miglioramento della riparazione cutanea attraverso la riduzione della carica batterica cutanea e all'effetto antagonista verso gli agenti patogeni (99).

L'uso di probiotici ha un effetto positivo nel decorso della psoriasi.

L'utilizzo di *Lactobacillus probiotic-65* è stato dimostrato ridurre la severità della psoriasi in modelli murini e contemporaneamente ridurre i livelli delle citochine proinfiammatorie come IL-17A, IL-19, and IL-23 (100).

La diminuzione delle citochine proinfiammatorie è indice di un potenziale ruolo antinfiammatorio dei probiotici, probabilmente dovuto alla regolazione delle cellule dendritiche CD103⁺, fondamentali nel processo di presentazione dell'antigene (101).

La somministrazione di *Bifidobacterium adolescentis* CCFM667, *Bifidobacterium breve* CCFM1078, *Lactobacillus paracasei* CCFM1074 e *Limosilactobacillus reuteri* CCFM1132 ha comportato un miglioramento nelle manifestazioni cliniche della psoriasi. Il risultato terapeutico è dovuto alla riduzione della secrezione di IL-23 da parte dei Th17. Tutti i ceppi efficaci hanno aumentato il contenuto di acidi grassi

a catena corta, che sono stati correlati negativamente con i livelli di citochine infiammatorie (102).

Eseguendo il sequenziamento del gene 16S rRNA è stato dimostrato come tutti i ceppi efficaci hanno apportato alcune modifiche specifiche alla composizione del microbiota intestinale. Ad eccezione di *Bifidobacterium breve* CCFM1078, tutti gli altri ceppi hanno ridotto l'abbondanza della famiglia delle Rikenellaceae, che ha correlazione positiva con le caratteristiche patologiche della psoriasi (102).

2. SCOPO DEL LAVORO

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che la psoriasi è una patologia immunomediata, con prevalente coinvolgimento del sistema immunitario cellulare e in particolare dei linfociti Th17. Un ruolo nella patogenesi è svolto anche dal microbioma cutaneo, che risulta alterato nella popolazione psoriasica. Considerando la stretta correlazione tra microbiota intestinale e cutaneo, pare possibile intervenire sui pazienti psoriasici modificandone il microbiota a scopo terapeutico, attraverso una supplementazione di probiotici selezionati in grado di andare ad interferire con la produzione delle citochine infiammatorie.

Lo studio clinico sperimentale esposto in questa tesi si pone l'obiettivo di valutare l'effetto della somministrazione di probiotici sistemici e topici per un periodo di tempo di tre mesi in pazienti affetti da psoriasi di grado lieve. Il progetto consiste in uno studio clinico sperimentale no-profit controllato randomizzato in doppio cieco.

3. MATERIALI E METODI

3.1. PAZIENTI

I pazienti sono stati arruolati tra quelli che hanno effettuato un accesso per visita dermatologica presso l'ambulatorio generale della SCDU di Dermatologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara.

I criteri di inclusione ed esclusione per lo studio erano i seguenti:

Criteri di inclusione:

- Consenso informato scritto
- Età maggiore di 18 anni
- Psoriasi lieve (PASI < 10)
- Assenza di terapia sistemica nei tre mesi precedenti e di terapia topica nel mese precedente l'arruolamento e durante il periodo di studio (consentiti unicamente topici idratanti).

Criteri di esclusione:

- Età inferiore a 18 anni
- Psoriasi moderata-grave (PASI > 10)
- Terapia sistemica in atto o nei tre mesi precedenti, terapia topica in atto o nel mese precedente
- Antibiotici e/o probiotici assunti nel mese precedente l'arruolamento
- Patologie gravi in corso
- Sindrome dell'intestino corto.

Ad ogni paziente è stato assegnato un codice numerico e i pazienti sono stati distribuiti equamente in due bracci di trattamento. La randomizzazione è stata effettuata con una randomizzazione a blocchi permutata della dimensione di quattro con un rapporto di allocazione 1:1 al fine di garantire l'equilibrio tra i gruppi di trattamento.

Entrambi i gruppi hanno ricevuto il prodotto topico per la durata complessiva dello studio. In associazione al topico, un solo gruppo di pazienti ha ricevuto il probiotico sistemico per tutta la durata dello studio, mentre i pazienti del restante gruppo hanno ricevuto il prodotto sistemico con il solo placebo.

3.2. MATERIALI

Probiotical S.p.A. ha fornito gratuitamente il prodotto in studio opportunamente confezionato in bustine, identiche tra loro. Nello specifico ha fornito una formulazione attiva sistemica, il placebo e la formulazione attiva per uso topico.

La formulazione attiva per uso sistemico, come descritto nella tabella 1, contiene un'associazione dei ceppi *Lactobacillus salivarius* LS03 (DSM 22776), *Lactobacillus reuteri* LRE02 (DSM 23878) e *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604) alla carica di 2×10^9 UFC/ceppo/bustina.

La formulazione attiva per uso topico, come presentato nella tabella 2, ha lo stesso contenuto di microrganismi ma una concentrazione pari a 2×10^8 UFC/ceppo, per un totale di 6×10^8 UFC. Per facilitare l'assorbimento topico del gel, la formulazione contiene della gomma tara in quantità tale da formare un moderato idrogel pochissimi minuti dopo lo scioglimento in acqua, consentendo così la distribuzione uniforme del prodotto sulla superficie cutanea. Trattandosi di un idrogel, evita la creazione di un possibile effetto barriera tra i probiotici e la superficie cutanea come potrebbe accadere con matrici oleose o comunque idrofobiche.

Tabella 1 Composizione della formulazione attiva

	Contenuto per dose (1 bustina)	Funzione
<i>Lactobacillus salivarius</i> LS03	$\geq 0,5 \times 10^9$ CFU	Microrganismo
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02	$\geq 1 \times 10^9$ CFU	Microrganismo
<i>Bifidobacterium breve</i> BR03	$\geq 4 \times 10^9$ CFU	Microrganismo
Maltodestrina	Qb	Agente di carica

Tabella 2 Composizione della formulazione topica

	Contenuto per dose (1 bustina)	Funzione
<i>Lactobacillus salivarius LS03</i>	$\geq 0,2 \times 10^9$ CFU	Microrganismo
<i>Lactobacillus reuteri LRE02</i>	$\geq 0,2 \times 10^9$ CFU	Microrganismo
<i>Bifidobacterium breve BR03</i>	$\geq 0,2 \times 10^9$ CFU	Microrganismo
Gomma di tara	150 mg	Addensante
Biossido di silicio	1,5 mg	Anti-agglomerante
Maltodestrina	Qb	Agente di carica

Tabella 3 Composizione del placebo

	Contenuto per dose (1 bustina)	Funzione
Maltodestrina	2000 mg	Agente di carica

Il prodotto placebo, costituito da maltodestrina come descritto nella tabella 3, è contenuto in una formulazione indistinguibile dalla formulazione del principio attivo.

Sia il placebo che la forma attiva sono stati consegnati al paziente in un astuccio contenente 30 bustine da 2 g di polvere ciascuna. Il paziente ne ha assunto 1 bustina al giorno per tutta la durata del trattamento, ossia tre mesi, a stomaco vuoto almeno un'ora prima del pasto dopo averlo opportunamente fatto sciogliere in acqua fredda o tiepida. Il prodotto è stato conservato ad una temperatura compresa tra 2 e 7°C per tutto il tempo dello studio.

3.3. METODI

Il dispositivo in studio è stato consegnato ai pazienti al momento della valutazione clinica al Tempo 0 (T0), con adeguate istruzioni riguardo al corretto mantenimento e utilizzo, un secondo campione è stato fornito durante la prima visita di controllo (T1) a 1 mese dall'inizio della sperimentazione.

Ciascun paziente è stato valutato in quattro tempi durante lo studio:

- T0: valutazione clinica al momento dell'arruolamento del paziente nello studio, prima dell'avvio del trattamento;
- T1: valutazione a distanza di 1 mese;
- T2: valutazione a distanza di 3 mese;
- T3: valutazione a distanza di 1 mese dal termine della terapia.

Durante le valutazioni sono stati raccolti i seguenti dati:

- raccolta dei dati anagrafici e valutazione anamnestica al T0;
- valutazione anamnestica e clinica della malattia psoriasica con particolare attenzione alla durata della malattia (in anni), alla localizzazione in zone sensibili, alla presenza di comorbidità, alla terapia in atto e pregressa, alla familiarità per psoriasi al T0;
- valutazione clinica in relazione alla presenza di psoriasi, con calcolo di PASI, BSA, IGA, DLQI e VAS prurito effettuato al T0, T1, T2 e T3;
- acquisizione di documentazione fotografica ad ogni follow-up.

Il primo parametro utilizzato per il monitoraggio clinico della popolazione durante lo studio è il PASI (figura 9), ossia lo Psoriasis Area Severity Index, che è un indice dermatologico atto a valutare la gravità delle lesioni psoriasiche e la loro estensione. La superficie cutanea viene suddivisa in quattro aree: il viso e il cuoio capelluto, gli arti superiori, il tronco e gli arti inferiori. Per ognuna di queste regioni si indica la percentuale dell'area di cute presentante lesioni e il dato viene trasformato in un grado variabile da 0 (assenza di lesioni) a 6 (oltre il 90% della zona colpita). Per ogni area si considerano anche i parametri di eritema, infiltrazione e desquamazione classificati singolarmente con una scala di gravità da 0 (assenza di lesioni) a 4 (estremamente grave). I parametri di eritema, infiltrazione e desquamazione di ogni singola area

devono essere sommati tra loro e moltiplicati per la percentuale dell'area di cute lesionata di ogni singola regione. Il risultato deve essere ulteriormente moltiplicato per una percentuale che rappresenta l'estensione dell'area cutanea presa in esame; in particolare le varie regioni del corpo sono considerate in rapporto alla loro proporzione rispetto alla superficie corporea totale: il viso e il cuoio capelluto rappresentano il 10%, gli arti superiori il 20%, il tronco il 30% e gli arti inferiori il 40%. La somma del punteggio delle quattro aree di cute determina il punteggio finale. Il punteggio PASI varia da 0 a 72. Un PASI ≤ 10 indica una psoriasi lieve, se compreso tra 10 e 20 indica psoriasi moderata e se maggiore o uguale 20 indica psoriasi grave. Raggiungere PASI50, PASI75 o PASI90 significa un miglioramento del PASI rispettivamente del 50%, del 75% e del 90% rispetto al valore iniziale. Raggiungere PASI 90 o PASI 100 corrisponde a una pressoché totale o completa remissione dei sintomi.

Regione corporea	Eritema	Ispessimento (placche rilevate, indurite)	Desquamazione	Punteggio di superficie (basato sulla reale area %)
Testa <i>(Il collo viene valutato come facente parte della testa)</i>	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderata 3 = grave 4 = molto grave	0 = 0% 1 = 1%–9% 2 = 10%–29% 3 = 30%–49% 4 = 50%–69% 5 = 70%–89% 6 = 90%–100%
Tronco <i>(Le ascelle e l'inguine sono valutati come facenti parte del tronco)</i>	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderata 3 = grave 4 = molto grave	0 = 0% 1 = 1%–9% 2 = 10%–29% 3 = 30%–49% 4 = 50%–69% 5 = 70%–89% 6 = 90%–100%
Arti superiori	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderata 3 = grave 4 = molto grave	0 = 0% 1 = 1%–9% 2 = 10%–29% 3 = 30%–49% 4 = 50%–69% 5 = 70%–89% 6 = 90%–100%
Arti inferiori <i>(I glutei sono valutati come facenti parte degli arti inferiori)</i>	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave 4 = molto grave	0 = assente 1 = lieve 2 = moderata 3 = grave 4 = molto grave	0 = 0% 1 = 1%–9% 2 = 10%–29% 3 = 30%–49% 4 = 50%–69% 5 = 70%–89% 6 = 90%–100%

Figura 9 PASI (103)

Il secondo parametro per il monitoraggio clinico della popolazione durante lo studio è il BSA. Il BSA, ossia Body Surface Area, è un indice numerico che valuta la gravità della malattia psoriasica indicando la percentuale di superficie cutanea interessata da lesioni psoriasiche. Il BSA è minore del 10% è indice di psoriasi lieve, quando è

compreso tra 10 e 20% è indice di psoriasi moderata e moderata-severa e se maggiore del 20% di psoriasi severa.

Sia il PASI che il BSA possono essere stimati più rapidamente attraverso l'uso di calcolatori automatizzati, quali ad esempio il *calcolatore PASI*, sviluppato dal Centro Studi GISED e reperibile al link: https://www.centrostudigised.it/calcola_il_tuo_pasi.html.

Il terzo parametro utilizzato per il monitoraggio clinico della popolazione durante lo studio è l'IGA. L'IGA, ossia Investigator's Global Assessment, è un punteggio variabile da 0 a 5 utilizzato per definire la gravità della malattia psoriasica. I punteggi rappresentano: cute integra (0), cute quasi integra (1), malattia lieve (2), malattia moderata (3), malattia grave (4), malattia molto grave (5).

Il quarto parametro utilizzato per il monitoraggio clinico della popolazione durante lo studio è il DLQI (Figura 10). Il DLQI, ossia Dermatology Life Quality Index, un questionario che viene proposto al paziente con il fine di misurare in maniera oggettiva il grado di disagio sociale e psicologico connesso alla presenza della malattia. È composto da dieci domande inerenti alla quotidianità del paziente, l'abbigliamento, l'occupazione, le relazioni interpersonali. Il test fornisce un punteggio variabile tra 0, ossia nessun impatto della malattia, e 30, massimo impatto sulla qualità di vita.

Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente

Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle ti hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparti della casa (o del giardino)?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri, o di tempo libero?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle ti hanno reso difficile praticare sport?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle hanno impedito completamente di lavorare o di studiare?

- Sì No Non riguarda il mio caso

Se ha risposto "no": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio?

- Molto Un po' Per niente

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle ti hanno creato difficoltà con il/la tuo/a compagno/a, con gli amici intimi o con i parenti?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Negli ultimi 7 giorni, i tuoi problemi alla pelle ti hanno creato difficoltà di carattere sessuale?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle ti ha dato problemi, per esempio portandoti via del tempo o sporcando in casa?

- Moltissimo Molto Un po' Per niente Non riguarda il mio caso

Figura 10 Questionario DLQI

Il quinto e ultimo parametro utilizzato per il monitoraggio clinico della popolazione in studio è la scala VAS per il prurito. La scala VAS, ossia Visual Analogue Scale, per la valutazione del prurito consente al paziente di valutare soggettivamente l'intensità del prurito definendone il grado di intensità crescente da 0 a 10 in cui 0 corrisponde ad assenza di prurito e 10 corrisponde a prurito incoercibile.

3.4. ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi descrittiva della popolazione in studio. Le variabili al basale sono state riportate come media e deviazione standard o mediana e range interquartile per variabili continue, mentre per quelle qualitative sono stati riportati i valori di frequenze assolute e percentuali, come opportuno.

Le caratteristiche descrittive della popolazione in studio sono state analizzate e confrontate nella popolazione generale, nella sottopopolazione del braccio A e nella sottopopolazione del braccio B; le variabili continue sono state analizzate con il test di t student, mentre le variabili continue con il test del chi quadro.

Per la valutazione dei risultati primari è stato eseguito un test t bilaterale per la differenza tra le medie. Sono state stimate le medie delle variazioni degli indici di malattia utilizzati come criterio d'analisi separatamente per la popolazione generale, la sottopopolazione randomizzata nel braccio A e la sottopopolazione randomizzata nel braccio B. Successivamente sono state valutate le differenze delle medie di tali indici tra i vari tempi di osservazione e il basale sia nella popolazione generale, che nelle sottopopolazioni e tra loro confrontate tramite t test. Un livello di significatività di 0,05 è stato considerato per eseguire l'inferenza finale. Un livello alpha pari a 0,05 è stato considerato per definire un effetto statisticamente significativo.

Le analisi sono state eseguite con Microsoft Excel.

4. RISULTATI

4.1. CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE IN STUDIO

In considerazione dei criteri d'inclusione e di esclusione, in questo studio sono stati finora arruolati 14 soggetti. Il processo di reclutamento e di raccolta dati sta tuttora proseguendo, come previsto dal protocollo di studio. A seguito della randomizzazione casuale, 7 soggetti (50%) sono stati inclusi nel braccio A, mentre i rimanenti 7 soggetti (50%) nel braccio B.

Nel corso della sperimentazione 5 (36%) pazienti hanno interrotto la terapia per peggioramento della malattia psoriasica, 2 di essi appartenenti al braccio A (29%), e 3 di essi al braccio B (42%).

4.1.1. Caratteristiche demografiche

Il campione in studio è costituito da 9 maschi (64%) e 5 femmine (36%); suddivisi casualmente in 4 (57%) maschi e 3 (43%) femmine a formare il braccio A e 5 (71%) maschi e 2 (29%) femmine il braccio B. I dati citati sono riassunti nella tabella 4. Le differenze di genere tra le due sottopopolazioni sono caratterizzate da un chi-quadro di 0,31 e un p-value di 0,58. Tale differenza risulta non essere statisticamente significativa in quanto maggiore del livello alpha pari a 0,05 stabilito nel protocollo di studio.

Tabella 4 Genere dei soggetti in studio

Genere	Campione totale	Braccio A	Braccio B
Maschi	9 (64%)	4 (57%)	5 (71%)
Femmine	5 (36%)	3 (43%)	2 (29%)

Come riportato nella tabella 5, in generale i soggetti arruolati hanno un'età che varia tra i 25 e i 75 anni, con un'età mediana di 59 anni. In relazione alla randomizzazione, i soggetti del braccio A hanno un'età variabile tra i 25 e i 75 anni, con una mediana di 64 anni; mentre i soggetti del braccio B hanno un'età che varia tra i 37 e i 69 anni, con una mediana di 54 anni.

La durata della malattia psoriasica, riportata anch'essa nella tabella 5, varia tra 1 e 47 anni considerando complessivamente tutti i pazienti arruolati nello studio, con una durata mediana di 9,5 anni. La sottopopolazione del braccio A ha una durata di malattia variabile tra 1 e 30 anni, con una mediana di 10 anni; mentre quella del braccio B ha una durata di malattia variabile tra 3 e 47 anni, con una mediana di 9 anni. La differenza tra le medie dell'età al momento di arruolamento nello studio ha un valore del t student pari a 0,59, pertanto tale differenza non è statisticamente significativa, così come la durata di malattia I (t student -0,72).

Tabella 5 Età e anni di malattia dei soggetti in studio

Caratteristica in anni	Campione totale	Braccio A	Braccio B
Età al T0	59 [25; 75]	64 [25; 75]	54 [37; 69]
Durata di malattia	9,5 [1; 47]	10 [1; 30]	9 [3; 47]

L'anamnesi familiare del campione oggetto di studio è stata condotta con particolare attenzione alla familiarità per psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) e per malattie neurologiche. L'analisi di queste caratteristiche è riportata nella tabella 6.

Tabella 6 Anamnesi familiare dei soggetti in studio

Familiarità per	Campione generale	Braccio A	Braccio B
Psoriasi			
Positiva	8 (57%)	3 (43%)	5 (71%)
Negativa	6 (43%)	4 (57%)	2 (29%)
IBD			
Positiva	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Negativa	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
Malattie neurologiche			
Positiva	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Negativa	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)

Otto (57%) pazienti arruolati hanno una familiarità per patologia psoriasica, con un consanguineo di primo grado affetto. In seguito alla divisione dei due bracci di studio, nel braccio A 3 pazienti (43%) hanno familiarità per malattia psoriasica mentre nel braccio B 5 pazienti (71%). Non vi sono differenze statisticamente significative tra i

due gruppi anche per quanto riguarda la presenza di familiarità (chi-quadro: 1,17; p-value: 0,28).

Tutti i soggetti compresi nella coorte di studio non hanno familiarità per IBD o per malattie neurologiche.

4.1.2. Stili di vita

L'habitus dei pazienti, riassunto nella tabella 7, risulta essere caratterizzato da un valore mediano di BMI (Body Mass Index) pari a 25,6 [18,5; 38,8] nel campione totale. Il valore mediano del BMI nei soggetti della sottopopolazione A è pari a 27,7 [18,5; 33]; mentre nei soggetti della B è di 25 [22; 38,8]. I valori medi ottenuti sia dalla popolazione generale che dalle sottopopolazioni dei due singoli bracci sono indice di una condizione comune di sovrappeso, seppur di grado lieve, ai limiti inferiori dell'intervallo corrispondente. Non vi sono differenze statisticamente significative tra le due sottopopolazioni (t student: 0,34).

Tabella 7 BMI dei soggetti in studio

Caratteristica	Campione totale	Braccio A	Braccio B
BMI	25,6 [18,5; 38,8]	27,7 [18,5; 33]	25 [22; 38,8]

A ciò si aggiungono comportamenti non adeguati dei pazienti arruolati; infatti, la gran parte di essi fuma oppure ha fumato, piuttosto che consuma alcol abitualmente o in maniera saltuaria. I dati riguardanti queste consuetudini sono riassunti nella tabella 8.

In merito all'abitudine tabagica, considerando la popolazione generale, 4 (29%) pazienti sono fumatori, 3 (21%) hanno storia pregressa di fumo e 7 (50%) negano di aver mai fumato. Specificamente nel braccio A i pazienti sono 2 (29%) fumatori abituali, 1 (14%) con storia di fumo pregresso e 4 (57%) non fumatori. Specificatamente nel braccio B i pazienti sono 2 (29%) fumatori abituali, 2 (29%) storia di fumo pregresso e 3 (42%) non fumatori. La differenza dell'abitudine al fumo nelle due sottopopolazioni risulta non essere statisticamente significativa (chi-quadro: 0,48; p-value: 0,79).

Per quanto riguarda il consumo di alcol, invece, considerando la popolazione generale 1 soggetto (7%) dichiara un consumo abituale, 6 soggetti (43%) un consumo ai pasti, 3 (21%) un consumo saltuario e 4 (29%) affermano di essere astemi. A seguito della randomizzazione casuale nel braccio A non si osserva nessun paziente consumatore abituale, mentre sono 4 (57%) i pazienti che ne fanno uso ai pasti, 2 (29%) con consumo saltuario e 1 (14%) astemio. Nel braccio B, diversamente, si riscontra 1 (14%) consumatore abituale, in 2 (29%) lo consumano ai pasti, 1 (14%) con consumo saltuario e 3 (42%) astemi. Anche la differenza sul consumo di alcol nelle due sottopopolazioni risulta non essere statisticamente significativa (chi-quadro: 3,00; p-value: 0,39).

Tabella 8 Abitudine tabagica e consumo di alcol dei soggetti in studio

Caratteristica	Campione totale	Braccio A	Braccio B
Fumo			
Attivo	4 (29%)	2 (29%)	2 (29%)
Pregresso	3 (21%)	1 (15%)	2 (29%)
Mai fumato	7 (50%)	4 (57%)	3 (42%)
Alcol			
Abituale	1 (7%)	0	1 (14%)
Ai pasti	6 (43%)	4 (57%)	2 (29%)
Saltuario	3 (21%)	2 (29%)	1 (14%)
Astemio	4 (29%)	1 (14%)	3 (42%)

La quasi totalità dei pazienti segue una dieta onnivora e varia, ad eccezione di un paziente vegetariano randomizzato nella sottopopolazione B. All'incirca l'intero campione nega intolleranze alimentari, tranne un singolo paziente appartenente anch'esso al braccio B. Tutto l'insieme dei pazienti, inoltre, riferisce regolarità per quanto riguarda l'alvo e la diuresi, fuorché due pazienti del braccio B. I dati appena affermati sono riassunti nella tabella 9.

Le due sottopopolazioni hanno valori sovrapponibili riguardo alla tipologia di dieta e alle intolleranze alimentari, senza differenze statisticamente significative (chi-quadro: 10,50; p-value: 0,002). Allo stesso modo anche i dati riguardanti alvo e diuresi sono sovrapponibili (chi-quadro: 2,33; p-value: 0,13).

Tabella 9 Dieta, intolleranze alimentari, alvo e diuresi dei soggetti in studio

Caratteristica	Campione totale	Braccio A	Braccio B
Tipo di dieta			
Onnivoro	13 (93%)	7 (100%)	6 (86%)
Vegetariano	1 (7%)	0	1 (14%)
Intolleranze alimentari			
Presenti	1 (7%)	0	1 (14%)
Nega	13 (93%)	7 (100%)	6 (86%)
Alvo			
Regolare	12 (86%)	7 (100%)	5 (71%)
Irregolare	2 (14%)	0	2 (29%)
Diuresi			
Regolare	12 (86%)	7 (100%)	5 (71%)
Irregolare	2 (14%)	0	2 (29%)

4.1.3. Caratteristiche della malattia

In considerazione delle sedi anatomiche coinvolte dalla malattia, è stato valutato in particolare il coinvolgimento delle cosiddette “zone sensibili”, cioè il viso, le mani e i genitali. Nella popolazione valutata in questo studio, 6 pazienti (43%) presentano lesioni in zone sensibili, in particolare 5 (36%) di essi hanno lesioni localizzate al viso, 4 (29%) alle mani e 1 (7%) a livello genitale. Nella sottopopolazione A si ritrovano 2 (29%) pazienti con lesioni in zone sensibili, entrambi a viso e mani. Nella sottopopolazione B i pazienti con coinvolgimento delle zone sensibili sono 4 (58%), di cui 3 (43%) con localizzazione al viso, 2 (29%) alle mani e uno solo (7%) ai genitali. I dati sopracitati sono riassunti nella tabella 10. Le sedi interessate dalla patologia non risultano significativamente differenti nelle due sottopopolazioni (chi-quadro: 1,17; p-value: 0,28).

Tabella 10 Localizzazione della malattia dei soggetti in studio

Localizzazione della malattia	Campione totale	Braccio A	Braccio B
Zone sensibili	6 (43%)	2 (29%)	4 (57%)
Viso	5 (36%)	2 (29%)	3 (43%)
Mani	4 (29%)	2 (29%)	2 (29%)
Genitali	1 (7%)	0	1 (7%)
Altro	8 (57%)	5 (71%)	3 (43%)

4.1.4. Comorbidità

I dati riguardanti le eventuali comorbidità e le terapie farmacologiche assunte in maniera cronica dai pazienti arruolati sono riassunti nella tabella 11. Nessuno dei soggetti inclusi nello studio assume una polifarmacoterapia e risultano essere scarsamente presenti le comorbidità comunemente associate alla malattia psoriasica..

