

## STATINELE POSIBILĂ TERAPIE ÎN ALOPECIA AREATA

STATINS A POSSIBLE NEW TREATMENT  
FOR ALOPECIA AREATA

ADINA DOBRIȚOIU, D. FORSEA\*

București

**Rezumat**

Statinele sunt cea mai utilizată clasă de hipolipemiente. Ele și-au dovedit proprietățile imunomodulatorii în diferite studii efectuate atât în vitro cât și în vivo. Potențialul lor imunomodulator a avut un rol benefic în tratamentul unor afecțiuni autoimune severe: poliartrita reumatoidă sau lupus sistemic. Alopecia areata are ca substrat un mecanism autoimun în care predomină limfocitele T. Modul de acțiune al statinelor asupra răspunsului imun și patogenia alopeciei areata sugerează o posibilă eficiență terapeutică a acestei clase de medicamente în tratamentul bolii firului de păr.

**Cuvinte cheie:** statine, alopecie areata, tratament, boli autoimune.

**Summary**

Statins are widely used in medical practice as a cholesterol lowering agents. Many different studies suggests that they also exert immunomodulatoris proprieties. Because of this potential statins could provide a potential treatment for various chronic inflammatory diseases, such as: systemic lupus, rheumatoid arthritis. Alopecia areata is an autoimmune disease with T helper limfocytes having an important role in the development of the alopecic patches. The statins immunomodulatory activities and alopecia areata pathogenesis suggest that this class of drugs can be a therapeutic option in hair scalp disease.

**Key words:** statins, alopecia areata, treatment, autoimmune disease.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 95-101

**Scurt istoric**

Statinele, cea mai utilizată clasă dintre hipolipemiente, au fost prima oară descoperite în 1971 când Akira Endo și Kuroda au început cercetări cu privire la microorganismele care produc inhibitori de HMG-CoA reductaza. Această enzimă convertește HMG-CoA la mevalonat adică catalizează prima etapă din calea de sinteză a colesterolului.(1).

Prima statină supusă studiilor a fost mevastatinul obținut din Penicillium citrinum și

**Titlu engleză**

Statins, the most used cholesterol-lowering drugs, were first discovered in 1971 when Akira Endo si Kuroda began research on microorganism that produce HMG-CoA reductase inhibitors. This enzyme convert HMG-CoA to mevalonate, which is the first reaction of cholesterol biosynthesis pathway.(1) The first statins used in clinical practice were mevastatin from Penicilinum citrum and lovastatin from from Aspergillus terreus. In 1980 this substances

\* Spitalul Colentina București.

ulterior lovastatin din *Aspergillus terreus*. În 1980 aceste substanțe s-au dovedit eficiente în a scădea LDL colesterolul, în studii efectuate pe oameni.(1.)

În 1995, într-un studiu efectuat, pravastatinul a redus episoadele de rejet de grefă și a crescut supraviețuirea la cei cu transplant cardiac, eveniment independent de gradul de scădere al colesterolului plasmatic. Ulterior, studii în vitro au dovedit că statinele interferă cu producția unor importante citokine proinflamatorii și cu expresia moleculelor de histocompatibilitate. (5)

### Farmacocinetica

Familia statinelor cuprinde atât substanțe naturale cât și sintetice, toate având același efect pe profilul lipidic. Diferențele structurale între substanțele aceleiași clase explică farmacocinetica diferită a acestora. Simvastatinul, lovastatinul, fluvastatinul, atorvastatinul și rosuvastatinul au importante diferențe în ceea ce privește lipofilia, metabolismul și potențialele reacții adverse. Statinele nu sunt similar ca potență, nici în ceea ce privește efectul hipolipemiant sau antiinflamator. Un exemplu este excluderea de pe piață a cerivastatinului datorită efectelor sale miotoxice, nemaiobservate la o altă statină. (3)

Statinele sunt în general bine tolerate. Pot avea un potențial hepatotoxic și au efect teratogen. Din acest motiv nu se administrează în sarcină sau la femei, fără administrarea concomitentă de contraceptive. Nu se administrează în perioadă de lactație sau la cei cu probleme hepatice sau renale.(3) Totodată pot crește INR-ul la cei aflați în tratament cu anticoagulante orale, majoritatea substanțelor din această clasă de medicamente, fiind metabolizate la nivelul citocromului P450.(3)

### Efecte imunomodulatorii ale statinelor

Efectele imunomodulatorii ale statinelor și efectul lor benefic în tratamentul unor boli dermatologice au fost prima oară introduse în 2004.(2.)

