

TERAPIA IMUNOMODULATORIE TOPICĂ ÎN DERMATOLOGIA CLINICĂ ȘI EXPERIMENTALĂ

TOPICAL IMMUNOMODULATORY THERAPY IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY

DIANA ANA-MARIA NIȚESCU*, ** MIHAIL ALECU***, LAURENȚIU COMAN**,
SIMONA ROXANA GEORGESCU *, **, OANA ANDREIA COMAN **

Rezumat

Terapia imunomodulatorie topică este de mare interes în tratamentul bolilor dermatologice inflamatorii, auto-imune și tumorale. Înțelegerea mecanismelor de acțiune ale moleculelor imunomodulatoare este esențială pentru tratamentul optim al multor afecțiuni dermatologice. În acest articol sunt prezentate principalele clase de substanțe imunomodulatoare topice steroidiene și nesteroidiene, cu exemplificarea mecanismului de acțiune, a reacțiilor adverse, a indicațiilor aprobate dar și a celor aflate în stadiul experimental. Corticosteroizii au revoluționat terapia topică având un important rol anti-inflamator și imunosupresor, dar cu prețul unor reacții adverse importante în utilizarea pe termen lung. Din acest motiv a apărut necesitatea utilizării unor substanțe cu rezultate terapeutice asemănătoare dar fără dezavantajul reacțiilor adverse. Moleculele imunomodulatoare topice nesteroidiene prezentate în acest articol sunt inhibitorii de calcineurină, imiquimod-ul, sinecatechinele, interferonii și difenciprona.

Cuvinte cheie: imunomodulatoare topice, corticosteroizi, inhibitori de calcineurină, imiquimod, sinecatechine, interferon, difenciprona.

Intrat în redacție: 17.11.2020
Acceptat: 10.12.2020

Summary

Topical immunomodulatory therapy is of great interest in the treatment of both the inflammatory, but also autoimmune or tumoral dermatological diseases. Understanding the mechanisms of action of these molecules is essential in order to achieve an optimal treatment outcome of many dermatological diseases. This paper presents the main classes of topical immunomodulatory substances, both steroid and non-steroidal, underlying their mechanism of action, adverse reactions, approved and also off-label indications. Corticosteroids have revolutionized topical therapy with an important anti-inflammatory and immunosuppressive role, but with significant side effects in long-term use. This is why there has been a need for substances with similar therapeutic results but without the disadvantage of these side effects. The non-steroidal topical immunomodulatory molecules presented in this article are calcineurin inhibitors, imiquimod, sinecatechins, interferon and diphenciprone.

Key words: topical immunomodulators, corticosteroids, calcineurin inhibitors, imiquimod, sinecatechins, interferon, diphenciprone.

Received: 17.11.2020
Accepted: 10.12.2020

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Victor Babeș", București, România
"Dr. Victor Babeș" Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Bucharest, Romania.
** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, România.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.
*** Universitatea "Titu Maiorescu", Facultatea de Medicină, București, România.
"Titu Maiorescu" University, Faculty of Medicine, Bucharest, Romania.

Introducere

Imunomodulatoarele topice sunt molecule care modifică răspunsul imun atunci când sunt aplicate pe piele, în sensul supresiei sau stimulării cascadei imune. Acestea se clasifică în steroidiene și non-steroidiene. Imunomodulatoarele steroidiene sunt reprezentate de corticosteroizi iar cele nonsteroidiene de inhibitorii de calcineurină, imiquimod, sinecatechine, interferon și difenciprona.

1. Dermatocorticoizii

Din anul 1952 [1], când a fost utilizat pentru prima oară hidrocortizonul topic, în concentrația de 1-2%, dermatocorticoizii reprezintă principala categorie de medicamente utilizată în dermatologie, având indicație în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute și cronice. Din punct de vedere farmacologic, dermatocorticoizii reprezintă glucocorticoizi cu o anumită formulă chimică, având în comun structura cortizolului, cu anumite modificări ce determină și un efect antiinflamator. Aceste modificări sunt decisive pentru diferitele proprietăți legate de solubilitate, absorbție, lipofilie și mecanisme moleculare.

Mecanism de acțiune

Dermatocorticoizii acționează prin modificarea funcțiilor celulelor imunocompetente epidermice, dermice și leucocitelor. Odată pătrunse în citosol moleculele formează complexe cu receptorii specifici de la acest nivel, cu translocarea acestora în nucleu unde determină modificări ale ADN-ului, cu influențarea sintezei de ARN mesager, ce determină sinteza de lipocortină și inhibarea formării de interleukina 1. [2] Lipocortina reprezintă o glicoproteină ce inhibă fosfolipaza A2, cu scăderea eliberării de acid arahidonic, cu reducerea astfel a formării de prostaglandine, prostaciline și leucotriene cu rol proinflamator. Toate aceste mecanisme determină proprietățile anti-inflamatorii, anti-mitogenice și imunosupresive ale corticosteroizilor.

Clasificare

Dermatocorticoizii sunt clasificați în funcție de potență, în 4 grupuri și 7 clase, pe baza testului de vasoconstricție și a studiilor clinice. Vehiculul influențează foarte mult eficacitatea produselor. În general, unguentele cresc potența corticoidului, întrucât au efect ocluziv și prin hidratarea intensă a stratului cornos, cresc absorbția substanței. [3]

Introduction

Topical immunomodulators are molecules that alter the immune response when applied to the skin in the sense of suppressing or stimulating the immune cascade. These are classified as steroid and non-steroidal. Non-steroidal immunomodulators are represented by calcineurin inhibitors, imiquimod, sinecatechins, interferon and diphenciprone whereas steroidal immunomodulators are represented by corticosteroids.

1. Topical corticosteroids

Since 1952 [1], when the topical hydrocortisone was first used in the 1-2% concentration, topical corticosteroids are the main category of drugs used in dermatology, being prescribed in most acute, subacute and chronic inflammatory dermatoses. From a pharmacological point of view, topical corticosteroids are glucocorticoids with a certain chemical formula, having the cortisol structure in common, with certain modifications that cause an anti-inflammatory effect. These changes are decisive for the various properties related to solubility, absorption, lipophilic state and molecular mechanisms.

Mechanism of action

Topical corticosteroids act by modifying the functions of epidermal, dermal and leukocyte immunocompetent cells. The results are the synthesis of lipocortin and the inhibition of interleukin 1 formation. [2] Lipocortin is a glycoprotein that inhibits phospholipase A2, decreasing the release of arachidonic acid, thus reducing the formation of prostaglandins, prostacyclin and pro-inflammatory leukotrienes. All these mechanisms determine the anti-inflammatory, anti-mitogenic and immunosuppressive properties of corticosteroids.