Tabella 11 Comorbidità e terapia cronica dei soggetti in studio

Caratteristica	Campione totale	Braccio A	Braccio B
COMORBIDITÀ			
Presenti	7 (50%)	5 (71%)	2 (29%)
Dermatite atopica	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
Ipertensione arteriosa	5 (36%)	3 (42%)	2 (29%)
Ipercolesterolemia	2 (14%)	1 (14%)	1 (14%)
Melanoma	2 (14%)	2 (29%)	0 (0%)
BPCO	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
DM2	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
Gammopatia monoclonale	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
Glaucoma	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
Gozzo	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
Obesità	1 (7%)	0 (0%)	1 (14%)
Assenti	7 (50%)	2 (29%)	5 (71%)
TERAPIA DOMICILIARE			
Sì	8 (57%)	5 (71%)	3 (42%)
Anti-ipertensivo	4 (29%)	3 (42%)	1 (14%)
Ipoglicemizzante orale	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
Statina	2 (14%)	1 (14%)	1 (14%)
Pillola E/P	1 (7%)	1 (14%)	0 (0%)
PPI	2 (14%)	1 (14%)	1 (14%)
Beta-bloccante	2 (14%)	1 (14%)	1 (14%)
Nessuna	6 (43%)	2 (29%)	4 (57%)

In dettaglio, si osserva che 5 (36%) pazienti sono affetti da ipertensione arteriosa, 2 (14%) da dislipidemia e 2 (14%) sono stati trattati per un pregresso melanoma.

Le discrepanze tra i gruppi riguardanti la presenza o assenza di comorbidità e l'assunzione di terapia domiciliare non sono significative (chi-quadro: 2,57 e 0,33; p-value: 0,10 e 0,58 rispettivamente).

4.1.5. Terapie specifiche concomitanti/pregresse

In merito alla terapia per il trattamento della patologia psoriasica, al momento dell'arruolamento in questo studio, riassunta nella tabella 12, si osserva che 10 (71%) pazienti eseguono trattamenti topici idratanti, mentre i restanti 4 (29%) non effettuano nessun trattamento né topico né sistemico. In particolare, la terapia topica è effettuata regolarmente da 1 (14%) paziente del braccio A e 3 (43%) del braccio B.

Tabella 12 Terapia per il trattamento della psoriasi dei soggetti in studio

TERAPIA PER PSORIASI	Campione totale	Braccio A	Braccio B
ATTUALE			
Nessuna	10 (71%)	6 (86%)	4 (57%)
Idratante topico	4 (29%)	1 (14%)	3 (42%)
PREGRESSA			
Effettuata	9 (64%)	4 (57%)	5 (71%)
Nessuna	5 (36%)	3 (42%)	2 (29%)

Nonostante attualmente la maggior parte dei pazienti non effettui nessuna terapia continuativa per il trattamento della psoriasi, 9 (64%) ne hanno fatto uso in passato, sempre utilizzando farmaci topici e nessuno di loro ha mai effettuato terapia sistemica. Più nello specifico, 4 (57%) dei pazienti del braccio A ha eseguito un trattamento con formulazioni topiche; 2 (29%) di essi hanno applicato una terapia corticosteroidica, 2 (29%) retinoidi e 1 (14%) pimecrolimus. Tra i soggetti randomizzati nel gruppo B, 5 (71%) di essi hanno applicato a livello topico una terapia; in particolare 1 (14%) ha fatto ricorso a terapia corticosteroidica, 2 (29%) a calcipotriolo, 2 (29%) hanno utilizzato idratanti e 1(14%) tacalcitolo monoidrato topico.

Non vi sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda tali terapie, sia in uso che pregresse (chi-quadro:1,40 e 0,31; p-value: 0,24 e 0,58, rispettivamente).

4.2. CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA ED EVOLUZIONE DURANTE IL TRATTAMENTO

Per ogni paziente arruolato nello studio al T0, T1, T2 e T3 è stata effettuata una valutazione generale e il calcolo degli score PASI, BSA, IGA, DLQI e VAS prurito utilizzati come indicatori di gravità della patologia.

4.2.1. PASI

Il nostro campione risultava essere caratterizzato al T0 da un valore medio di PASI \pm deviazione standard (SD) pari a $2,95 \pm 1,54$, che indica uno stadio lieve di malattia. Al T1 il valore medio di PASI risulta lievemente aumentato a $3,26 \pm 3,15$. Al T2, il valore medio è diminuito a $2,00 \pm 2,35$. Il valore risulta in continua riduzione fino a giungere al T3 a $2,00 \pm 1,87$. I valori di tale indice sono riassunti nella tabella 13 e nel grafico 1.

La riduzione dello score a T1 e T2 rispetto a T0 non è statisticamente significativa. La differenza dello score tra T0 e T3 è, invece, statisticamente significativa, in quanto ha un valore t-student di 2,031, maggiore del valore tabulato di $\pm 1,721$.

Il braccio A risultava essere caratterizzato al T0 da un valore medio di PASI pari a $2,64 \pm 1,54$. L'andamento dell'indice è analogo a quello della popolazione generale; esso, infatti, aumenta al T1, durante la quale il valore medio di PASI riscontrato risulta essere $3,66 \pm 2,98$, per poi diminuire gradualmente raggiungendo un valore medio di $3,00 \pm 2,91$ al T2 e di $2,25 \pm 2,63$ al T3.

La variazione dello score nella sottopopolazione A tra T0 e T1 (t-student $-0,805$), tra T0 e T2 (t student $-0,251$) e tra T0 e T3 (t student $0,275$) non è statisticamente significativa.

L'andamento del valore PASI risulta differente nel campione arruolato come braccio B. Al T0 il valore medio di questo gruppo di pazienti risulta infatti essere pari a $3,26 \pm 1,64$. La riduzione del valore è continua e graduale tale da rilevare dei valori medi al T1 di $2,81 \pm 3,50$ e al T2 di $1,00 \pm 1,22$. La media del criterio PASI torna a crescere alla valutazione T3, assumendo un valore medio pari a $1,80 \pm 1,30$.

Le variazioni dello score a T1 rispetto a T0 (t-student pari a $0,303$), non è significativa. La variazione è, invece, statisticamente significativa a T2, in quanto ha un t-student

di 2,728 ossia maggiore del valore tabulato ($\pm 1,812$). La variazione al T3 ha un valore t-student di 1,712, inferiore di quello tabulato ($\pm 1,812$), quindi tale differenza non è significativa.

Dal confronto delle medie dei valori delle due sottopopolazioni ai tempi di osservazione si rileva che la differenza riscontrata non è statisticamente significativa. Nello specifico a T1 il t-student assume valore di 0,485, inferiore al tabulato di $\pm 1,812$; a T2 assume valore di 1,414, inferiore al tabulato di $\pm 1,860$; infine a T3 assume valore di 0,312, inferiore al tabulato di $\pm 1,895$.

Tabella 13 Variazioni della media \pm SD dell'indice PASI

	Campione generale	Braccio A	Braccio B
T0	2,95 \pm 1,54	2,64 \pm 1,54	3,26 \pm 1,64
T1	3,24 \pm 3,15	3,66 \pm 2,98	2,81 \pm 3,50
T2	2,00 \pm 2,35	3,00 \pm 2,91	1,00 \pm 1,22
T3	2,00 \pm 1,87	2,25 \pm 2,63	1,80 \pm 1,30

VARIAZIONE DELLA MEDIA DELL'INDICE PASI

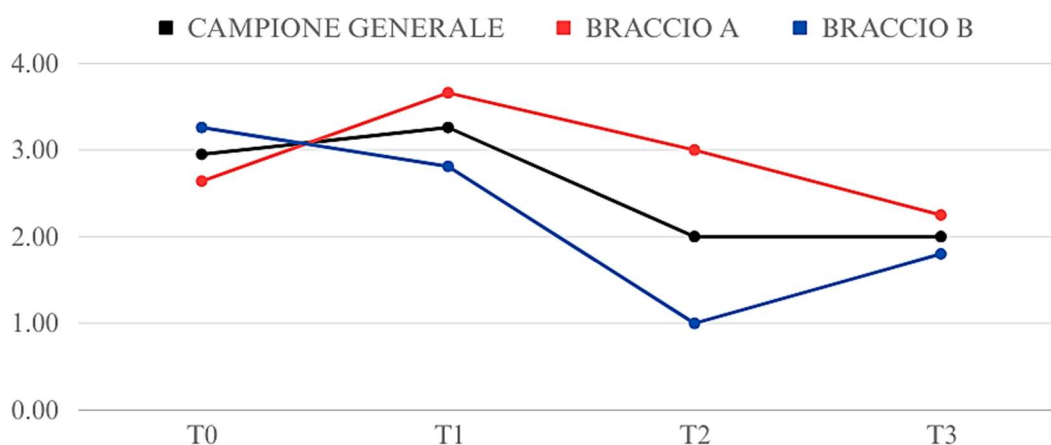


Grafico 1 Variazioni della media dell'indice PASI

4.2.2. BSA

Il nostro campione risultava essere caratterizzato al T0 da un valore medio \pm SD di BSA pari a $3,21 \pm 1,89$, indicante stadio lieve di malattia. La valutazione del

parametro nel corso dello studio evidenzia una graduale riduzione; esso, difatti, risulta avere un valore medio di $3,00 \pm 2,61$ a T1, per decrescere a $1,80 \pm 2,04$ a T2 e infine ridursi fino a $1,67 \pm 1,41$ a T3. I dati descritti sono riportati nella tabella 14 e nel grafico 2.

La variazione dello score a T1 rispetto a T0 ha un t-student pari a 0,2489; tale differenza non significativa. La differenza a T2 ha t-student di 1,725 inferiore al valore tabulato ($\pm 1,717$), quindi tale differenza è invece significativa. L'ulteriore diminuzione a T3 assume un t-student di 2,241 ossia un valore maggiore di quello tabulato ($\pm 1,721$), rendendo tale differenza significativa per $p < 0,05$.

Il valore medio \pm SD dell'indice BSA nei pazienti randomizzati nel braccio A risulta essere al T0 pari a $2,71 \pm 1,70$. Contrariamente a quello che accade nella popolazione generale, in questa sottopopolazione il valore medio risulta leggermente aumentato e pari a $3,36 \pm 2,75$ al T1. Il decremento atteso si manifesta con una media di $2,40 \pm 2,41$ al T3 e progredisce ulteriormente fino a raggiungere un valore medio di $1,25 \pm 1,26$ nell'ultima valutazione.

La differenza degli score nella sottopopolazione A rispetto a T0 assume un valore a T1 tale da ottenere un t-student di -0,526, che risulta essere inferiore al tabulato ($\pm 1,782$). Il valore a T2 ha un t-student di 0,250 inferiore al tabulato ($\pm 1,812$). Il t-student a T3 è pari a 1,626 inferiore al tabulato ($\pm 1,833$). L'inferiorità dei valori ottenuti nell'analisi della sottopopolazione B rispetto ai tabulati rende tali differenze non statisticamente significative per $p < 0,05$.

Nella sottopopolazione del braccio B alla valutazione iniziale la media dell'indice BSA risulta pari a $2,64 \pm 2,62$. Analogamente al campione generale si registra una diminuzione del valore sia a T1 che a T2 in cui si rilevano rispettivamente i valori medi di $2,81 \pm 3,50$ e $1,20 \pm 1,64$. Contrariamente alla sottopopolazione presa in esame in precedenza e al campione generale, al T3 si ha un aumento del valore medio che risulta di $2,00 \pm 1,58$.

Le variazioni nella sottopopolazione B a T1 e T3 rispetto a T0 non risultano essere statisticamente significative. La variazione constatata tra T0 e T2, invece, ha un t-

student pari a 2,349; tale valore risulta essere maggiore del valore tabulato di $\pm 1,812$ e perciò tale differenza è significativa per $p < 0,05$.

Dal confronto delle medie dei valori delle due sottopopolazioni ai tempi di osservazione si rileva che la differenza riscontrata non è statisticamente significativa. Nello specifico a T1 il t-student assume valore di 0,497, inferiore al tabulato di $\pm 1,812$; a T2 assume valore di 0,920, inferiore al tabulato di $\pm 1,860$; infine a T3 assume valore di -0,792, inferiore al tabulato di $\pm 1,895$.

Tabella 14 Variazioni della media \pm SD dell'indice BSA

	Campione generale	Braccio A	Braccio B
T0	3,21 \pm 1,89	2,71 \pm 1,70	3,71 \pm 2,06
T1	3,00 \pm 2,61	3,36 \pm 2,75	2,64 \pm 2,62
T2	1,80 \pm 2,04	2,40 \pm 2,41	1,20 \pm 1,64
T3	1,67 \pm 1,41	1,25 \pm 1,26.	2,00 \pm 1,58

VARIAZIONE DELLA MEDIA DELL'INDICE BSA

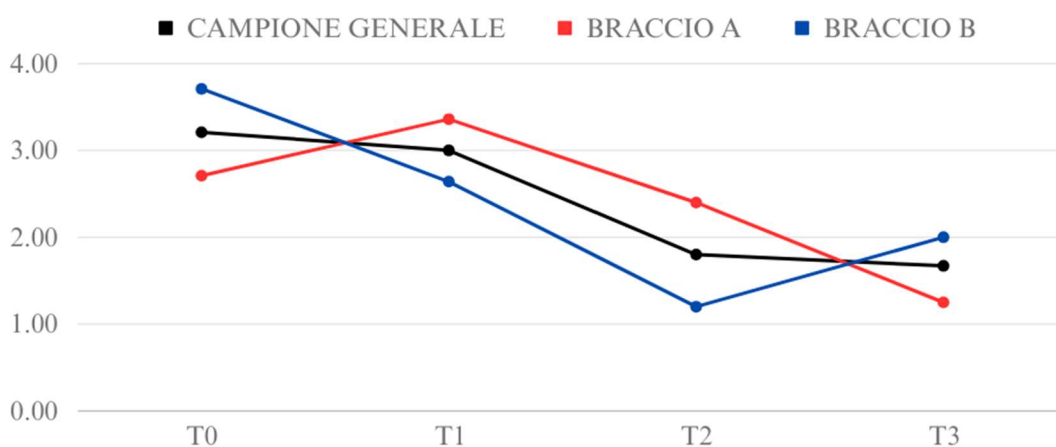


Grafico 2 Variazioni della media dell'indice BSA

4.2.3. IGA

Il valore IGA, riportato nella tabella 15 e nel grafico 3, nella popolazione generale a T0 ha una media di $1,07 \pm 0,26$; tale valore rimane stabile anche a T1 in cui è $1,00 \pm 0,55$; a T2 la media diminuisce a $0,60 \pm 0,51$ fino a raggiungere $0,67 \pm 0,47$ al T3.