S-a dovedit că statinele influențează multiple etape ale inflamației incluzând migrarea și aderarea leucocitelor, stimularea limfocitelor T, biodisponibilitatea NO, generarea de radicali liberi și angiogeneza.(3)

Studiile efectuate au arătat variatele efecte imunomodulatorii ale statinelor. Statinele inhibă

showed their efficiency in lowering LDL-cholesterol in humans.(1)

In 1995 in a study pravastatin reduced the rejections episodes in transplanted patients and increased the survival independently of the cholesterol -lowering rate. Subsequent studies proved that statins interfered with pro-inflammatory cytokines synthesis and expression of adhesion molecules and histocompatibility complex molecules.

### Farmacokinetics

Family of statins has both natural, fermentation-derived, and synthetic substances all of them having the same effects on lipidic profile. The different chemical structure explain the different pharmacokinetics. Although there are a part of the same class simvastatin, fluvastatin, lovastatin, atorvastatin and rosuvastatin has important differences in their lipophilic properties, metabolism and potential side effects. For example, cerivastatin was withdrawn from the market due to severe myotoxicity it can induce. Their effectiveness in lipid-lowering and anti-inflammatory effects are also different.(3)

Statins are usually well tolerated. They are hepatotoxic and teratogenic. They can not be administrated in pregnancy or in woman of childbearing age without contraception. They are not recommended during breast-feeding or in those with hepatic or renal insufficiency.(3) They may increase the INR in patients treated with warfarin, most of them being metabolized in cytochrome P 450.(3)

### The immunomodulatory effects of statins

The immunomodulatory effects of statins and their benefit in treating dermatologic disease were first introduced in 2004.(2)

It was showed that statins influence multiple steps in the inflammation process, including leucocytes migration and adhesion, T-cell stimulation, NO bioavailability, free radicals generation and angiogenesis.(3)

In vitro studies proved the different immunomodulatory effects of statins. Statins inhibit the excretion of intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1), lymphocyte function- associated antigen (LFA-1 )(CDIIa/CDr8) and monocyte

expresia la nivelul leucocitelor și celulelor endoteliale a moleculelor de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), a antigenul asociat funcției limfocitare LFA-1 (CD11a/CD18), și a proteinei chemotactice a monocitelor-1 (MAC-1). Totodată interferează cu interacția între LFA-1 și ICAM-1, legându-se de LFA-1 și inhibând infiltrarea limfocitară la locul inflamației.(2). Statinele se leagă de un loc alosteric lui LFA1, independent de efectul asupra HMG-Co A reductazei. (3) Deoarece legătura între LFA-1 și ICAM-1 este esențială pentru prezentarea antigenului, statinele inhibă nu doar prezentarea antigenului ci și activarea limfocitară. (2)

Efectul inhibitor asupra exprimării moleculelor de histocompatibilitate de tip II (MHC II) contribuie în plus la acest efect. Este dovedit că atorvastatinul, cea mai potentă în diminuarea colesterolului, este și cea mai potentă pentru inhibarea expresiei MHC clasa a II.(2,5) Acest efect se adresează doar exprimării de MHC clasa II inductibil și nu pentru expresia constitutivă de MHC clasa II sau clasa I.(5)

Lovastatinul este cunoscut ca inhibitor a sintetazei oxidului nitric și a producției de citokine proinflamatorii- TNF- $\alpha$ , IFN- $\delta$ , IL-8, IL-1 $\beta$  și IL6 la nivelul macrofagelor și este capabil să inducă un răspuns inflamator de tip Th2.(2,5).(5)

Mecanismul exact responsabil de activitatea anti-inflamatorie este incomplet cunoscut. Se presupune că statinele, interferând cu sinteza colesterolului prin blocarea HMG-CoA reductazei, scad și concentrația unor substanțe intermediare numite isoprenoide. Acestea sunt importante atașamente ale membranei celulare prin care se promovează inflamația prin căi intracelulare. Astfel statinele își manifestă funcțiile pleiotropice, prin directă inhibare a acestor GTP-aze. Un exemplu este calea fosfatidil-inozitol 3-posfat, un mesager secundar implicat în diverse funcții ale limfocitului T.(2,5)