Classification

Topical corticosteroids are categorized by potency in 4 groups and 7 classes based on the vasoconstriction test and clinical trials. The vehicle greatly influences the effectiveness of the products. Generally, ointments increase corticoid potency, as they have occlusive effect and determine intense hydration of the stratum corneum with increased absorption of the substance. [3]

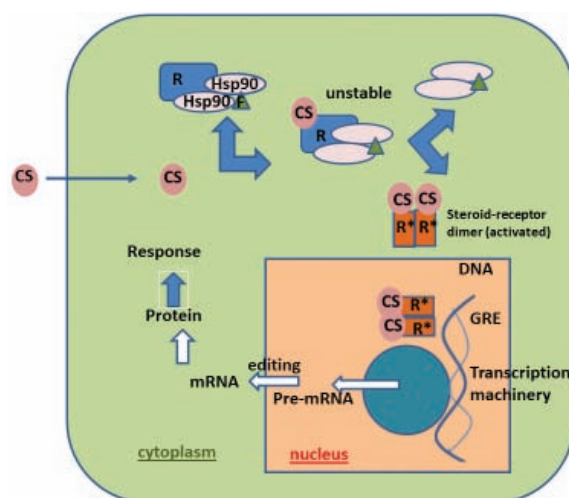
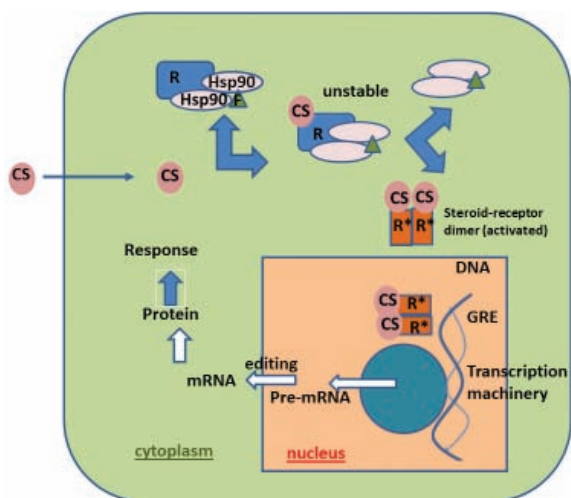


Figura 1. Modelul de imagine al interacțiunii unui corticosteroid (CS) și receptorului acestuia (R). Receptorul intracelular este legat de proteinele stabilizatoare reprezentate de proteina de șoc termic 90 (Hsp-90) și altele, inclusiv FKBP5 notată ca F în imagine. Odată ce corticosteroidii sunt legați, complexul receptor devine instabil, eliberând Hsp 90 și molecule asociate, fiind acum capabil să se dimerizeze, intrând în nucleu și legându-se de GRE (element de răspuns glucocorticoid) și reglând transcripția prin ARN polimeraza II și factori de transcripție. ARNm care rezultă este editat și exportat în citoplasmă pentru sinteza proteinelor care determină răspunsul la corticosteroidi. O modalitate alternativă pe lângă interacțiunea cu GRE este legarea la alți factori de transcripție, cum ar fi NF-kB în nucleul celulei.

Figure 1. Image model of the interaction of a corticosteroid (CS) and its receptor (R). The intracellular receptor is linked to stabilizing proteins represented by Heat-shock protein 90 (Hsp-90) and others including FKBP5 noted as F in the picture. Once the corticosteroids are bound, the receptor complex becomes unstable, releasing Hsp 90 and associated molecules, being now able to dimerize, entering into the nucleus and binding to GRE (glucocorticoid response element) and regulating transcription by RNA polymerase II and transcription factors. The mRNA that results is edited and exported into the cytoplasm for the synthesis of proteins that determine corticosteroid response. An alternative way besides interacting with GRE is linking to other transcription factors, like NF-kB in the nucleus of the cell.

Tabelul 1. Clasificarea corticosteroidilor topici. Reprodus după [3], [4]

<p>I. Superpotent Clasa 1 cremă propionată de clobetazol, unguent, gel, loțiune, spumă, șampon, spray 0,05%, bandă de fluadrenolidă 4 mcg/cm² unguent și cremă de propionat de halobetasol 0,05%</p>
<p>II. Potență mare Clasa 2 unguent amcinonicidic 0,1%, unguent și gel de dipropionat de betametazonă 0,05%, unguent și cremă desoximetazonă 0,25% și gel 0,05% unguent diacetat de diflorazonă 0,05% cremă, unguent sau gel fluocinonidă, soluție 0,05% unguent halcinonicidic, cremă, soluție 0,1% unguent furoat de mometazonă 0,1% unguent triamcinolon acetonicid 0,5% soluție de aplicare a scalpului propionat de clobetasol 0,05%</p>

Table 1. Classification of topical corticosteroids. Reproduced after [3], [4]

<p>I. Superpotent Class 1 clobetazol propionate cream, ointment, gel, lotion, foam, shampoo, spray 0.05%, fluadrenolide tape 4mcg/cm² halobetasol propionate ointment and cream 0.05%</p>
<p>II. High potency Class 2 amcinonide ointment 0.1%, betamethasone dipropionate ointment and gel 0.05%, desoximetasone ointment and cream 0.25% and gel 0,05% diflorasone diacetate ointment 0.05% fluocinonide cream, ointment or gel, solution 0.05% halcinonide ointment, cream, solution 0.1% mometasone furoate ointment 0.1% triamcinolone acetonicid ointment 0.5% clobetasole propionate scalp application solution 0.05%</p>

<p>Clasa 3 cremă și loțiune amcinonică 0,1% cremă și loțiune de betametazonă dipropionat 0,05%, unguent de valerat de betametazonă 0,1%, cremă cu diacetat de diflorazonă 0,05%, unguent triamcinolon acetomid 0,1% și cremă 0,5% fluticazon propionat unguent 0,0005%</p>
<p>III. Potență moderată Clasa 4 spumă de valerat de betametazonă 0,12% crema desoximetason 0,05%, unguent fluocinolon acetomid 0,025%, unguent fluadrenolidic 0,025% fludroxicortid unguent 0,05%, unguent valerat de hidrocortizon 0,2%, unguent și cremă acetomidă triamcinolonă 0,1% sau spray 0,2% Clasa 5 loțiune de betametazonă dipropionat 0,05%, cremă și loțiune de valerat de betametazonă 0,1%, cremă acetomidă fluocinolonă 0,025% sau ulei și șampon 0,01% cremă, unguent și loțiune hidrocortizon butirat 0,1%, cremă de valerat de hidrocortizon 0,2%, cremă probuată de hidrocortizon 0,1% loțiune triamcinolonă acetomidă 0,1% și unguent 0,025% cremă pivalat de clocortolon 0,1% fluticazonă propionat cremă și loțiune 0,05% cremă și loțiune fluadrenolidă 0,05% unguent și cremă prednicarbat 0,1%</p>
<p>IV. Potență scăzută Clasa 6 alclometazonă dipropionat unguent și cremă 0,05% cremă acetomidă triamcinolonă 0,1% și loțiune 0,025% loțiune de valerat de betametazonă 0,05%, cremă desonidă 0,05%, soluție de acetomidă de fluocinolonă și cremă 0,01% Clasa 7 cremă de dexametazonă fosfat de sodiu 0,1%, cremă de acetat de hidrocortizon 1%, cremă de acetat de metilprednisolonă 0,25%</p>

Corticosteroidii au efect antiinflamator prin scăderea numărului și a capacității de aderență la peretele vascular a principalelor celule implicate în inflamație (monocite/macrofage, granulocite]. De asemenea, scad numărul celulelor NK, a celulelor Langerhans și producerea de limfocite T și de IL-2, scad expresia ELAM-1 și ICAM-1 la nivelul celulei endoteliale, cu scăderea permeabilității vasculare. Prin inhibarea factorului nuclear kB și a proteinei activatoare 1, inhibă activarea genelor proinflamatorii. [5]

Efectul vasoconstrictor poate fi datorat inhibării histaminei și bradikininei, molecule