La variazione dello score a T1 rispetto a T0 non è statisticamente significativa, in quanto possiede un t-student di 0,434 inferiore al valore tabulato ($\pm 1,706$). Risultano essere statisticamente significative le variazioni a T2 e T3 rispetto a T0; rispettivamente sono caratterizzate da un t-student di 2,644 e 2,232 entrambi inferiori ai rispettivi valori tabulati di $\pm 1,717$ e $\pm 1,721$.

Il valore IGA nella popolazione randomizzata nel braccio A ha una media di $1,00 \pm 0,00$ a T0; il valore rimane stabile anche a T1 in cui è $1,00 \pm 0,58$; diminuisce a T2 a $0,80 \pm 0,45$ fino a raggiungere $0,75 \pm 0,50$ al T3.

La variazione di tali valori rispetto al T0 non risulta essere statisticamente significativa in nessuno dei tre tempi di controllo nella sottopopolazione A, in quanto assume un valore t-student sempre inferiore del valore tabulato.

Il valore IGA nella popolazione randomizzata nel braccio B a T0 ha una media di $1,14 \pm 0,38$; il valore rimane stabile anche a T1 in cui è $1,00 \pm 0,5$; a T2 la media diminuisce a $0,40 \pm 0,55$ fino a raggiungere $0,60 \pm 0,58$ al T3.

La differenza delle medie a T1 e T3 rispetto a T0 hanno rispettivamente un valore t-student di 0,548 e 1,914; entrambi risultano inferiori ai valori tabulati di $\pm 1,782$ e $\pm 1,812$, quindi tali differenze non sono significative. La riduzione a T2 rispetto a T0 mostra invece un t-student di 2,619; valore maggiore del tabulato di $\pm 1,812$, quindi tale differenza è significativa per $p < 0,05$.

Dal confronto delle medie dei valori delle due sottopopolazioni ai differenti tempi di osservazione si rileva che la differenza riscontrata non è statisticamente significativa.

Tabella 15 Variazioni della media \pm SD dell'indice IGA

	Campione generale	Braccio A	Braccio B
T0	$1,07 \pm 0,26$	$1,00 \pm 0,00$	$1,14 \pm 0,38$
T1	$1,00 \pm 0,55$	$1,00 \pm 0,58$	$1,00 \pm 0,58$
T2	$0,60 \pm 0,51$	$0,80 \pm 0,45$	$0,40 \pm 0,55$
T3	$0,67 \pm 0,47$	$0,75 \pm 0,50$	$0,60 \pm 0,58$

VARIAZIONE DELLA MEDIA DELL'INDICE IGA

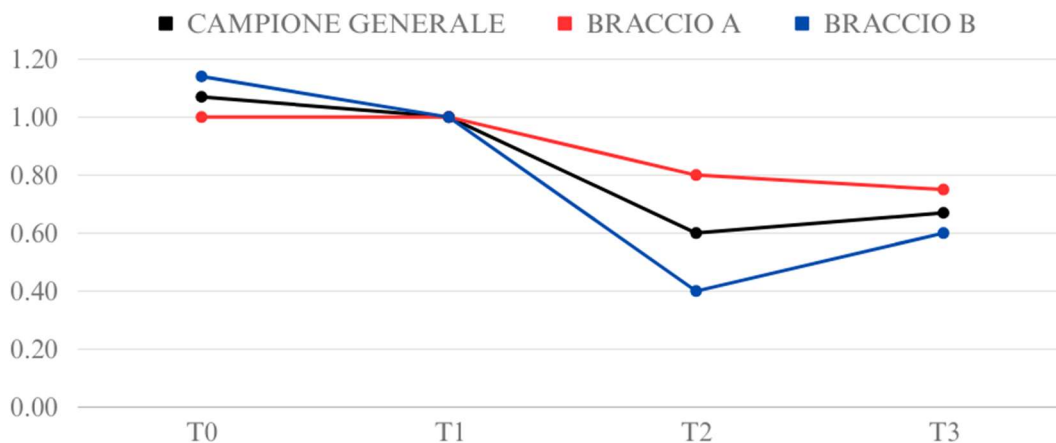


Grafico 3 Variazioni della media dell'indice IGA

4.2.3. DLQI

Nella popolazione generale DLQI a T0 ha una media \pm SD di $2,86 \pm 3,53$, che aumenta a $3,07 \pm 4,51$ a T1. Successivamente si ha una diminuzione al T2 con media pari a $1,44 \pm 2,01$; questa tendenza continua fino a riscontrare un valore medio di $1,89 \pm 3,92$ al T3. Tali valori sono riportati nella tabella 16 e nel grafico 4.

Le variazioni registrate ai controlli rispetto a T0 non risultano essere statisticamente significative.

Nella popolazione sottopopolazione del braccio A DLQI ha un andamento sovrapponibile a quello della popolazione generale. A T0 ha una media di $1,87 \pm 2,41$, che aumenta a $2,71 \pm 3,35$ a T1. Il valore inizia a diminuire progressivamente; a T2 risulta avere media $1,60 \pm 2,05$ mentre a T3 $0,75 \pm 1,30$.

Analogamente a quanto accade nella popolazione generale, anche le differenze rilevate nella sottopopolazione A non sono statisticamente significative, in quanto i rispettivi valori t-student calcolati sono inferiori rispetto a quelli tabulati.

L'andamento dell'indice DLQI è differente nella sottopopolazione arruolata nel braccio B ed è sovrapponibile all'andamento degli indici PASI e BSA. A T0 ha una

media di $3,86 \pm 4,33$, in diminuzione a $3,43 \pm 5,71$ al T1 e a $1,00 \pm 1,73$ al T2. Si registra successivamente un aumento del valore a $2,80 \pm 5,21$ al T3.

Analogamente a quanto accade nella popolazione generale e nella precedente sottopopolazione anche nel braccio B si registrano delle differenze dei valori non statisticamente significative, in quanto i rispettivi valori t-student calcolati sono inferiori rispetto a quelli tabulati.

Dal confronto delle medie dei valori delle due sottopopolazioni ai differenti tempi di osservazione si rileva che la differenza riscontrata non è statisticamente significativa.

Tabella 16 Variazioni della media \pm SD dell'indice DLQI

	Campione generale	Braccio A	Braccio B
T0	2,86 \pm 3,53	1,87 \pm 2,41	3,86 \pm 4,33
T1	3,07 \pm 4,51	2,71 \pm 3,35	3,43 \pm 5,71
T2	1,44 \pm 2,01	1,60 \pm 2,05	1,00 \pm 1,73
T3	1,89 \pm 3,95	0,75 \pm 1,30	2,80 \pm 5,21

VARIAZIONE DELLA MEDIA DELL'INDICE DLQI

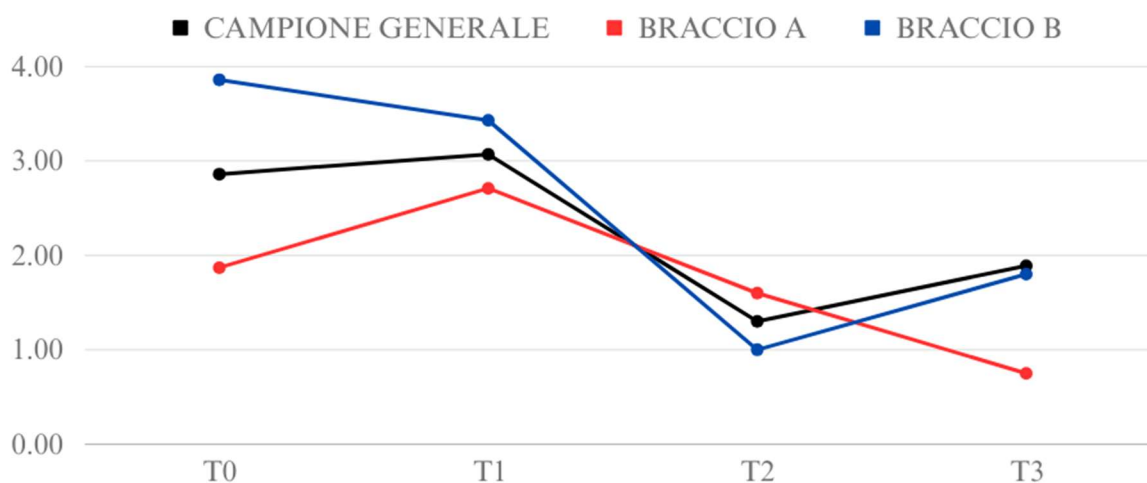


Grafico 4 Variazioni della media dell'indice DLQI

4.2.4. VAS prurito

La VAS prurito è il secondo parametro soggettivo preso in esame come criterio di valutazione ed è stato riassunto nella tabella 17 e nel grafico 4 dell'efficacia del trattamento. In particolare, nella popolazione generale il valore medio di VAS prurito è soggetto a un iniziale decremento con valori pari a $3,21 \pm 2,63$ a T0, a $3,14 \pm 3,52$ a T1, a $2,2 \pm 3,37$ a T2 per terminare con un lieve aumento fino al valore di $2,33 \pm 3,43$ al T3.

Le variazioni registrate ai controlli rispetto a T0 non risultano essere statisticamente significative, in quanto i rispettivi valori t-student calcolati sono inferiori rispetto a quelli tabulati.

Considerando la sottopopolazione A, l'andamento risulta essere diverso rispetto alla popolazione generale. Il valore medio di VAS prurito è $3,14 \pm 3,24$ a T0, aumenta a $4,00 \pm 4,28$ a T1, per poi iniziare una progressiva riduzione fino ai valori di $2,60 \pm 4,36$ a T2 e $2,25 \pm 4,50$ al T3.

Analogamente a quanto accade nella popolazione generale, anche le differenze rilevate nella sottopopolazione A non sono statisticamente significative, in quanto i rispettivi valori t-student calcolati sono inferiori rispetto a quelli tabulati.

Nel braccio B l'andamento valore medio di VAS prurito è differente rispetto al campione generale e alla sottopopolazione presa in analisi in precedenza ma risulta avere lo stesso andamento precedentemente analizzato per gli indici PASI e DLQI della medesima sottopopolazione. In particolare, il valore medio è pari a $3,29 \pm 2,13$ al T0, con andamento decrescente a $2,29 \pm 2,63$ al T1, a $1,80 \pm 3,03$ al T2 per terminare con lieve aumento a $2,40 \pm 3,36$ al T3.

Analogamente alle popolazioni precedenti, le variazioni dello score in esame ai vari controlli rispetto al T0 non risultano essere statisticamente significativi in quanto i rispettivi valori t-student calcolati sono inferiori rispetto a quelli tabulati.

Dal confronto delle medie dei valori delle due sottopopolazioni ai differenti tempi di osservazione si rileva che anche la differenza riscontrata non è statisticamente significativa.

Tabella 17 Variazioni della media \pm SD dell'indice VAS prurito

	Campione generale	Braccio A	Braccio B
T0	3,21 \pm 2,63	3,14 \pm 3,24	3,29 \pm 2,13
T1	3,14 \pm 3,52	4,00 \pm 4,28	2,29 \pm 2,63
T2	2,20 \pm 3,37	2,60 \pm 4,36	1,80 \pm 3,03
T3	2,33 \pm 3,43	2,25 \pm 4,50	2,40 \pm 3,36

VARIAZIONE DELLA MEDIA DELL'INDICE VAS

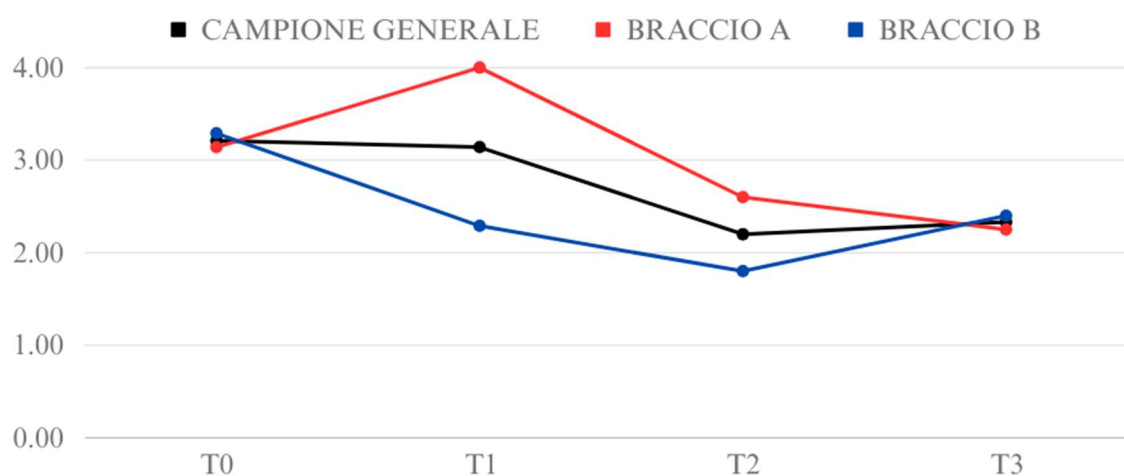


Grafico 5 Variazioni della media dell'indice VAS prurito

Sono stati analizzati tutti gli score per singolo paziente arruolato, ottenendo quattro valutazioni, a tempi differenti, sintetizzate nella tabella 18.