Mevalonatul, produsul enzimei HMG-Co A reductazei, este un precursor important al farnesyl pirofosfat și geranylgeranylpirofosfat, ambele molecule de semnal intracelular. Multe din efectele statinelor se explică prin acești mediatori secundari. De exemplu, inhibarea secreției de către monocite a metaloproteinazei -9 este mediată geranylgeranylfosfat. (3)

chemotactic protein-1(MAC-1). They interfere with LFA-1-ICAM-1 interaction, through binding to LFA-1, thereby suppressing leukocyte infiltration into the inflammatory sites.(2). Statins binds an allosteric place of LFA-1 unrelated to their effect on HMG-CoA reductase. As the interaction between LFA-1 and ICAM-1 is essential for antigen presentation, statins suppress not only antigen presentation but also activation of lymphocytes. This effect is amplified by the inhibitory action on the expression of major histocompatibility complex (MHC) class II of this drugs. Atorvastatin is the most potent in this action.

Lovastatin is shown to block the induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and the production of proinflammatory cytokines, TNF- $\alpha$ , INF- $\delta$ , IL-8, IL-1 $\beta$  and IL-6 in macrophages, and to induce a T helper type 2 inflammatory response.

Statins mechanism of action which explain the anti-inflammatory activities is currently unknown. By inhibiting HMG-CoA reductase on the pathway of cholesterol biosynthesis, statins depress the intracellular concentration of some intermediate substance called isoprenoid. Isoprenoid are important lipid membrane attachments with an important role in activation of intracellular pathways which promote inflammatory process. It is possible that statins exert their pleiotropic effects through direct inhibition of these GTP binding protein. One example of this intracellular pathways is the phosphatidyl-inositol -3 phosphate, an important second messenger which is involved in a variety of T-cell function, pathway.(2,5).

Mevalonat, the product of HMG-CoA reductase enzyme is an important precursor of farnesyl pyrophosphate and geranylgeranylpyrophosphate, both intracellular signaling molecules. Many of the statins effects take place through these second messengers. For example, the inhibition of matrix metalloproteinase-9 secretion from monocytes is mediated by geranylgeranylpyrophosphate.(3).

Statins downregulate the expression of Th-1 chemokine receptors, CCR5 and CXCR3, on T cell

Statinele scad și expresia receptorilor chemochinelor CCR5 și CXCR3 la nivelul celulelor T și inhibă și eliberarea de chemochine de la nivelul celulelor endoteliale. Aceste două efecte contribuie suplimentar la prevenirea infiltrării cu leucocite la locul inflamației.(5)

Statinele inhibă proliferarea celulelor mononucleare din sângele periferic într-o manieră doză-dependentă. Simvastatinul, cel mai puțin hidrofobil fiind cel mai potent. Activitatea celulelor NK este inhibată de statine in vitro.(5).

Efectele antiinflamatorii ale statinelor au fost traduse și în arealul dermatologic. Statinele se pot dovedi eficiente și în tratamentul altor afecțiuni dermatologice: alopecie areata, pemfigoid bulos și lichen plan, caracterizate prin prezenta inflamației și infiltratului limfocitar. (4,5)

*Table I. Efectele pleiotrope ale statinelor (3)*

<p><b>EFECTE ASUPRA FUNCȚIEI ENDOTELIALE</b></p> <p>Inhibă exprimarea endotelinei 1 Stimulează sinteza NO sintetazei Îmbunătățirea funcției endoteliale prin creșterea NO endotelial Protective împotriva AVC ischemic la șoareci Up-reglarea factorului decay, protective împotriva injuriei endoteliale provocate de complement</p> <p><b>EFECTE ASUPRA MACROFAGELOR ȘI A LIMFOCITELOR T</b></p> <p>Scade adeziunea limfocit-endotelială Inhibă stimularea limfocitelor T</p> <p><b>EFECTE PE INFLAMAȚIE</b></p> <p>Reducerea sintezei de cytokine, inclusiv IL-6, IL-1, TNF<math>\alpha</math></p> <p><b>EFECTE PE REMODELAREA PERETELUI ARTERIAL/STABILITATEA PLĂCII</b></p> <p>Inhibă proliferarea și crește apoptoza celulelor musculare netede ale peretelui vascular Efect variabil asupra angiogenezei Inhibă expresia matrixproteinelor</p> <p><b>EFECTE PE GENERAREA DE RADICALI LIBERI</b></p> <p>Scade sinteza speciilor reactive de oxygen</p> <p><b>EFECTE ASUPRA TROMBOZEI (POATE SĂ NU FIE UN EFECT DE CLASĂ)</b></p> <p>Reduce expresia factorilor tisulari Scade activarea plachetară Crește fibrinoliza Efect variabil asupra inhibitorului 1 al activatorului de plasminogen</p> <p><b>EFECTE ASUPRA OSTEObLASTELOR ȘI DENSITĂȚII OSOASE</b></p> <p>Crește activitatea osteoblastelor și stimulează osteogeneza la șobolani Crește sinteza de protein morfogenică de tip 2, osteocalcinei, factor de creștere endotelială vascular</p>
---