<p>Class 3 amcinonide cream and lotion 0.1% betamethasone dipropionate cream and lotion 0.05%, betamethasone valerate ointment 0.1%, diflorasone diacetate cream 0.05%, triamcinolone acetamide ointment 0.1% and cream 0.5% fluticasone propionate ointment 0.0005%</p>
<p>III. Moderate potency Class 4 betamethasone valerate foam 0.12% desoximetasone cream 0.05%, fluocinolone acetamide ointment 0.025%, fluadrenolide ointment 0.025% fludroxycortide ointment 0.05%, hydrocortisone valerate ointment 0.2%, triamcinolone acetamide ointment and cream 0.1% or spray 0.2% Class 5 betamethasone dipropionate lotion 0.05 %, betamethasone valerate cream and lotion 0.1%, fluocinolone acetamide cream 0.025% or oil and shampoo 0.01% hydrocortisone butyrate cream, ointment and lotion 0.1%, hydrocortisone valerate cream 0.2%, hydrocortisone probutate cream 0.1% triamcinolone acetamide lotion 0.1% and ointment 0.025% clocortolone pivalate cream 0.1% fluticasone propionate cream and lotion 0.05% fluadrenolide cream and lotion 0.05% prednicarbate ointment and cream 0.1%</p>
<p>IV. Low potency Class 6 alclometasone dipropionate ointment and cream 0.05% triamcinolone acetamide cream 0.1% and lotion 0.025% betamethasone valerate lotion 0.05%, desonide cream 0.05%, fluocinolone acetamide solution and cream 0.01% Class 7 dexamethasone sodium phosphate cream 0.1%, hydrocortisone acetate cream 1%, methylprednisolone acetate cream 0.25%</p>

Corticosteroids have an anti-inflammatory effect by decreasing the number and vascular wall adhesion of the main cells involved in inflammation (monocytes/macrophages, granulocytes). They also decrease the number of NK cells, Langerhans cells and the production of T-lymphocytes and IL-2, with low expression of ELAM-1 and ICAM-1 in the endothelial cell thus minimizing vascular permeability. By inhibiting the nuclear factor kB and activator protein 1, it stops the activation of proinflammatory genes. [5]

The vasoconstrictor effect may be due to the inhibition of vasodilator molecules like histamine

vasodilatatoare [6]. Efectul antiproliferativ, foarte util în psoriazis este răspunzător de efectele adverse de tip atrofie și fibroză ale acestor medicamente.

Efectele adverse ale utilizării corticosteroizilor topici pot fi atât sistemice cât și locale. Cele sistemice apar prin inhibarea axului hipotalamo-hipofizo-adrenal și sunt reprezentate de următoarele: hiperglicemie și diabet zaharat și efecte de tip mineralocorticoid (hipocalcemie și edeme) prin utilizarea în special a hidrocortizonului.

Efectele adverse locale sunt următoarele: hipopigmentare (triamcinolon) și atrofie, acnee, glaucom, cataractă, hipertricoză facială, infecții, dermită periorală, purpură, tahifilaxie în special în cazul pacienților cu psoriazis. Compușii non-fluorinați determină cel mai frecvent reacții de tip alergic. [7]

Principalele boli dermatologice responsive la tratamentul cortizonic sunt: dermatitele (atopică, seboreică, numulară, prurigo, ș.a), boli papulo-scuamoase (psoriazis, lichen plan), boli pigmentare (vitiligo), boli veziculo-buloase (pemfigoid bulos, pemfigoid cicatricial, pemfigus foliaceu), boli autoimune (lupus eritematos, dermatomiozită, morfee). [8]

2. Inhibitorii topici de calcineurină

Inhibitorii topici de calcineurină reprezintă agenți imunomodulatori și antiinflamatori topici care au avantajul că nu prezintă efectele adverse locale ale corticosteroizilor. Ciclosporina A reprezintă primul inhibitor de calcineurină, apărut din necesitatea folosirii unor agenți imunosupresivi în transplantul renal. Astfel, a fost observat efectul pozitiv obținut la pacienții care aveau simultan psoriazis, dermită atopică și alte boli dermatologice. Din cauza masei moleculare mari, ciclosporina nu poate fi utilizată topic. Ulterior a apărut un nou compus denumit tacrolimus cu proprietăți imunosupresive de 10-100 de ori mai mari. [9]

Inhibitorii de calcineurină aprobați în tratamentul dermatitei atopice la adulți și copii peste 2 ani și utilizați și în alte dermatoze steroid responsive, sunt reprezentați de tacrolimus unguent 0.1% și 0,03% și pimecrolimus cremă 1%.

and bradykinin. [6] The antiproliferative effect, very useful in psoriasis, is responsible for the atrophy and fibrosis side effects of these drugs.

The side effects of topically used corticosteroids can be both systemic and local. Systemic side effects occur by hypothalamic-pituitary-adrenal axis inhibition and are represented by hyperglycaemia, diabetes mellitus and mineralocorticoid-like effects (hypocalcaemia and oedema) as a result of hydrocortisone usage in particular.

The local adverse effects are: hypopigmentation (triamcinolone) and atrophy, acne, glaucoma, cataracts, facial hypertrophy, infections, perioral dermatitis, purpura, tachyphylaxis, especially in case of psoriatic patients. Non-fluorinated compounds most frequently cause allergic reactions. [7]

The main dermatological diseases that are responsive to cortisone treatment are dermatitis (atopic, seborrheic, prurigo, etc.), papulosquamous diseases (psoriasis, lichen plan), pigmentary diseases (vitiligo), vesicular-bullous diseases (bullous pemphigoid, pemphigus foliaceus), autoimmune diseases (lupus erythematosus, dermatomyositis, morphea). [8]

2. Topical calcineurin inhibitors

Topical calcineurin inhibitors are local immunomodulatory and anti-inflammatory agents that have the advantage of not showing the local adverse effects of corticosteroids. Ciclosporin A is the first calcineurin inhibitor that appeared, due to the necessity of using immunosuppressive agents in renal transplantation. Thus, the positive effect was observed in patients who had both psoriasis, atopic dermatitis and other dermatological diseases. Because of the large molecular mass, ciclosporin cannot be used topically. Subsequently, a new compound called tacrolimus with immunosuppressive properties of 10-100 times greater appeared. [9]

Calcineurin inhibitors approved for the treatment of atopic dermatitis in adults and children over 2 years of age and used in other responsive steroid dermatoses are represented by tacrolimus ointment 0.1% and 0.03% and pimecrolimus cream 1%.

Tacrolimusul este produs de o bacterie din sol denumită *Streptomyces tsukubaensis*, originară din regiunea Tsukuba din Japonia. Pimecrolimusul este produs prin fermentația *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomycetous*.

Mecanism de acțiune

În cadrul activării limfocitelor T, prin legarea receptorilor specifici la celulele prezentatoare de antigen, are loc creșterea influxului de calciu în citoplasmă, cu legarea calciului la calmodulină și cu activarea calcineurinei.

Calcineurina reprezintă o fosfatază care defosforilează subunitatea citoplasmatică a factorului nuclear al celulelor T activate. Subunitatea defosforilată se translochează ulterior în nucleu unde promovează sinteza de citokine specifice (IL-2, IL-3, IL-4, TNF α).

Pimecrolimusul este indicat în cazurile moderate de dermatită atopică dar și ca tratament de

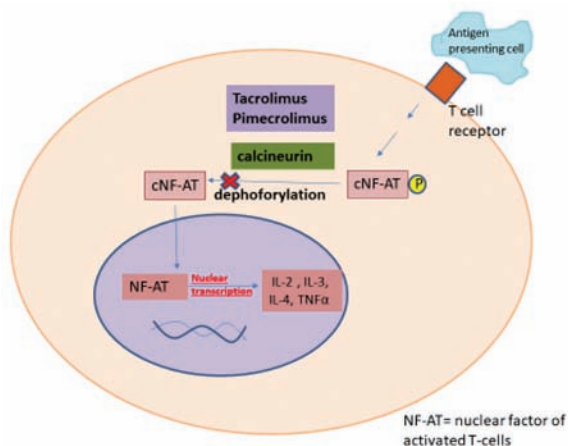


Figura 2. Mecanismul de acțiune al inhibitorilor de calcineurină

întreținere, pentru prevenirea recidivelor iar tacrolimusul este indicat în cazurile de dermatită atopică moderată spre severă, fiind și utilizat ca medicament de primă linie, în locul corticosteroizilor topici. [10] Pimecrolimusul este recomandat în special în zonele intertriginoase și periocular, deoarece în aceste zone este contraindicată relativ utilizarea dermatocorticoizilor [11]. Riscul de dezvoltare de malignități în urma tratamentului nu a fost demonstrat. [12]

În tratamentul de atac se folosește tacrolimus unguent de 0,1% în două aplicații pe zi până la remisiunea clinică a leziunilor (nu mai mult de 14

Tacrolimus is produced by a soil bacterium called *Streptomyces tsukubaensis*, originating in the Tsukuba region of Japan. Pimecrolimus is produced by the fermentation of *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomycetous*.