Tabella 18 Score di valutazione del campione generale

	T0	T1	T2	T3
PASI	2,95 \pm 1,54	3,24 \pm 3,15	2,00 \pm 2,35	2,00 \pm 1,87
BSA	3,21 \pm 1,89	3,00 \pm 2,61	1,80 \pm 2,04	1,67 \pm 1,41
IGA	1,07 \pm 0,26	1,00 \pm 0,55	0,60 \pm 0,51	0,67 \pm 0,47
DLQI	2,86 \pm 3,53	3,07 \pm 4,51	1,44 \pm 2,01	1,89 \pm 3,95
VAS prurito	3,21 \pm 2,63	3,14 \pm 3,52	2,20 \pm 3,37	2,33 \pm 3,43

Il valore PASI alla valutazione finale risulta aumentato in un solo paziente, invariato in 4 e diminuito in 4. La media a T3 è pari a 2,00 \pm 1,87, in diminuzione rispetto a quella a T0 pari a 2,95 \pm 1,54. Il punteggio BSA ha andamento analogo al precedente punteggio. In particolare, risulta diminuito in tutti i pazienti a T3, ad eccezione di 2

soggetti in cui è invariato rispetto alla prima valutazione clinica. Lo score IGA, contrariamente ai precedenti, risulta diminuito solo in 3 pazienti. La restante parte del campione in studio ha uno score invariato, probabilmente in considerazione del grado lieve di patologia iniziale. Per quanto riguarda i punteggi di valutazione soggettiva DLQI e VAS prurito entrambi seguono i trend di PASI e BSA. In particolar modo il DLQI di 8 pazienti è diminuito alla valutazione finale, un solo paziente ha DLQI invariato e un solo lo ha aumentato. Per quanto riguarda VAS, invece, risulta diminuito in 7 pazienti e aumentato in 2.

Gli score dei punteggi di valutazione della sottopopolazione del braccio A sono riassunti nella tabella 19.

Tabella 19 Score di valutazione della sottopopolazione A

	T0	T1	T2	T3
PASI	2,64 ± 1,54	3,66 ± 2,98	3,00 ± 2,91	2,25 ± 2,63
BSA	2,71 ± 1,70	3,36 ± 2,75	2,40 ± 2,41	1,25 ± 1,26
IGA	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,58	0,80 ± 0,40	0,75 ± 0,50
DLQI	1,87 ± 2,41	2,71 ± 3,35	1,60 ± 2,05	0,75 ± 1,30
VAS prurito	3,14 ± 3,24	4,00 ± 4,48	2,60 ± 4,36	2,25 ± 4,50

I dati analizzati riguardanti la sottopopolazione A evidenziano come il valore di PASI alla valutazione finale risulta aumentato in un paziente, invariato in 2 e diminuito in 1 rispetto alla prima valutazione clinica. Il punteggio BSA mostra anch'esso un andamento in diminuzione, con un valore a T3 ridotto rispetto a T0 in tutti i pazienti. Lo score IGA, contrariamente ai precedenti, risulta invariato in 3 pazienti su 4 giunti alla valutazione finale. Per quanto riguarda il punteggio di valutazione soggettiva DLQI, esso risulta diminuito in tutti i pazienti alla valutazione finale; in particolare 3 pazienti su 4 presentano un valore a T3 pari a 0 come in assenza di malattia. Lo score VAS prurito è ridotto in tutti i pazienti, ad eccezione di uno; nei 3 pazienti in cui si ha diminuzione dello score il valore finale risulta pari a 0, analogo ad assenza di malattia.

Gli score dei punteggi di valutazione della sottopopolazione del braccio B sono riassunti nella tabella 20.

Tabella 20 Score di valutazione della sottopopolazione B

	T0	T1	T2	T3
PASI	3,26 ± 1,64	2,81 ± 3,50	1,00 ± 1,22	1,80 ± 1,30
BSA	3,71 ± 2,06	2,64 ± 2,62	1,20 ± 1,64	2,00 ± 1,58
IGA	1,14 ± 0,38	1,00 ± 0,58	0,40 ± 0,55	0,60 ± 0,58
DLQI	3,86 ± 4,33	3,43 ± 5,71	1,00 ± 1,73	2,80 ± 5,21
VAS prurito	3,29 ± 2,13	2,29 ± 2,63	1,80 ± 3,03	2,40 ± 3,36

L'analisi dei valori degli score della sottopopolazione B ha evidenziato che lo score PASI alla valutazione finale risulta aumentato in un paziente, diminuito in 2 pazienti e aumentato in 3. Il punteggio BSA e IGA risultano entrambi invariati in 3 pazienti e diminuiti in 2. Per quanto riguarda il punteggio di valutazione soggettiva DLQI, esso risulta diminuito in 2 pazienti alla valutazione finale, invariato in 2 ed aumentato in 1; in particolare due dei pazienti in cui si ha una diminuzione e il paziente con valore invariato presentano un valore a T3 pari a 0 come in assenza di malattia. Lo score VAS prurito è ridotto in 4 pazienti, ad eccezione di uno in cui risulta aumentato; in 3 di 4 pazienti in cui si ha diminuzione dello score il valore finale risulta pari a 0, analogo ad assenza di malattia.

Durante la visita di arruolamento e le successive di controllo è stata acquisita una documentazione fotografica di ogni paziente.

Nella figura 12 sono riportate le lesioni del gomito destro di un paziente randomizzato nel braccio A rispettivamente a T0, T1 e T2. Nella foto a T0 si nota una lesione a chiazza eritematosa ben definita e desquamante localizzata sulla superficie estensoria; al T1 la lesione è meno eritematosa e con diminuzione della desquamazione. Al controllo T2 la componente eritematosa appare ulteriormente ridotta, mentre la desquamativa è assente.

Un decorso di malattia analogo si presenza sempre nello stesso paziente nella seconda e ultima localizzazione di malattia, ossia superficie estensoria del gomito sinistro, come rappresentato nella figura 13. La componente desquamativa della lesione

psoriasica presente a T0 tende a diminuire progressivamente, mentre la componente eritematosa rimane presente, aumenta al T1 rispetto al T0 per poi diminuire al T2.



Figura 12 Confronto a T0, T1 e T2 tra la lesione del gomito destro di un paziente della sottopopolazione A



Figura 13 Confronto a T0, T1 e T2 tra la lesione del gomito sinistro di un paziente della sottopopolazione A

Nella figura 14 sono riportate le lesioni del gomito destro di un paziente randomizzato nel braccio B rispettivamente a T0, T1 e T3. Nella foto a T0 si nota un'area eritematosa al cui interno si notano zone desquamate e alcune croste dovute probabilmente a traumatismo; al T1 la lesione non è visibile. Al controllo T3 la componente eritematosa nuovamente presente, mentre la desquamativa è assente.

Lo stesso paziente presenta anche lesioni sul dorso, raffigurate al tempo T0, T1 e T3 nella figura 15. Tali lesioni si presentano al T0 come numerose, ovoidali, subcentimetriche e desquamative. Al controllo T1 si nota una netta diminuzione della numerosità delle lesioni, che progredisce fino al T3 quando sono del tutto assenti.

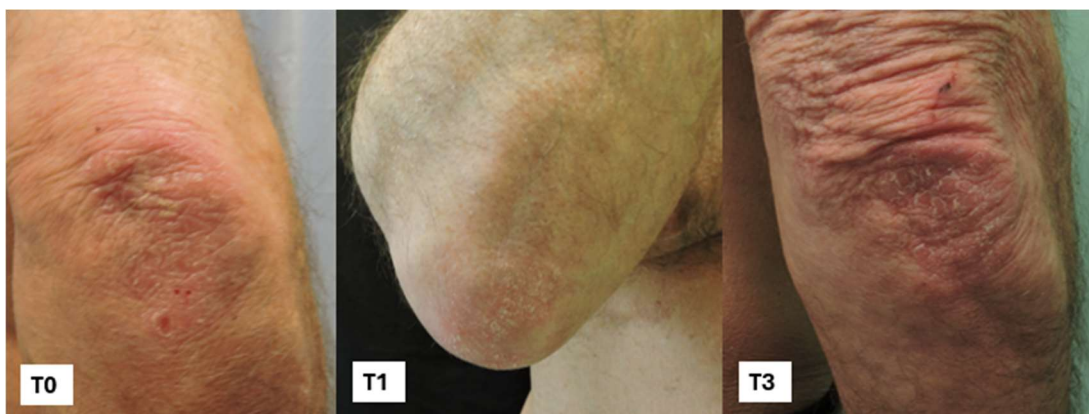


Figura 14 Confronto a T0, T1 e T3 tra la lesione del gomito destro di un paziente della sottopopolazione B.



Figura 15 Confronto a T0, T1 e T3 tra le lesioni del dorso di un paziente della sottopopolazione B.

5. DISCUSSIONE

La psoriasi è una dermatosi infiammatoria cronica caratterizzata da manifestazioni cliniche, che possono modificare la qualità di vita e la salute generale dei pazienti, anche quando la malattia si manifesta in forma lieve. Recenti studi hanno confermato che i pazienti affetti da psoriasi risultano essere caratterizzati da un'alterazione sia del microbiota intestinale che del microbiota cutaneo, condizione dovuta non solo a comportamenti alimentari e abitudini di vita errati, ma anche a numerose comorbidità, tra cui malattie infiammatorie croniche intestinali, steatosi epatica, diabete mellito, obesità e malattia metabolica, che caratterizzano il paziente psoriasico (38) (72) (73). Come noto in letteratura, esiste un collegamento, sia diretto che indiretto tra la cute e l'intestino denominato asse cute-intestino e proprio negli ultimi anni diversi autori hanno segnalato e descritto la relazione tra il microbiota intestinale e la psoriasi (84) (87). Ad oggi non è noto se la disbiosi intestinale nei pazienti con psoriasi abbia un ruolo patogenetico o se è solamente risultato di un'inflammatione sistemica indotta dalla malattia di base (91) (92) (93).

In considerazione dell'importante ruolo svolto dal microbioma nella patogenesi della psoriasi, sono stati condotti numerosi studi per determinare se una terapia con probiotici in grado di modificare il microbioma possa essere efficace nel trattamento di tale patologia (95) (97) (98).

Uno studio randomizzato, in doppio-cieco con gruppo di controllo trattato con l'utilizzo di placebo ha dimostrato che l'integrazione con *Bifidobacterium longum* CECT 7347, *Bifidobacterium lactis* CECT 8145 e *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8145 per 12 settimane ha portato a una riduzione significativa del punteggio PASI nella popolazione oggetto di studio (104).

Sono presenti in letteratura anche alcuni studi condotti su modelli murini, in cui l'inflammatione cutanea simile alla psoriasi è stata indotta dall'applicazione topica di imiquimod. È stato riscontrato che la somministrazione di *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 per sette giorni, provoca una riduzione delle lesioni eritematose desquamative, diminuisce i livelli di TNF- α , IL-6, IL-23, IL-17A/F e IL-22 nella cute e riduce il numero di cellule T CD4⁺ a livello splenico (105). La somministrazione di diversi ceppi di probiotici, quali *Bifidobacterium adolescentis* CCFM667,

Bifidobacterium breve CCFM1078, *Lacticaseibacillus paracasei* CCFM1074 e *Limosilactobacillus reuteri* CCFM1132 migliora le caratteristiche patologiche simili a quelle della psoriasi e sopprime il rilascio di citochine infiammatorie. Al contrario, *Bifidobacterium animalis* CCFM1148, *Lacticaseibacillus paracasei* CCFM1147 e *Limosilactobacillus reuteri* CCFM1040 non hanno alleviato le caratteristiche patologiche né ridotto i livelli di citochine infiammatorie (3). L'unico studio riguardante un'applicazione topica di probiotici riguarda l'applicazione di un estratto etanolico (SEL001) isolato da *Lactobacillus sakei proBio-65*; ha dimostrato una significativa riduzione dei segni d'infiammazione cutanea dovuta a imiquimod, nonché una diminuzione dei livelli di IL-19, IL-17A e IL-23 (102).

Gli studi finora pubblicati hanno dimostrato che i probiotici, somministrati sia per via sistemica che per via topica possono avere un'influenza positiva sul decorso delle patologie cutanee. Nonostante il continuo aumento di studi promettenti sull'efficacia dell'integrazione probiotica, i dati finora pubblicati in letteratura devono essere integrati con ulteriori studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine nel trattamento di pazienti con malattie dermatologiche e in particolare affetti da psoriasi, anche di grado lieve(106).