Mechanism of action

In the process of T lymphocyte activation, by binding specific receptors to antigen presenting cells, there is an increase in calcium influx into the cytoplasm that binds to calmodulin with activation of calcineurin.

Calcineurin is a phosphatase that dephosphorylates the cytoplasmic subunit of the activated T cell nuclear factor. The dephosphorylated subunit then translocates into the nucleus where it promotes specific cytokine synthesis (IL-2, IL-3, IL-4, TNF α).

Pimecrolimus is indicated in moderate cases of atopic dermatitis but also as a maintenance

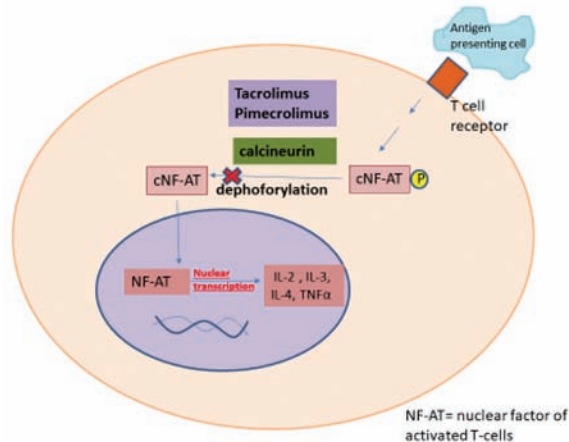


Figure 2. The mechanism of action of calcineurin inhibitors

treatment for the prevention of relapses, while tacrolimus is indicated in moderate to severe atopic dermatitis, being also used as a first-line drug instead of topical corticosteroids [10]. Pimecrolimus is especially recommended in intertriginous and periocular areas, because in these areas the use of topical corticosteroids is relatively contraindicated [11]. The risk of malignancies development following treatment has not been demonstrated. [12]

For the initial intensive treatment is used the 0,1% tacrolimus ointment in two applications per day until the clinical remission of the lesions (not

zile) urmând ca în tratamentul de întreținere să se aplice o dată pe zi, 2 zile pe săptămână cu spațiere de aproximativ 2-3 zile între aplicări. [10] Pimecrolimusul este recomandat a se aplica de 2 ori pe zi până la dispariția erupției (maxim 6 săptămâni) cu administrare intermitentă. [11] Reacțiile adverse locale sunt reprezentate de eritem, iritare cutanată, senzație de arsură, prurit. De asemenea apare frecvent intoleranța la alcool și pot apărea afecțiuni precum foliculita, acnea și infecția herpetică. Întrucât tacrolimusul are structură de macrolid, este contraindicată administrarea acestuia în cazul hipersensibilității la macrolide.

În cazul pacienților cu vitiligo, aplicarea de tacrolimus topic poate avea rezultate promițătoare însă în literatură sunt comunicate doar studii mici și diverse studii de caz astfel că sunt necesare studii standardizate pe mai mulți pacienți. [13]

De asemenea, în cazul dermatitei seboreice unguentul cu 0,1 % tacrolimus aplicat pe termen scurt înlocuiește cu succes corticoizii, însă sunt necesare studii ulterioare pentru controlul eficacității și a siguranței pentru această afecțiune frecventă. [14]

În cazul pacienților cu rozacee, tratamentul cu tacrolimus reduce eritemul însă nu are efect pe papulo-pustule. [15]

Studii preliminare au arătat faptul că utilizarea unguentului de tacrolimus 0.075% reduce eritemul, pruritul și simptomatologia la pacienți cu rozacee steroid-indusă atunci când sunt eliminați steroizii topici și factorii agravanți ai rozaceei precum: cafeina, condimentele, alcoolul. [16]

În cazul lichenului scleros, s-au înregistrat cazuri de remisiuni complete la 1 an, după o aplicație pe zi a unguentului cu tacrolimus 1%, însă sunt necesare mai multe studii pentru a valida această utilizare. [17]

3. Imiquimod

Imiquimod-ul reprezintă o imidazochinolină, alături de sotirimod și resiquimod, fiind primul dintr-o nouă clasă de modulatori ai răspunsului imun (MRI) cu efecte antivirale și antitumorale demonstrate prin studii clinice.

more than 14 days), whereas in the maintenance treatment should be applied once a day, two days a week with approximately 2-3 days spacing between applications. Pimecrolimus is recommended to be applied twice daily until the eruption disappears (up to 6 weeks) with intermittent administration.

Local adverse reactions are represented by erythema, skin irritation, burning sensation and pruritus. Frequently, alcohol intolerance also occurs, and conditions such as folliculitis, acne and herpes infection may appear. Since tacrolimus has a macrolide structure, its administration is contraindicated in macrolide hypersensitivity. Tacrolimus may determine allergic contact dermatitis and a rosacea-like granulomatous reaction on the face as stated by some reports.

For patients with vitiligo, topical tacrolimus application may have promising results, but only small studies and case studies are reported in the literature, so standardized trials are required in several patients. [13]

Also, in the case of seborrheic dermatitis, 0.1% tacrolimus ointment applied for a short period of time successfully replaces corticosteroids, but further studies are needed to control efficacy and safety for this common condition. [14]

In the case of rosacea patients, treatment with tacrolimus reduces erythema but has no effect on papulo-pustules. [15]

Preliminary studies have shown that the use of 0.075% tacrolimus ointment reduces erythema, pruritus and symptomatology in patients with steroid induced rosacea when topical steroids and aggravating factors of rosacea are eliminated, such as caffeine, spices, alcohol. [16]

In lichen sclerosus, cases of complete remissions were recorded at 1 year after a 1% tacrolimus ointment daily application, but more studies are needed to validate this use. [17]

3. Imiquimod

Imiquimod is an imidazoquinoline, along with sotirimod and resiquimod, being the first of a new class of immune response modulators (MRIs) with antiviral and antitumor effects demonstrated through clinical trials.

Mecanism de acțiune

Molecula de imiquimod activează atât imunitatea înăscută cât și răspunsul imun celular, prin activarea TLR 7 (Toll like receptors 7). Receptorii TLR constituie o familie de receptori de recunoaștere a agenților patogeni exprimați pe mai multe tipuri de celule imunitare înăscute, inclusiv celule neutrofile, macrofage și dendritice, celule endoteliale dermice și celule epiteliale de la nivelul mucoasei și constituie senzorii primari ai sistemului imunitar înăscut. Cuplarea TLR la liganzii lor conduce la producția a variate citokine pro-inflamatorii, chemokine și molecule efectoare, în funcție de tipul de celule activate. Imidazo-chinolonele sunt primele medicamente cunoscute ca activând receptorii TLR 7. [18-21]

Imiquimod-ul stimulează imunitatea înăscută prin producerea de diverse citokine precum: $IFN\alpha$, $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, ș.a dar și prin creșterea activității celulelor NK și macrofagelor care secretă la rândul lor oxid nitric și citokine. În plus, este stimulată indirect și imunitatea adaptativă, $IFN\alpha$ reglând activitatea limfocitelor T citotoxice, pe lângă efectele antivirale și antiproliferative. Promovează maturarea celulelor prezentatoare de antigen (CPA) cu migrarea în ganglionii limfatici și organizarea RI specific. Rezultatul este eliminarea celulei infectate viral într-un mod selectiv prin comutarea pe RI mediat prin Th1 citotoxic ($IFN-\gamma$, IL-12, $TNF\alpha$),

Mechanism of action

The imiquimod molecule activates both innate immunity and cellular immune response by activating TLR 7 (Toll like receptors 7). TLR receptors constitute a family of pathogen recognition receptors expressed on several types of innate immune cells, including neutrophils, macrophages and dendritic cells, dermal endothelial cells and mucosal epithelial cells and represent the primary sensors of the innate immune system. Along with TLR coupling to their ligands begins the production of various pro-inflammatory cytokines, chemokines and effector molecules, depending on the type of activated cells. Imidazo-quinolines are the first drugs known to activate TLR receptors 7. [18-21]

Imiquimod stimulates the innate immunity by producing various cytokines such as $IFN\alpha$, $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, and by increasing the activity of NK cells and secreting macrophages who produce as well nitric oxide and cytokines. Additionally, adaptive immunity is also indirectly stimulated, $IFN\alpha$ regulating cytotoxic T lymphocyte activity, in addition to antiviral and antiproliferative effects. The maturation of antigen presenting cells (APC) is promoted with migration into lymph nodes and specific immune response organization. The result is the elimination of the viral infected cell in a selective way by switching the immune response to cytotoxic Th-1 mediation (IL-12, $TNF-\alpha$) in spite of the Th-2 humoral mediation (IL-4 and IL-5 inhibition). [22-24]

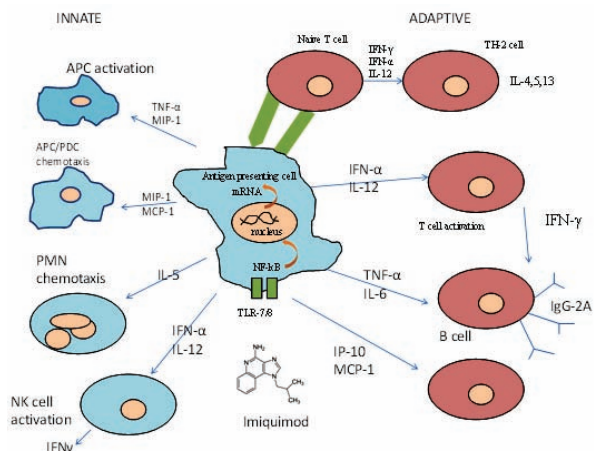


Figura 3. Mecanismul de acțiune al imiquimodului

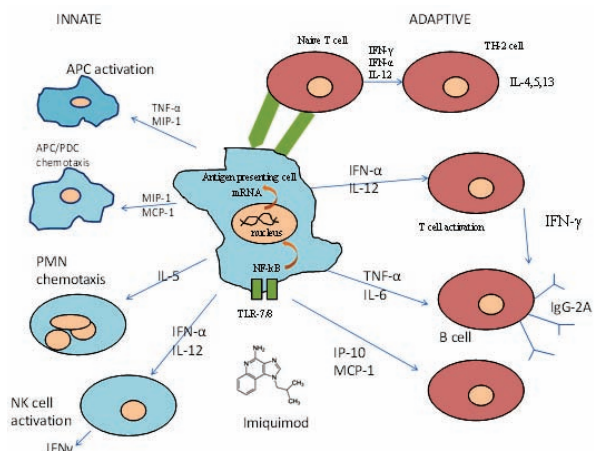


Figure 3. The mechanism of action of imiquimod

în defavoarea celui mediat prin Th2 umoral (inhibare IL-4 și IL-5). [22-24]

Deși inițial imiquimod-ul era aprobat doar pentru terapia condiloamelor genitale externe, acesta a fost ulterior aprobat de FDA și pentru cheratoza actinică și carcinomul bazocelular superficial.

Indicații

Imiquimod-ul stimulează sistemul imunitar pentru eliminarea condiloamelor iar regresia spontană a verucilor demonstrează prezența unui răspuns activ mediat celular. Ratele de eliminare a condiloamelor sunt de 50-61,8%, rata de recurență la vizita de urmărire la 3 luni este de 9-14% iar reacțiile adverse sunt legate de depigmentarea locală sau leziuni vitiligo-like. [25-27]

Imiquimod-ul poate fi utilizat și în carcinoma bazocelulare superficiale în cazurile în care nu se poate realiza excizia chirurgicală, electroterapia sau chiuretarea diatermică a acestuia. [28] Rezultate promițătoare au fost comunicate și în cazuri de boală Bowen, molluscum contagiosum, keloid, lentigo malign, limfom cutanat cu celule T, metastaze de melanom cutanat, leishmaniază cutanată. [3]

În pediatrie, imiquimod-ul a fost utilizat în tratamentul hemangioamelor la copii. S-au raportat rezultate de remisiune completă după 10 săptămâni a unui hemangiom tratat cu imiquimod 5% la un copil de 4 luni și rezultate remarcabile au fost publicate într-un studiu pe 10 pacienți cu hemangioame infantile tratate cu imiquimod 5% pentru 16 săptămâni, în care 4 pacienți au înregistrat remisiuni complete. [28]

De asemenea, în cazul bolii Bowen localizată la nivel tibial, greu de tratat chirurgical, s-au obținut rezultate promițătoare, cu o remisiune histologică în 93% din cazuri, [29] dar și în cazul bolii Bowen cu alte localizări precum perianală [30], infraombilicală [31], genitală [32]. Rezultate interesante au fost raportate și în cazul cicatricilor keloide de la nivelul lobului auricular. [33]

Imiquimod-ul este utilizat în dermatologia experimentală în cadrul unui model de șoarece pentru psoriazis. Acest model utilizat pe scară largă demonstrează efectul anti-psoriazis al substanțelor nou testate sau formulele îmbunătățite ale moleculelor deja autorizate. Aplicarea

Rare systemic side effects of imiquimod are represented by headaches, flu-like symptoms or fatigue although only a small amount of the drug is absorbed systemically. At the site of imiquimod application can appear erythema, oedema, scaling, ulceration, infection, hypopigmentation or hyperpigmentation.

Indications

Although initially imiquimod was only approved for external genital warts therapy, it was subsequently approved by the FDA for both actinic keratosis and superficial basal cell carcinoma. Imiquimod stimulates the immune system for the elimination of condylomas and spontaneous regression of warts suggests the presence of a cell-mediated active response. Warts removal rates are 50-61.8%, the recurrence rate at the 3-month follow-up visit is 9-14% and side effects are related to local depigmentation or vitiligo-like lesions. [25-27]

Imiquimod can also be used in superficial basal cell carcinomas in cases where surgical excision, electrotherapy or diathermic cleansing cannot be performed. Promising results were also reported in cases of Bowen disease, molluscum contagiosum, keloid, malignant lentigo, cutaneous T-cell lymphoma, cutaneous melanoma metastases and cutaneous leishmaniasis. [3]

Imiquimod has been used to treat haemangiomas in children in paediatric practice. A complete 10-week remission result was reported in a 4-month-old child with haemangioma being treated with 5% imiquimod. Also, remarkable results have been reported in a study of 10 haemangiomas of the infant treated with 5% imiquimod for 16 weeks, in which 4 patients had complete remissions. [28]

Promising results were obtained in the case of tibia-localized Bowen disease, difficult to treat surgically, with histological remission in 93% of cases [29] and also in Bowen disease with other locations such as perianal [30], infraumbilical [31], genital [32]. Interesting results have also been reported for keloid scars in the auricular lobe. [33]

Imiquimod is also utilized in experimental mice models for psoriasis. This widely used model demonstrates the anti-psoriasis effect of newly tested substances or improved formulas of already authorized molecules. Topical application of 5% imiquimod cream causes lesions

Tabelul 2. Posologia imiquimod-ului

Condiloame genitale externe	O aplicație/zi, 3 zile/săptămână, 16 săptămâni
Carcinom bazocelular	O aplicație/zi, superficial 5 zile/săptămână, 6 săptămâni
Keratoză actinică	O aplicație/zi, 3 zile /săptămână, 4 săptămâni cu evaluare la o lună.
Crema cu imiquimod trebuie lăsată să acționeze local cel puțin 8 ore.	