Lo studio esposto in questa tesi si inserisce all'interno di questa gamma di sperimentazioni riguardanti l'efficacia di una supplementazione probiotica. Il progetto descritto rappresenta la parte iniziale di uno studio in doppio cieco ancora in corso d'opera, per il quale non è ancora stata raggiunta la numerosità statistica definitiva individuata dal protocollo di studio. Una volta raggiunta quest'ultima sarà possibile condurre un'analisi più approfondita delle due diverse sottopopolazioni e affermare quale di esse abbia ottenuto il miglioramento più significativo della patologia, andando così a determinare l'eventuale maggiore efficacia dell'utilizzo di una formulazione probiotica per via sistemica nei pazienti in trattamento con probiotico per via topica.

Nonostante la suddivisione in sottopopolazioni sia stata effettuata attraverso una randomizzazione casuale, i due gruppi non risultano avere differenze statisticamente significative per quanto riguarda le caratteristiche prese in considerazione. Il campione arruolato nello studio è contraddistinto da una variabilità di genere, con

preponderanza maschile omogeneamente distribuita tra le sottopopolazioni. La prevalenza maschile è in contrasto con l'epidemiologia della patologia, che risulta più frequente nella popolazione femminile secondo letteratura (107).

L'età dei pazienti arruolati nello studio varia tra i 25 e 75, con una durata di malattia variabile tra 1 e 47 anni; sebbene il range di anni sia molto ampio la randomizzazione ha fatto sì che fossero separati nelle due sottopopolazioni senza differenza statistica. Le mediane dell'età dei pazienti sono rispettivamente di 59; 64 e 54 anni nella popolazione generale, nel braccio A e nel braccio B. Tali dati sono sovrapponibili all'epidemiologia della patologia, secondo la quale la psoriasi a un picco di incidenza tra i 50 e i 55 anni (108).

La maggioranza dei pazienti inoltre ha familiarità per malattia psoriasica, mentre nessuno di essi ha familiarità per patologie IBD o malattie neurologiche. Studi di popolazione e familiari supportano l'esistenza di una predisposizione genetica alla psoriasi, con incidenze più elevate di psoriasi nei parenti di pazienti affetti rispetto alla popolazione generale; la familiarità positiva per psoriasi in pazienti affetti risulta essere tra l'8,4% e il 31% (109) (110). Tale caratteristica risulta essere presente anche nel campione preso in considerazione, ma con una frequenza più elevata (57% nella popolazione generale, 43% nel braccio A e 71% nel braccio B). Dal punto di vista genetico, inoltre, è stato evidenziato un aumento significativo dell'insorgenza della psoriasi in pazienti con familiarità per malattia di Crohn; (111) ma tale risultato è in contrasto con le caratteristiche anamnestiche del campione inserito in questo studio all'interno del quale nessun paziente risulta avere tale familiarità. Va però notato che le concomitanti malattie infiammatorie croniche intestinali rappresentavano un criterio di esclusione per lo studio.

Per quanto riguarda lo stile di vita, la maggior parte della popolazione del campione è sovrappeso (64% della popolazione totale, 71% del braccio A e 57% del braccio B), seppur la mediana indichi un grado lieve di sovrappeso sia nella popolazione generale che le due sottopopolazioni. Tale caratteristica risulta essere coerente con la letteratura, in quanto pazienti con psoriasi hanno una prevalenza del 39% di sovrappeso e del 37% di obesità, dimostrando una forte predisposizione dei pazienti psoriasici a una massa corporea anormale (112).

Le abitudini voluttuarie come quella tabagica e quella del consumo di alcol sono presenti in parte di tali pazienti, nonostante esse siano fortemente sconsigliate. La frequenza del fumo di sigaretta del campione, sia nel braccio A che nel braccio B, è del 29%, tale frequenza è inferiore a quella media riportata in letteratura, pari al 41%; al contrario, il consumo di alcolici risulta avere frequenza del 71% nella popolazione generale arruolata in questo studio, del 86% nel braccio A e del 57% nel braccio B contro il 25% riportato in letteratura (113).

Le abitudini alimentari del campione sono molto uniformi; infatti, un solo paziente (7%) è vegetariano mentre tutti gli altri sono onnivori. Un solo paziente (7%) ha, inoltre, intolleranze alimentari. La stragrande maggioranza dei pazienti (86%) afferma di avere alvo e diuresi regolare; sono solo due pazienti (14%) non rispettano questa caratteristica ed entrambi sono stati randomizzati casualmente nel braccio B, ma, nonostante ciò, la differenza tra i due bracci dello studio non risulta essere statisticamente significativa anche per questa caratteristica. Non sono presenti in letteratura studi che analizzino le abitudini alimentari e la regolarità di alvo e diuresi dei pazienti affetti da psoriasi.

I soggetti reclutati per lo studio hanno una psoriasi di grado lieve con lesioni che affliggono zone sensibili in meno della metà dei pazienti (47%); la randomizzazione casuale ha posto la maggioranza dei pazienti con localizzazione della malattia in zone sensibili all'interno del braccio B, nonostante ciò, la differenza tra i due bracci di trattamento risulta non essere statisticamente significativa. In letteratura tali localizzazioni sono presenti nel 45–56% dei pazienti (114), analogamente al nostro campione in studio (47%) e alla sottopopolazione B (57%), mentre nella sottopopolazione A tale frequenza risulta essere leggermente ridotta (29%).

Per quanto riguarda le complicanze da psoriasi, risultano essere scarsamente presenti le tante comorbidità associate alla malattia, ma i pazienti del campione generale non sono esenti da altre patologie. La metà dei pazienti presenta altre patologie, tra cui la più diffusa è l'ipertensione arteriosa; la randomizzazione casuale ha posto la maggior parte dei pazienti affetti da altre patologie all'interno del braccio A, ma tale differenza non risulta essere statisticamente significativa.

L'artrite psoriasica è la comorbidità più conosciuta della psoriasi con una prevalenza

variabile tra il 6 e il 42% nei pazienti psoriasici (115); nonostante la prevalenza di tale patologia tra i pazienti psoriasici, nessuno di quelli inclusi nel nostro studio risulta esserne affetto, probabilmente in quanto prevalentemente affetti da forme lievi della patologia.

Numerose pubblicazioni presenti in letteratura hanno dimostrato che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è aumentata in pazienti con psoriasi rispetto alla popolazione generale (116), in percentuale variabile tra il 39% e il 59% (117) (118), con una gravità e una frequenza direttamente proporzionale all'indice PASI e alla severità della malattia (116). Tale prevalenza è simile a quella rilevata tra i pazienti arruolati in questo studio sia per quanto riguarda il campione complessivo (36%), che la sottopopolazione A (43%) e sottopopolazione B (29%); la differente incidenza potrebbe essere in questo caso correlata al grado lieve di psoriasi dei pazienti arruolati in questo studio. Un'ulteriore comorbidità della psoriasi è la dislipidemia, presente nel nostro campione generale con una frequenza di 21%, nella sottopopolazione A e nella sottopopolazione B (in entrambe 14%). È stata rilevata una maggiore frequenza di dislipidemia tra i pazienti psoriasici (119) con una prevalenza variabile tra il 34% e 63% (120); tale frequenza risulta essere maggiore rispetto alla popolazione in studio.

Essendo affetti da altre patologie la maggior parte del campione (57%) assume giornalmente una terapia, in particolare tra i farmaci più utilizzati vi sono antipertensivi, beta-bloccanti, statine e PPI. Analogamente alla randomizzazione per le comorbidità, la maggior parte dei pazienti in terapia cronica domiciliare sono stati randomizzati nel braccio A, ma tale differenza non risulta essere statisticamente significativa.

Per quanto riguarda la terapia della patologia psoriasica attualmente 10 (71%) pazienti eseguono trattamenti topici idratanti, mentre i restanti 4 (29%) non effettuano nessun trattamento né topico né sistemico. Nonostante attualmente la maggior parte dei pazienti non effettui nessuna terapia continuativa per il trattamento della psoriasi, 9 (64%) ne hanno fatto uso in passato, sempre utilizzando farmaci topici e nessuno di loro ha mai effettuato terapia sistemica. Tale terapia è coerente con quella riportata in letteratura per i pazienti con psoriasi lieve; le opzioni di trattamento includono corticosteroidi topici, analoghi della vitamina D, inibitori della calcneurina, cheratolitici e fototerapia mirata (121). Non sono attualmente disponibili

pubblicazioni che analizzino la frequenza con cui queste terapie vengono somministrate nei pazienti con psoriasi di grado lieve.

Sulla base di tutti e cinque gli score utilizzati per la valutazione della gravità della psoriasi, sia di tipo oggettivo (PASI, BSA, IGA), che di tipo soggettivo (DLQI, VAS prurito) si può osservare come, per ognuno di essi, la maggior parte dei pazienti, sia prendendo in considerazione il campione totale sia considerando le sottopopolazioni stratificate per braccio di trattamento abbiano avuto un miglioramento, ovvero una riduzione dei valori degli score della patologia di base dopo tre mesi. Tali dati, per quanto preliminari, suggerirebbero un'efficacia per lo meno della formulazione ad uso topico, fornita ai pazienti arruolati in entrambi i bracci dello studio.

L'utilizzo di probiotici a livello topico per il trattamento della psoriasi è, ad oggi, oggetto di sperimentazione. Lo studio di Rather I.A. et al. ha dimostrato l'effetto protettivo dell'estratto di etanolo (SEL001) isolato dal ceppo probiotico *Lactobacillus sakei proBio-65* sull'infiammazione cutanea indotta dall'imiquimod (IMQ) in un modello murino simile alla psoriasi. I cambiamenti istopatologici correlati alla psoriasi indotta dall'IMQ nei tessuti dell'orecchio e della cute del dorso dei campioni murini sono stati significativamente inibiti dal trattamento con un farmaco standard, il clobetasolo, e dal SEL001. I gruppi trattati con clobetasolo e SEL001 hanno registrato un livello inferiore di espressione genica di IL-19, IL-17A e IL-23 rispetto ai gruppi trattati con IMQ e IMQ più vaselina. Questi risultati dimostrano che SEL001 potrebbe essere un nuovo trattamento per la psoriasi e un'alternativa ad altri farmaci che comportano una serie di effetti collaterali cutanei (100).

I risultati dello studio esaminato in questa tesi, sebbene preliminari, mostrano come la totalità dei pazienti giunti alla valutazione finale T3 abbiano un miglioramento del grado di malattia in seguito all'applicazione della formulazione topica. Confrontando l'indice PASI a T0 e a T3, esso risulta essere stabile o diminuito in tutti i pazienti, ad eccezione di uno. In particolare, nella sottopopolazione A, dei quattro pazienti giunti a termine nello studio l'indice PASI è aumentato in un paziente, invariato in due e diminuito in uno rispetto alla prima valutazione clinica. Nella sottopopolazione B, invece, risulta diminuito in 2 pazienti e invariato in 3. La diminuzione dello score risulta essere statisticamente significativa tra T0 e T3 nella popolazione generale e tra

T0 e T2 nella sottopopolazione B. Anche negli studi randomizzati in doppio cieco con supplementazione probiotica presenti in letteratura, il confronto tra la popolazione generale, la sottopopolazione trattata con probiotici e il gruppo di controllo sono state determinate delle riduzioni statisticamente significative di tale score (104) (122) (123). In particolare, nello studio condotto da Akbarzadeh A. et al., la popolazione arruolata nel gruppo di controllo trattava la patologia con idrocortisone e placebo, mentre nel gruppo in trattamento con Lactocare (contenente *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophiles* e il prebiotico *fructooligosaccharide*), il probiotico è stato somministrato per via orale associato a idrocortisone. Nessuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento e placebo in termini di punteggio PASI è stata rilevata al basale e alle settimane 4 e 8 post-trattamento; tuttavia, nel gruppo di trattamento è stata osservata una diminuzione significativa del punteggio PASI rispetto al gruppo di controllo alla settimana 12 post-trattamento (122).

Nel nostro studio, il punteggio BSA ha andamento analogo al precedente. In particolare, risulta diminuito in tutti i pazienti a T3, ad eccezione di 2 soggetti, randomizzati nella sottopopolazione B, in cui è invariato rispetto alla prima valutazione clinica. Tale variazione risulta essere statisticamente significativa tra T0-T2 e T0-T3 nella popolazione generale e tra T0-T2 nella sottopopolazione B. La stessa significatività statistica si riscontra nell'andamento dello score IGA. Alla valutazione finale esso risulta essere diminuito in solo 3 dei 9 pazienti, uno randomizzato nel braccio A e due nel braccio B. Risulta, quindi, essere statisticamente significativa tra T0-T2 e T0-T3 nella popolazione generale e tra T0-T2 nella sottopopolazione B. Non essendo, ad oggi, disponibili studi sulla terapia probiotica nel trattamento psoriasico che abbiano gli indici BSA e IGA come criterio di stadiazione della malattia, non è possibile effettuare delle comparazioni.

Il DLQI di 8 pazienti è diminuito alla valutazione finale, in un solo paziente risulta invariato e un solo lo ha aumentato al T3 rispetto a T0. Nella sottopopolazione A risulta diminuito in tutti i pazienti; in particolare 3 pazienti su 4 presentano un valore a T3 pari a 0 come in assenza di malattia. Nella sottopopolazione B è diminuito in 2 pazienti, invariato in 2 ed aumentato in 1; in particolare due dei pazienti in cui si ha

una diminuzione e il paziente con valore invariato presentano un valore a T3 pari a 0 come in assenza di malattia. Analogamente agli indici precedenti si nota una tendenza verso la diminuzione, non sufficiente per essere statisticamente significativa. La riduzione dello score, essendo indice soggettivo, evidenzia come alcuni pazienti sembrano avere un'ottima compliance alla terapia.