Table 2. Imiquimod posology

External genital condyloma	One application / day, 3 days / week, 16 weeks
Superficial basal cell carcinoma	One application / day, 5 days / week, 6 weeks
Actinic keratosis	One application / day, 3 days / week, 4 weeks with one month evaluation.
Imiquimod cream should be left to act locally for at least 8 hours.	

topică a cremei de 5% imiquimod determină leziuni caracteristice psoriazisului în plăci cu modificări histopatologice specifice axei IL-17/IL-23, cum ar fi hiperproliferarea epidermică, neoangiogenează, formarea de microabcese neutrofile și infiltrarea cu celule T CD4 pozitive și celule dendritice. [34] Astfel, mecanismul de acțiune al corticosteroizilor a fost confirmat și investigat în continuare și, împreună cu testarea betametazonei, s-au făcut dovezi ale efectului inhibitor al citokinelor dependente de limfocitele Th-17 și Th-1. [35] De asemenea, studii recente în vitro și in vivo folosind modelul de psoriazis cu imiquimod la șoarecele de laborator demonstrează efectul anti-psoriazis superior al tacrolimusului într-o microemulsie pe bază de tocoferil polietilen glicol 1000 Succinat (TGPS). [36]

4. Sinocatechinele

Sinocatechinele reprezintă un extract standardizat din frunze de ceai verde de *Camelia sinensis*, o specie din familia *Theaceae*, având în compoziție în principal polifenoli de ceai, în special catechine (peste 85%). Cea mai importantă catechină din unguent este 3-galatul de epigallocatechină, cu cea mai înaltă activitate biologică. [37-43]

Mecanism de acțiune

Sinocatechinele au rol antiviral, antioxidant și imunomodulator. Mecanismul antiviral presupune distrugerea selectivă a koilocitelor infectate prin acțiune directă. Prin inhibarea sintezei de IL-10 și a EGF are loc inhibarea proliferării koilocitelor iar activarea genelor supresoare

characteristic of plaque psoriasis with specific IL-17/IL-23 axis dependent histopathological changes like epidermal hyperproliferation, neoangiogenesis, neutrophilic microabcess formation and infiltration with CD4 positive T cells and dendritic cells. [34] Thus, the corticosteroids mechanism of action was confirmed and further investigated and along with betamethasone testing, evidence of the inhibitory effect of Th-17 and Th-1 lymphocyte-dependent cytokines was made. [35] Also, recent in vitro and in vivo studies using the imiquimod mouse model of psoriasis demonstrate the superior anti-psoriasis effect of tacrolimus in a tocopheryl polyethylene glycol 1000 Succinate (TGPS) - based microemulsion. [36]

4. Sinocatechins

Sinocatechins are a standardized green tea leaf extract of *Camelia sinensis*, a species of the *Theaceae* family, mainly composed of tea polyphenols, especially catechins (over 85%). The most important catechin in the ointment is epigallocatechin-3-gallate, having the highest biological activity. [37-43]

Mechanism of action

Sinocatechins have an antiviral, antioxidant and immunomodulatory role. The antiviral mechanism involves the direct selective destruction of infected koilocytes. By inhibiting the synthesis of IL-10 and EGF occurs the inhibition of the koilocytes proliferation along with the activation of the p53 and pRb tumor

tumorale p53 și pRb determină apoptoza acestora. [44-47]

Mecanismul imunomodulator presupune stimularea imunității celulare, cu promovarea sintezei de citokine, cum ar fi IL1 beta, TNF alfa, IFN gamma, fapt ce determină activarea limfocitelor T, B, macrofagelor și a celulelor prezentatoare de antigen. Prin inhibarea TNF beta are loc inhibarea mecanismului de supresie a răspunsului imun. Prin favorizarea inflamației locale apare eritemul, pruritul și așa numita senzație de arsură. [44-47]

Mecanismul antioxidant presupune activarea enzimelor antioxidante (glutation, catalază, superoxidismutaza) cu neutralizarea radicalilor liberi, inhibarea enzimelor prooxidante (COX 1,2-LOX 5) cu stoparea proliferării celulelor tumorale și inhibarea enzimelor matriciale (MMP 2,7,9) cu inhibarea angiogenezei. [44-47]

Doza recomandată este de 0,5 cm de unguent pentru toate verucile, aplicat de 3 ori pe zi. Reacțiile adverse sunt reprezentate de reacții locale de tipul eritem, edem, prurit, durere la locul aplicării.

Indicații

Unguentul cu sinocatechine 15% este indicat încă din anul 2015 în ghidul american CDC pentru tratamentul condiloamelor anogenitale externe iar cel cu concentrație 10% încă din anul 2012 este recomandare de grad A în ghidul european pentru tratamentul condiloamelor genitale externe.

Sunt raportate cazuri de remisiune completă verucilor faciale rezistente la alte tratamente după 20 de zile de tratament cu unguent cu sinocatechine 10%. [47]

De asemenea infecțiile cu moluscum contagiosum recalcitrante au fost tratate cu succes cu sinocatechine [48].

S-a raportat un caz de carcinom vulvar in situ, la o pacienta care a refuzat intervenția chirurgicală, cu remisiune completă după tratamentul cu sinocatechine. [49]

Efectul anti-psoriazis ale epigallocatechinei-3-galat au fost testate pe modelul cu imiquimod de inducere a psoriazisului la șoareci. Rezultatele obținute au arătat reducerea infiltratului limfocitar inflamator și scăderea nivelurilor IL-17A,

suppressor genes that determines cell apoptosis. [44-47]

The immunomodulatory mechanism involves the stimulation of cellular immunity, with cytokine synthesis, such as *IL1 beta*, *TNF alpha*, *IFN gamma*, and activation of T-lymphocytes, macrophages and antigen presenting cells. Along with *TNF beta* inhibition occurs the cancellation of immune response suppression mechanism. By favoring local inflammation appears erythema, pruritus and so-called burning sensation. [44-47]

The antioxidant mechanism involves the activation of antioxidant enzymes (glutathione, catalase, superoxide dismutase) with free radicals neutralization and inhibition of prooxidative enzymes (COX 1,2-LOX 5), tumoral cell proliferation, matrix enzymes (MMP 2,7,9) and angiogenesis [44-47]. The recommended dose is 0.5 cm of ointment for all warts, applied 3 times a day.

Adverse reactions are local reactions such as erythema, oedema, pruritus and pain at the application site.

Indications

The 15% sinocatechin ointment is indicated since 2015 in the American CDC guide for the treatment of external anogenital warts, and the 10% concentration is a grade A recommendation in the European guidelines for the treatment of external genital warts since 2012.

Cases of complete remission of facial warts resistant to other treatments are reported after 20 days of treatment with 10% sinocatechin ointment. [47]

Also recalcitrant molluscum contagiosum infections have been successfully treated with sinocatechins. [48]

A case of vulvar carcinoma in situ was reported in a patient who refused surgical intervention with complete remission after sinocatechin treatment. [49]

The anti-psoriasis effects of epigallocatechin-3-gallate were tested on the imiquimod model of psoriasis induction in mice. The results obtained showed reduction of inflammatory lymphocyte infiltrate and decrease in IL-17A, IL-17E, IL-22,

IL-17F, IL-22, IL-23, cu posibile utilizări promițătoare în terapia anti-psoriazis topică. [50]

5. Interferonii

Interferonii reprezintă o familie de glicoproteine secretate de majoritatea celulelor eucariote ca răspuns la o varietate de stimuli virali, bacterieni și tumorali. Există trei forme antigenice de interferon și anume: alfa (leucocitar), beta (fibroblastic), gama (imun). În dermatologie, o importanță deosebită o are IFN alfa 2a și IFN alfa 2b, cu rol imunomodulator, antiviral și antiproliferativ. Interferonii se pot administra atât intralezional cât și parenteral și se catabolizează renal. [3]

Mecanism de acțiune

Odată cu legarea moleculei de interferon la receptorii specifici de la nivelul celulelor țintă are loc activarea căii de semnalizare de tip JAK-STAT, dubla fosforilare, dimerizarea STAT și translocarea în nucleu cu inducerea transcripției genelor.

Efectul imunomodulator al interferonului apare prin activarea MHC I și II, creșterea numărului de celule NK și inhibarea producției de citokine Th-2 (IL-4 și IL-5).

Efecte adverse

Pe lângă reacțiile adverse pseudogripale și locale cutanate la locul injecției, interferonul poate determina pusee de reactivare a psoriazisului, efecte adverse neuro-psihiatrice, cardiovasculare, rabdomioliză, gastro-intestinale și mielosupresie. [3]

Indicații

Indicațiile aprobate de FDA ale interferonului sunt: condiloame acuminat (IFN alfa 2b), melanom malign (IFN alfa 2b), sarcom Kaposi asociat SIDA (IFN alfa 2b și IFN alfa 2a) și granulomatoză cronică (IFN gama). Indicațiile off-label sunt proliferările tumorale, bolile inflamatorii și infecțiile.

Interferonul alfa leucocitar uman (2×10^6 IU/g) în cremă hidrofiliă poate fi considerat un tratament eficient pentru primele episoade de herpes genital la bărbat [51]. De asemenea, acesta a determinat rezultate superioare cremei cu podofilotoxină 0.5% în tratamentul alternativ al verucilor genitale la bărbați. [52]

IL-23 levels, with possible promising uses in topical anti-psoriasis therapy. [50]

5. Interferons

Interferons represent a family of glycoproteins secreted by most eukaryotic cells in response to a variety of viral, bacterial and tumoral stimuli. There are three antigenic forms of interferon: alpha (leukocytic), beta (fibroblastic), gamma (immune). In dermatology, it is of particular importance IFN- α 2a and IFN- α 2b that have an immunomodulatory, antiviral and antiproliferative role. Interferons can be administered both intralesional and parenteral and are metabolized by kidneys. [3]

Mechanism of action

Once the interferon molecule is bound to specific target cell receptors, JAK-STAT signalling pathway is activated, with dual phosphorylation, STAT dimerization, and translocation into the nucleus where gene transcription is induced.

The immunomodulatory effect of interferon occurs by activating MHC I and II, increasing the number of NK cells and inhibiting the production of cytokine Th-2 (IL-4 and IL-5).

Side effects

Besides flu-like symptoms and cutaneous reactions at the site of injections, interferon can determine psoriasis flares, neurologic and psychiatric effects, cardiovascular effects, rhabdomyolysis, gastro-intestinal effects and bone marrow suppression. [3]

Indications

The indications endorsed by the FDA for interferon are: acuminat condylomas (IFN- α 2b), malignant melanoma (IFN- α 2b), AIDS associated Kaposi's sarcoma (IFN- α 2b and IFN- α 2a) and chronic granulomatosis (IFN gamma). Off-label indications are tumoral proliferation, inflammatory diseases and infections.

Human leukocyte alpha interferon (2×10^6 IU/g) in hydrophilic cream may be considered an effective treatment for the first episodes of genital herpes in man. [51] It also produces superior results compared to the 0.5% podophyllotoxin cream in the alternative treatment of genital warts in men. [52]

Tabel 3. Indicațiile off-label ale interferonului

Proliferări tumorale	Boli inflamatorii	Infecții
Carcinom bazocelular (α) Keratoză actinică (α) Carcinom scuamos (α) Condilom gigant Buschke-Lowenstein (α) Limfom cutanat cu celule T (α, β, γ) Granulomatoză (α, γ) Hemangiomi infantili (α) Angioame (α)	Dermatită atopică (γ) Keloid (α, γ) Boala Behçet (α) Sclerodermie (γ) Scleromixedem (α)	Veruci vulgare (α, β, γ) Epidermodisplazie veruciformă (α) Herpes zoster (α) Herpes simplex (α) Eritem necrolitic acral (cu hepatită C) (α) Leishmanioză (γ) Lepră (γ) <i>Complexul infecțiilor cu Mycobacterium avium</i> (γ)

Table 3. Off-label indications of interferon

Tumor proliferation	Inflammatory diseases	Infections
Basal cell carcinoma (α) Actinic keratosis (α) Squamous carcinoma (α) Buschke-Lowenstein giant condyloma (α) T-cell lymphoma (α, β, γ) Granulomatosis (α, β) Infantile Hemangioma (α) Angiomas (α)	Atopic dermatitis (β) Keloid (α, γ) Behçet's disease (α) Sclerodermia (α) Scleromixedem (α)	<u>Common warts</u> (α, β, γ) Veruciform epidermodisplasia (α) Herpes zoster (α) Herpes simplex (α) Acral necrolytic erythema (with hepatitis C) (α) Leishmaniasis (β) Leprosy (β) <i>Mycobacterium avium infection complex</i> (γ)

6. Difenciprona

Difenciprona a fost utilizată pe scară largă încă din 1980 în tratamentul alopeciei areata și a verucilor vulgare.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune în alopecie este bazat pe „teoria competiției antigenice” ce presupune faptul că răspunsul imun față de anumiți antigeni este inhibat de un alt răspuns imun la un antigen mai puternic. În boala netratată, infiltratul peribulbar este predominant format din celule T CD4 + cu un raport CD4/CD8 de 4:1. În urma tratamentului acest raport devine 1:1, cu creșterea numărului celulelor T CD8+ peribulbare. În plus, scade expresia anormală a HLA – A, B, C și DR în epiteliul foliculilor piloși.

6. Diphencyprone

Diphencyprone is a potent immunostimulatory contact sensitizer that has been widely used since 1980 in the *treatment* of alopecia areata and common warts.

Mechanism of action

The mechanism of action in alopecia is based on the “theory of antigenic competition” which implies that the immune response to certain antigens is inhibited by another immune response to a more potent antigen. In the untreated disease, peribulbar infiltrate is predominantly composed of CD4 + T cells with a CD4 / CD8 ratio of 4: 1. Following treatment, this ratio becomes 1: 1, with an increase in the number of CD8 + peribulbar T cells. In addition, abnormal HLA - A, B, C and DR expression decreases in the follicle epithelium.