Analogamente all'andamento dello score PASI anche lo score DLQI analizzato nello studio di Akbarzadeh A. et al, che a differenza di quello preso in esame in questa tesi affiancava alla somministrazione probiotica sistemica un topico cortisonico e non probiotico, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento e placebo in termini di punteggio DLQI al basale e alle settimane 4 e 8 post-trattamento; l'unica diminuzione significativa del punteggio rispetto al gruppo di controllo alla settimana 12 post-trattamento (122).

Per quanto riguarda la VAS, invece, essa risulta diminuita in 7 pazienti e aumentata in 2. Nella sottopopolazione A è ridotta in tutti i pazienti, ad eccezione di uno; nei tre pazienti in cui si ha diminuzione dello score il valore finale risulta pari a 0, analogo ad assenza di malattia. Nella sottopopolazione B è ridotta in 4 pazienti, ad eccezione di uno in cui risulta aumentato; in 3 di 4 pazienti in cui si ha diminuzione dello score il valore finale risulta pari a 0, analogo ad assenza di malattia. Pur non essendo statisticamente significativi tali risultati sono indice di parziale risoluzione del quadro. L'aumento della VAS e quindi del prurito accusato da alcuni pazienti potrebbe essere dovuto all'azione topica del probiotico che può causare infiammazione locale necessaria per la risoluzione della disbiosi. I riferimenti in letteratura sono analoghi alle nostre osservazioni, in particolare l'unica diminuzione significativa del punteggio VAS del gruppo in trattamento dello studio di Akbarzadeh et al. rispetto al gruppo di controllo è stata rilevata alla settimana 12 post-trattamento (122).

Il miglioramento statisticamente significativo nello studio sopracitato avviene sempre con una latenza di 12 settimane, sia per quanto riguarda il valore PASI, che DLQI, che VAS. Tale intervallo di tempo potrebbe rappresentare il tempo necessario affinché la supplementazione probiotica riesca a modificare le caratteristiche del microbioma riducendone la disbiosi.

Tali risultati devono essere considerati nel contesto di diverse limitazioni. I dati analizzati derivano da un campione relativamente poco numeroso (14 pazienti), in quanto, come già descritto, questa tesi rappresenta la parte iniziale di uno studio più grande tutt'ora in corso, che si concluderà quando verranno reclutati 52 pazienti e quando tutti avranno terminato il periodo di follow up previsto a 12 mesi dopo il termine del trattamento.

I risultati sono molto preliminari per cui sarà necessario attendere la conclusione per valutare la possibile efficacia di una terapia probiotica combinata per via orale e per via sistemica nel trattamento della psoriasi di grado lieve. Ad oggi, con i risultati della piccola popolazione presa in considerazione in questa tesi, si può affermare l'importanza e l'efficacia dell'uso dei probiotici come terapia per la psoriasi di grado lieve, in quanto riduzioni significative degli indici PASI, BSA e IGA sono state riscontrate nella popolazione generale alla valutazione finale T3. Tale risultato rafforza la validità degli studi già presenti in letteratura sull'efficacia della terapia probiotica (92) (104) (102) (124) (123). Nonostante il continuo aumento di dati promettenti sull'efficacia dell'uso di probiotici e prebiotici nella cura della psoriasi, sono necessari ulteriori studi clinici per valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine (106).

Ad oggi in letteratura sono presenti solo studi riguardanti l'efficacia della terapia probiotica topica o sistemica e nessuno che analizzi se la combinazione di queste due tipologie di somministrazione possa essere più o meno efficace nella terapia della psoriasi. I risultati di questo studio, oltre che a rafforzare l'influenza positiva della supplementazione probiotica, saranno in grado di definire l'efficacia di tale combinazione.

Attraverso il follow up telefonico previsto a 12 mesi dal termine della terapia, inoltre, sarà possibile verificare l'ipotesi dell'efficacia probiotica nel ridurre la frequenza dell'esacerbazione della patologia, come ipotizzato nello studio di Navarro-Lopez et al. (104)

6. BIBLIOGRAFIA

1. *What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome.* **Scharschmidt, T. C. & Fischbach, M. A.** Drug discovery today. Disease mechanisms vol. 10,3-4 (2013): e83-e89. doi:10.1016/j.ddmec.2012.12.003.
2. *Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions.* **Paulino, L. C et al.** Journal of clinical microbiology, vol. 44,8 (2006): 2933-41. doi:10.1128/JCM.00785-063.
3. *Temporal Stability of the Human Skin Microbiome.* **Oh J, et al.** Cell vol. 165,4 (2016): 854-66. doi:10.1016/j.cell.2016.04.008.
4. *Skin microbiome: looking back to move forward.* **Kong, H. H. & Segre, J. A.** The Journal of investigative dermatology vol. 132,3 Pt 2 (2012): 933-9. doi:10.1038/jid.2011.417.
5. *Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi.* **Schoch CL, Seifert KA et al.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America vol. 109,16 (2012): 6241-6. doi:10.1073/pnas.1117018109.
6. *Optimisation of methods for bacterial skin microbiome investigation: primer selection and comparison of the 454 versus MiSeq platform.* **Castelino, M., Eyre, S., Moat, J. et al.** BMC microbiology vol. 17,1 23. 21 Jan. 2017, doi:10.1186/s12866-017-0927-4.
7. *The effect of DNA extraction methodology on gut microbiota research applications.* **Gerasimidis K, Bertz M, Quince C et al.** BMC Res Notes vol. 9 365. 26 Jul. 2016, doi:10.1186/s13104-016-2171-7.
8. *Skin Microbiome Surveys Are Strongly Influenced by Experimental Design.* **Meisel JS, Hannigan GD et al.** The Journal of investigative dermatology vol. 136,5 (2016): 947-956. doi:10.1016/j.jid.2016.01.016.
9. *Comparative genome-scale modelling of Staphylococcus aureus strains identifies strain-specific metabolic capabilities linked to pathogenicity.* **Bosi E., et al.**

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America vol. 113,26 (2016): E3801-9. doi:10.1073/pnas.1523199113.

10. *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis.* **Kong, H. H. et al.** Genome research vol. 22,5 (2012): 850-9. doi:10.1101/gr.131029.111.

11. *The human skin microbiome.* **Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA.** Nature reviews. Microbiology vol. 16,3 (2018): 143-155. doi:10.1038/nrmicro.2017.157.

12. *The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome.* **Hannigan , GD. et al.** mBio vol. 6,5 e01578-15. 20 Oct 2015, doi:10.1128/mBio.01578-15.

13. *Interaction of Propionibacterium acnes with skin lipids in vitro.* **Gribbon, EM. et al.** Journal of general microbiology vol. 139,8 (1993): 1745-51. doi:10.1099/00221287-139-8-1745.

14. *The infant microbiome development: mom matters.* **Mueller NT , et al.** Trends in molecular medicine vol. 21,2 (2015): 109-17. doi:10.1016/j.molmed.2014.12.002.

15. *Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults.* **Oh, J. et al.** Genome medicine vol. 4,10 77. 10 Oct. 2012, doi:10.1186/gm378.

16. *Epidemiological trends in skin mycoses worldwide.* **Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M.** Mycoses vol. 51 Suppl 4 (2008): 2-15. doi:10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x.

17. *Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia.* Study Group. . **von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. N.** The New England journal of medicine vol. 344,1 (2001): 11-6. doi:10.1056/NEJM200101043440102.

18. *Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens.* **EG, Pamer.** Science (New York, N.Y.) vol. 352,6285 (2016): 535-8. doi:10.1126/science.aad9382.

19. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. **Iwase T, Uehara Y et al.** Nature vol. 465,7296 (2010): 346-9. doi:10.1038/nature09074.
20. *Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization.* **Zipper, A et al.** Nature vol. 535,7613 (2016): 511-6. doi:10.1038/nature18634.
21. *Corynebacterium accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. **Bomar, L. et al.** mBio vol. 7,1 e01725-15. 5 Jan. 2016, doi:10.1128/mBio.01725-15.
22. *Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis.* **Christensen, GJ et al.** BMC Genomics vol. 17 152. 29 Feb. 2016, doi:10.1186/s12864-016-2489-5.
23. *Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome.* **Grice, E.A., et al.** Science (New York, N.Y.) vol. 324,5931 (2009): 1190-2. doi:10.1126/science.1171700.
24. *The skin microbiome.* **Grice, E.A. and Segre, J.A.** Nature reviews. Microbiology vol. 9,4 (2011): 244-53. doi:10.1038/nrmicro2537.
25. *Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine.* **Gallo RL, Hooper LV.** Nature reviews. Immunology vol. 12,7 503-16. 25 Jun. 2012, doi:10.1038/nri3228.
26. *Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature.* **Naik, S. et al.** Nature vol. 520,7545 (2015): 104-8. doi:10.1038/nature14052.
27. *Role of the microbiota in immunity and inflammation.* **Belkaid, Y. and Hand, T.W.** Cell vol. 157,1 (2014): 121-41. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011.
28. *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals.* **Naik, S. et al.** Science (New York, N.Y.) vol. 337,6098 (2012): 1115-9. doi:10.1126/science.1225152.

29. *Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines.* **PrabhuDas, M. et al.** Nature immunology vol. 12,3 (2011): 189-94. doi:10.1038/ni0311-189.
30. *A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes.* **Scharschmidt, T. C. et al.** Immunity vol. 43,5 (2015): 1011-21. doi:10.1016/j.immuni.2015.10.016.
31. *The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity.* **Belkaid, Y. e Tamoutounour, S.** Nature reviews. Immunology vol. 16,6 (2016): 353-66. doi:10.1038/nri.2016.48.
32. *Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses.* **Hand, T. W. et al.** Science (New York, N.Y.) vol. 337,6101 (2012): 1553-6. doi:10.1126/science.1220961.
33. *Staphylococcus epidermidis — the ‘accidental’ pathogen.* **Otto, M.** Nature reviews. Microbiology vol. 7,8 (2009): 555-67. doi:10.1038/nrmicro2182.
34. *Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens.* **Buffie, C. G. & Pamer, E. G.** Nature reviews. Immunology vol. 13,11 (2013): 790-801. doi:10.1038/nri3535.
35. *Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota.* **Iebba, V. et al.** The new microbiologica vol. 39,1 (2016): 1-12.
36. *Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne.* **Platsidaki E, Dessinioti C.** F1000Research vol. 7 F1000 Faculty Rev-1953. 19 Dec. 2018, doi:10.12688/f1000research.15659.1.
37. *Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics.* **Park SY, Kim HS, Lee SH, Kim S.** Journal of clinical medicine vol. 9,1 168. 8 Jan. 2020, doi:10.3390/jcm9010168.
38. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis.* **Palmer CN, Irvine AD, et al.** Nature genetics vol. 38,4 (2006): 441-6. doi:10.1038/ng1767.

39. *Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review*. **Benhadou F, Mintoff D, Schnebert B, Thio HB**. Diseases (Basel, Switzerland) vol. 6,2 47. 2 Jun. 2018, doi:10.3390/diseases6020047.
40. *Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization*. **Chang, HW., Yan, D., Singh, R. et al**. Microbiome vol. 6,1 154. 5 Sep. 2018, doi:10.1186/s40168-018-0533-1.
41. *Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions*. **Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ**. PloS one vol. 3,7 e2719. 23 Jul. 2008, doi:10.1371/journal.pone.0002719.
42. *The role of topical probiotics on wound healing: A review of animal and human studies*. **Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J**. International wound journal vol. 17,6 (2020): 1687-1694. doi:10.1111/iwj.13451.
43. *Bacteriotherapy with Lactobacillus plantarum in burns*. **Peral MC, Huaman Martinez MA, Valdez JC**. International wound journal vol. 6,1 (2009): 73-81. doi:10.1111/j.1742-481X.2008.00577.x.
44. *Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis: an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation*. **Gainet, J. et al**. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology vol. 78,6 (1998): 755-62.
45. *Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study*. **Parisi R, Iskandar IYKet al**. BMJ (Clinical research ed.) vol. 369 m1590. 28 May. 2020, doi:10.1136/bmj.m1590.
46. *The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review*. **Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM**. Journal of autoimmunity vol. 64 (2015): 66-73. doi:10.1016/j.jaut.2015.07.008.
47. *Immunopathogenesis of psoriasis*. **Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO**. Clinical reviews in allergy & immunology vol. 33,1-2 (2007): 45-56. doi:10.1007/s12016-007-0039-2.

48. *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis.* **Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK.** International journal of dermatology vol. 49,12 (2010): 1351-61. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
49. *Psoriasis.* **Boehncke W-H, Schön MP.** Lancet (London, England) vol. 386,9997 (2015): 983-94. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
50. *Pathogenesis and clinical features of psoriasis.* **Griffiths CEM, Barker JNWN.** Lancet (London, England) vol. 370,9583 (2007): 263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
51. *Approach to managing patients with nail psoriasis.* **Reich, K.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV vol. 23 Suppl 1 (2009): 15-21. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x.
52. *Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis.* **Feldman, Steven R.** UpToDate, 2022.
53. *Guttate psoriasis.* **Mehlis, Stephanie.** UpToDate, 2023.
54. *Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis.* **Kalb, Robert E.** UpToDate, 2023.
55. *Dermatoses of pregnancy.* **Pomeranz, Miriam Keltz.** UpToDate, 2023.
56. *Diagnosis and classification of psoriasis.* **Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP.** Autoimmunity reviews vol. 13,4-5 (2014): 490-5. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.008.
57. *Adaptive and innate immunity in psoriasis and other inflammatory disorders.* **Schn, M.P.** Frontiers in immunology vol. 10 1764. 26 Jul. 2019, doi:10.3389/fimmu.2019.01764.
58. *T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis.* **Diani, M., Altomare, G. and Reali E.** Journal of immunology research vol. 2016 (2016): 7692024. doi:10.1155/2016/7692024.