Bibliografie/Bibliography

1. Diaconu J.C, Coman O.A, Benea V. Tratat de terapie dermatovenerologică, București, Ed. Viața medicală românească, 2002.
2. Tranchant C, Braun S, Warter JM. Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins, Rev Neurol (Paris). 1989;145(12):813-8.
3. Bologna L. Jean, Jorizzo L. Joseph, Schaffer F. Julie. Dermatology 3rd edition, Saunders Elsevier, 2012.
4. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Skin Diseases – Classification of topical corticosteroids.
5. K. Lahiri (ed.), A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology, Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018.
6. Altura BM. Role of glucocorticosteroids in local regulation of blood flow. Am J Phys. 1966;211:1393.

7. Arijit Coondoo, Meghana Phiske, Shyam Verma and Koushik Lahiri. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit, *Indian Dermatol Online J.* 2014 Oct-Dec; 5(4): 416–425.
8. Sanjay K. Rathi and Paschal D'Souza. Rational and Ethical Use of Topical Corticosteroids Based on Safety and Efficacy, *Indian J Dermatol.* 2012 Jul-Aug; 57(4): 251–259.
9. Katarzyna Gutfreund, Wojciech Bienias, Anna Szewczyk, and Andrzej Kaszuba. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use, *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Jun; 30(3): 165–169.
10. Mohammad Maged. Y. El-Batawy, Manal A.-W. Bosseila, Heba M. Mashaly, Vanessa Suzan G.A. Hafez. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Dermatological Science* 54 (2009) 76–87.
11. D. Thaçi and R. Salgo. The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update, *Acta Dermatoven APA Vol* 16, 2007, No 2.
12. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis, .
13. Andrea Sisti, Giovanni Sisti, Carlo Maria Oranges. Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: a comprehensive literature review, *An Bras Dermatol.* 2016 Mar-Apr; 91(2): 187–195
14. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study, *Br J Dermatol.* 2003 Jun;148(6):1242-4.
15. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea, *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jan;50(1):107-8.
16. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report., *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jun;44(6):995-8.
17. Böhm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus, *Arch Dermatol.* 2003 Jul;139(7):922-4.
18. Miller RL *et al.* Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
19. Hemmi H *et al.* *Nat Immunol* 2002; 3: 196-200.
20. Jurk M *et al.* *Nat Immunol* 2002; 3: 499.
21. Akira S *et al.* *Immunol Lett* 2003; 85: 85-95.
22. Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003; 149(Suppl. 66): 5-8.
23. Urošević M *et al.* Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1325-1332.
24. Miller RL *et al.* Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
25. Edwards L, Ferenczy A, Eron L *et al.* *Arch Dermatol* 1998; 34: 25-30; Gollnick H, Barasso R, Jappe U *et al.*
26. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 22-28; Buck HW, Fortier M, Knudsen J, Paavonen J. *Int J Gyn Obs* 2002;77(3): 231-8;
27. Sauder DN, Skinner Jnr RB, Fox TL, Owens ML. *Sex Trans Dis* 2002; 30(2): 124-128.
28. Kevin R. Loughlin, Joyce A. Generali, Simon and Schuster, 2006, *The Guide to Off-label Prescription Drugs: New Uses for FDA-approved Prescription Drugs.*
29. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Mar;44(3):462-70.
30. Van Egmond S, Hoedemaker C, Sinclair R. Successful treatment of perianal Bowen's disease with imiquimod. *Int J Dermatol.* 2007 Mar;46(3):318-9.
31. Martínez S, del Boz J, Vera A, Sanz A, Crespo V. Spindle-cell carcinoma in situ treated with 5% imiquimod, *Actas Dermosifiliogr.* 2006 May;97(4):267-70.
32. Kishi C, Shimizu A, Kato M, Amano H, Ishikawa O. Successful treatment of genital Bowen's disease with imiquimod 5% cream, *Int J STD AIDS.* 2015 Sep;26(10):752-4. doi: 10.1177/0956462414553615. Epub 2014 Sep 25.
33. Martín-García RF, Busquets AC. Postsurgical use of imiquimod 5% cream in the prevention of earlobe keloid recurrences: results of an open-label, pilot study. *Dermatol Surg.* 2005 Nov;31(11 Pt 1):1394-8.
34. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, Cornelissen F, Mus AM, Florencia E, Prems EP, Lubberts E, Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis, *J Immunol.* 2009 May 1; 182(9):5836-45.
35. Mori H, Arita K, Yamaguchi T, Hirai M, Kurebayashi Y, Effects of Topical Application of Betamethasone on Imiquimod-induced Psoriasis-like Skin Inflammation in Mice, *Kobe J Med Sci.* 2016 Sep 9;62(4):E79-E88.
36. Wan T, Pan J, Long Y, Yu K, Wang Y, Pan W, Ruan W, Qin M, Wu C, Xu Y, Dual roles of TPGS based microemulsion for tacrolimus: Enhancing the percutaneous delivery and anti-psoriatic efficacy. *Int J Pharm.* 2017 Aug 7;528(1-2):511-523.

37. Ahmad N, Cheng P and Mukhtar H. Cell cycle dysregulation by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 257: 328–334.
38. Li HC, Yashiki S, Sonoda J, et al. Green tea polyphenols induce apoptosis in vitro in peripheral blood T lymphocytes of adult T-cell leukemia patients. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 34–40.
39. Yang GY, Liao J, Kim K, et al. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis* 1998; 19: 611–616.
40. Ahn WS, Yoo J, Huh SW, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 383–390.
41. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, et al. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 389–406.
42. Nguyen HP, Doan HQ, Brunell DJ, et al. Apoptotic gene expression in sinecatechins-treated external genital and perianal warts. *Viral Immunol* 2014; 27: 556–558.
43. Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12: 783-79.
44. Tyring SK. Effect of sinecatechins on HPV-activated cell growth and induction of apoptosis. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2012; 5: 34-41.
45. Nguyen et al. Apoptotic gene expression in sinecatechins-treated external genital and perianal warts. *Viral Immunol.* 2014 Dec;27(10):556-8.
46. Tyring S. Sinecatechins Effects on HPV-induced enzymes involved in inflammatory mediator generation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 19-26.
47. Clouth A, Schöfer H. Treatment of recalcitrant facial verrucae vulgares with sinecatechins (greentea catechins) ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jan;29(1):178-9.
48. Padilla España L, Mota-Burgos A, Martínez-Amo JL, Benavente-Ortiz F, Rodríguez-Bujaldón A, Hernández-Montoya C. Recalcitrant molluscum contagiosum successfully treated with sinecatechins. *Dermatol Ther.* 2016 Jul;29(4):217-8.
49. Natasha Gupta, Ernesto Rodriguez, Vaagn Andikyan, Stacy P. Salob and Dennis Chia. A case report of vulvar carcinoma in situ treated with sinecatechins with complete response, *Gynecol Oncol Case Rep.* 2013 Nov; 6: 10–12.
50. Zhang S, Liu X, Mei L, Wang H, Fang F. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Aug 31; 16(1):334.
51. Syed TA, Cheema KM, Kahlon BM, Kahlon RC, Khayyami M, Kahlon AM, Kahlon MM. Human leukocyte interferon-alpha in cream for the treatment of genital herpes in Asian males. A placebo-controlled, double-blind study, *Dermatology.* 1995;191(1):32-5.
52. Syed TA, Cheema KM, Khayyami M, Ahmad SA, Ahmad SH, Ahmad S, Ahmad SA. Dermatology Human leukocyte interferon-alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study.. 1995;191(2):129-32.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Nițescu Diana Ana-Maria
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale “Victor Babeș”, București, România
Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, România
e-mail: drnitescudiana@gmail.com.

Correspondance address: Nițescu Diana Ana-Maria
“Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Bucharest, Romania
“Titu Maiorescu” University, Faculty of Medicine, Bucharest, Romania
e-mail: drnitescudiana@gmail.com.