59. *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. **Rendon, A. and Schäkel, K.** International journal of molecular sciences vol. 20,6 1475. 23 Mar. 2019, doi:10.3390/ijms20061475.
60. *The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis*. **Paust, H.J., et al.** Journal of the American Society of Nephrology : JASN vol. 20,5 (2009): 969-79. doi:10.1681/ASN.2008050556.
61. *Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells*. **Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al.** The Journal of investigative dermatology vol. 128,5 (2008): 1207-11. doi:10.1038/sj.jid.5701213.
62. *T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity*. **Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VKT.** Nature immunology vol. 8,4 (2007): 345-50. doi:10.1038/ni0407-345.
63. *Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis*. **Büchau AS, Gallo RL.** Clinics in dermatology vol. 25,6 (2007): 616-24. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.016.
64. *Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin*. **Rosenberger C, Solovan C, et al.** The Journal of investigative dermatology vol. 127,10 (2007): 2445-52. doi:10.1038/sj.jid.5700874.
65. *Disease concomitance in psoriasis*. **Henseler T, Christophers E.** Journal of the American Academy of Dermatology vol. 32,6 (1995): 982-6. doi:10.1016/0190-9622(95)91336-x.
66. *Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis*. **Gerdes S, Zahl VA, Knopf H et al.** The British journal of dermatology vol. 159,5 (2008): 1116-23. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08786.x.
67. *Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the UK*. **Abuabara K, Azfar RS, Shin DB et al.** The British journal of dermatology vol. 163,3 (2010): 586-92. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x.

68. *Genetic control of psoriasis is relatively distinct from that of metabolic syndrome and coronary artery disease.* **Gupta Y, Möller S et al.** *Experimental dermatology* vol. 22,8 (2013): 552-3. doi:10.1111/exd.12192.
69. *Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification.* **Ludwig RJ, Herzog C et al.** *The British journal of dermatology* vol. 156,2 (2007): 271-6. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x.
70. *A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis.* **Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC.** *Experimental dermatology* vol. 20,7 (2011): 544-9. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x.
71. *The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity.* **Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B.** *Experimental dermatology* vol. 20,4 (2011): 303-7. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
72. *Gut microbiota and nutrient interactions with skin in psoriasis: A comprehensive review of animal and human studies.* **Damiani G, Bragazzi NL et al.** *World journal of clinical cases* vol. 8,6 (2020): 1002-1012. doi:10.12998/wjcc.v8.i6.1002.
73. *Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium.* **Quan, C., et al.** *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 82,4 (2020): 955-961. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.024.
74. *Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin.* **Fahlen, A., et al.** *Archives of dermatological research* vol. 304,1 (2012): 15-22. doi:10.1007/s00403-011-1189-x.
75. *Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin.* **Findley, K., et al.** *Nature* vol. 498,7454 (2013): 367-70. doi:10.1038/nature12171.
76. *Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin—Malassezia-influenced cell interaction.* **Buentke, E., et al.** *The Journal of*

investigative dermatology vol. 119,4 (2002): 850-7. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.00132.x.

77. *IL-36alpha from skin-resident cells plays an important role in the pathogenesis of imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by forming a local autoamplification loop.* **Hashiguchi, Y., et al.** Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) vol. 201,1 (2018): 167-182. doi:10.4049/jimmunol.1701157.

78. *Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response.* **Zakostelska, Z., et al.** PloS one vol. 11,7 e0159539. 19 Jul. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0159539.

79. *Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis.* **Leung, D.Y., et al.** The Journal of clinical investigation vol. 96,5 (1995): 2106-12. doi:10.1172/JCI118263.

80. *b-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis.* **Kolbinger, F., Loesche, C. and Valentin, M.A.** The Journal of allergy and clinical immunology vol. 139,3 (2017): 923-932.e8. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.038.

81. *The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis.* **Tan L, Zhao S, Zhu W, et al.** Experimental dermatology vol. 27,2 (2018): 144-149. doi:10.1111/exd.13463.

82. *The gut-skin axis.* **Saarialho-Kere, U.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 39 Suppl 3 (2004): S734-5. doi:10.1097/00005176-200406003-00009.

83. *The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis.* **Salem I, Ramser A, Isham N, et al.** Frontiers in microbiology vol. 9 1459. 10 Jul. 2018, doi:10.3389/fmicb.2018.01459.

84. *The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health.* **Maguire M, Maguire G.** Archives of dermatological research vol. 309,6 (2017): 411-421. doi:10.1007/s00403-017-1750-3.

85. *Gut microbial composition in patients with psoriasis.* **Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, et al.** Scientific reports vol. 8,1 3812. 28 Feb. 2018, doi:10.1038/s41598-018-22125-y.
86. *Akkermansia Muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} mice.* **Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al.** Circulation vol. 133,24 (2016): 2434-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
87. *Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease.* **Scher JU, Ubeda C, et al.** Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) vol. 67,1 (2015): 128-39. doi:10.1002/art.38892.
88. *Triggering psoriasis: the role of infections and medications.* **Fry L, Baker BS.** Clinics in dermatology vol. 25,6 (2007): 606-15. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
89. *Antibiotics-Induced Dysbiosis of Intestinal Microbiota Aggravates Atopic Dermatitis in Mice by Altered Short-Chain Fatty Acids.* **Kim HJ, Lee SH, Hong SJ.** Allergy, asthma & immunology research vol. 12,1 (2020): 137-148. doi:10.4168/aaair.2020.12.1.137.
90. *The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications.* **O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R.** BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology vol. 38,11 (2016): 1167-1176. doi:10.1002/bies.201600008.
91. *Diet and gut microbiota in health and disease.* **Shen T-CD,** Nestle Nutrition Institute workshop series vol. 88 (2017): 117-126. doi:10.1159/000455220.
92. *Targeting the gut-skin axis—probiotics as new tools for skin disorder management?* **Sza'nto' M, Do'zsa A, Antal D, et al.** Experimental dermatology vol. 28,11 (2019): 1210-1218. doi:10.1111/exd.14016.
93. *Expression, and potential function of cathelicidin antimicrobial peptides in dermatophytosis and tinea versicolor.* **López-García, B., Lee, P.H. and Gallo, R.L.**

The Journal of antimicrobial chemotherapy vol. 57,5 (2006): 877-82.
doi:10.1093/jac/dkl078.

94. *Epidermal barrier and oxidative stress parameters improve during in 311 nm narrow band UVB phototherapy of plaque type psoriasis.* **Darlenski, R., et al.** J. Journal of dermatological science vol. 91,1 (2018): 28-34.
doi:10.1016/j.jdermsci.2018.03.011.

95. *Skin Exposure to Narrow, Band Ultraviolet (UVB) Light Modulates the Human Intestinal Microbiome.* **Bosman, E.S., et al.** Frontiers in microbiology vol. 10 2410. 24 Oct. 2019, doi:10.3389/fmicb.2019.02410.

96. *Gut Microbiome in Psoriasis is Perturbed Differently During Secukinumab and Ustekinumab Therapy and Associated with Response to Treatment.* **Yeh, N.L., et al.** Clinical drug investigation vol. 39,12 (2019): 1195-1203. doi:10.1007/s40261-019-00849-7.

97. *Differences in the serum metabolome and lipidome identify potential biomarkers for seronegative rheumatoid arthritis versus psoriatic arthritis.* **Souto-Carneiro , M. et al.** Annals of the rheumatic diseases vol. 79,4 (2020): 499-506.
doi:10.1136/annrheumdis-2019-216374.

98. *Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials.* **Chang YS et al.** JAMA pediatrics vol. 170,3 (2016): 236-42. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3943.

99. *The Bifidogenic Effect Revisited-Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life.* **Kumar, H. et al.** Microorganisms vol. 8,12 1855. 25 Nov. 2020, doi:10.3390/microorganisms8121855.

100. *Probiotic Lactobacillus sakei proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model.* **Rather, IA. et al.** Frontiers in microbiology vol. 9 1021. 17 May. 2018,
doi:10.3389/fmicb.2018.01021.

101. *Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis.* **Suárez-Fariñas, M. et al.** The Journal of investigative dermatology vol. 132,11 (2012): 2552-64. doi:10.1038/jid.2012.184.
102. *Potential Role of Probiotics in Ameliorating Psoriasis by Modulating Gut Microbiota in Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Mice.* **Lu, W. et al.** Nutrients vol. 13,6 2010. 11 Jun. 2021, doi:10.3390/nu13062010.
103. **Splus, PI et al.** *J Invest Dermatol.* 2010.
104. *Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial.* **Navarro-López, V et al.** Acta dermato-venereologica vol. 99,12 (2019): 1078-1084. doi:10.2340/00015555-3305.
105. *Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice.* **Chen, Y.H et al.** Journal of food and drug analysis vol. 25,3 (2017): 559-566. doi:10.1016/j.jfda.2016.06.003.
106. *Microbiome Modulation as a Therapeutic Approach in Chronic Skin Diseases.* **Polak K, et al.** Biomedicines vol. 9,10 1436. 10 Oct. 2021, doi:10.3390/biomedicines9101436.
107. *Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017.* **AlQassimi S, et al.** International journal of dermatology vol. 59,5 (2020): 566-571. doi:10.1111/ijd.14864.
108. *The global, regional, and national burden of psoriasis in 195 countries and territories, 1990 to 2017: A systematic analysis from the global burden of disease study 2017.* **Mehrmal S, et al.** Journal of the American Academy of Dermatology vol. 84,1 (2021): 46-52. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.139.
109. *Genetic background of psoriasis.* **Alshobaili HA, et al.** International journal of health sciences vol. 4,1 (2010): 23-9.
110. *Impact of Having Family History of Psoriasis or Psoriatic Arthritis on Psoriatic Disease.* **Solmaz D, et al.** Arthritis care & research vol. 72,1 (2020): 63-68. doi:10.1002/acr.23836.

111. *Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives.* **Lee FI, Bellary SV, Francis C.** The American journal of gastroenterology vol. 85,8 (1990): 962-3.
112. *Psoriasis Associated with Being Overweight, Obesity, Study Finds.* **Derman, Chelsie.** HCPLive, 2023, www.hcplive.com/view/psoriasis-associated-with-being-overweight-obesity-study-finds.
113. *Smoking Cigarettes and Consuming Alcohol in Patients with Psoriasis.* **Salihbegovic EM, Kurtalic N, Omerkic E.** Materia socio-medica vol. 33,1 (2021): 30-33. doi:10.5455/msm.2021.33.30-33.
114. *Psoriasis in special localizations.* **Dopytalska K, et al.** Reumatologia vol. 56,6 (2018): 392-398. doi:10.5114/reum.2018.80718.
115. *Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK.* **Ogdie A, et al.** Rheumatology (Oxford, England) vol. 52,3 (2013): 568-75. doi:10.1093/rheumatology/kes324.
116. *Psoriasis and high blood pressure.* **Salihbegovic EM, et al.** Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina) vol. 69,1 (2015): 13-5. doi:10.5455/medarh.2015.69.13-15.
117. *Comorbidities, metabolic risk profile and health-related quality of life in German patients with plaque-type psoriasis: a cross-sectional prospective study.* **Jacobi A, et al.** International journal of dermatology vol. 52,9 (2013): 1081-7. doi:10.1111/j.1365-4632.2012.05517.x.
118. *Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.* **Rosa DJ, et al.** Academy of Dermatology and Venereology : JEADV vol. 26,3 (2012): 348-53. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04076.x.
119. *The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review.* **Ma C, et al.** The British journal of dermatology vol. 168,3 (2013): 486-95. doi:10.1111/bjd.12101.

120. *Psoriasis and dyslipidemia*. **Salihbegovic EM, et al.** *Materia socio-medica* vol. 27,1 (2015): 15-7. doi:10.5455/msm.2014.27.15-17.
121. *Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review*. **Armstrong AW, Read C.** *JAMA* vol. 323,19 (2020): 1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006.
122. *The Efficacy of Lactocare® Synbiotic on the Clinical Symptoms in Patients with Psoriasis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial*. **Akbarzadeh A, et al.** *Dermatology research and practice* vol. 2022 4549134. 7 Oct. 2022, doi:10.1155/2022/4549134.
123. *Transforming Psoriasis Care: Probiotics and Prebiotics as Novel Therapeutic Approaches*. **Buhaş MC, et al.** *International journal of molecular sciences* vol. 24,13 11225. 7 Jul. 2023, doi:10.3390/ijms241311225.
124. *Probiotic Lactobacillus sakei proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model*. **Rather IA, et al.** *Frontiers in microbiology* vol. 9 1021. 17 May. 2018, doi:10.3389/fmicb.2018.01021.
125. *Alcohol-Related Mortality in Patients With Psoriasis A Population-Based Cohort Study*. **Parisi R., et al.** *JAMA dermatology* vol. 153,12 (2017): 1256-1262. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3225.
126. *Nutritional Therapy in Persons Suffering from Psoriasis*. **Garbicz J, et al.** *Nutrients* vol. 14,1 119. 28 Dec. 2021, doi:10.3390/nu14010119.