and inhibit the chemokine release by endothelial cells. These two effects contribute further to their role in prevention of leukocyte entry to the inflammation site.(5).

Statins inhibit proliferation of stimulated peripheral blood mononuclear cells in a dose dependent manner. Simvastatin the least hydrophilic being the most potent. The activity of NK is inhibited by statins in vitro.(5).

The antiinflammatory effect of statins has been use in dermatologic area. Statines can be useful in the treatment of several skin disease: alopecia areata, bullos pemphigoides, lichen planus, and other diseases with lymphocyte inflammatory process.(4,5)

*Table I. The pleiotropic effect of statins (3)*

<p><b>EFFECTS ON ENDOTHELIAL FUNCTION</b></p> <p>Inhibition of endothelin-1 expression Stimulation of endothelial NO (b) synthase Improvement in endothelial function via increased endothelial NO Protection against ischemic stroke in mice, mediated by endothelial NO synthase Upregulation of decay-accelerating factor, protecting against complement-mediated endothelial injury</p> <p><b>EFFECTS ON MACROPHAGE AND T-CELL RECRUITMENT</b></p> <p>Decrease in leukocyte-endothelial adhesion Inhibition of T-cell stimulation</p> <p><b>EFFECTS ON INFLAMMATION</b></p> <p>Reduction of cytokine synthesis, including interleukin-6, interleukin-1[beta], and tumor necrosis factor-[alpha]</p> <p><b>EFFECTS ON ARTERIAL WALL REMODELING/PLAQUE STABILIZATION</b></p> <p>Inhibition of proliferation and increase in apoptosis of vascular smooth muscle cells Variable effects on angiogenesis Inhibition of matrix metalloproteinase expression</p> <p><b>EFFECTS ON FREE RADICAL GENERATION</b></p> <p>Decrease in production of reactive oxygen species</p> <p><b>EFFECTS ON THROMBOSIS (MAY NOT BE CLASS EFFECTS)</b></p> <p>Reduction in tissue factor expression Decrease in platelet activation Increased fibrinolysis Variable effects on plasminogen activator inhibitor-1</p> <p><b>EFFECTS ON OSTEObLASTS AND BONE DENSITY</b></p> <p>Increase in osteoblast activity and enhancement of bone formation in vitro and in rodents Elevated production of bone morphogenic protein-2, osteocalcin and vascular endothelial growth factor</p>
--

## Patogenia alopeciei areata

Alopecia areata este o afecțiune cronică, recurentă a firului de păr, caracterizată clinic printr-un pattern variabil, de la mici plăci alopecice la nivelul scalpului, la forme extreme, numite alopecia universalis, în care firele de păr lipsesc de pe întreaga suprafața a corpului.

Patogenia bolii este complexă și nu este pe deplin elucidată. Există multe evidențe cum că alopecia este o afecțiune autoimună specifică de organ, în care limfocitele T interacționează cu keratinocitele la nivelul foliculului pilos, rezultând eliberarea de citokine pentru Th1 și 2. Boala apare la indivizi predispuși genetic, iar factori de mediu pot fi responsabili ca triggeri ai bolii.(7)

Firele de păr în stadiul anagen prezintă un infiltrat inflamator perifolicular și intrafolicular în jurul bulbului și papilei firului de păr. Infiltratul inflamator este alcătuit în principal de limfocite T, cu o preponderență a limfocitelor T CD4+ și o mixtură de macrofage și celule Langerhans. Inflamația lipsește în jurul istmului, locul unde se află celulele stem.

Infiltratul inflamator al bulbului și al papilei poate fi acompaniat de o expresie crescută a moleculelor de histocompatibilitate de tip I și II aberante și a moleculelor de adeziune ICAM-1, care se presupune a fi rezultatul eliberării de citokine din limfocitul T. Aceste elemente pot fi observate și în zone clinic normale.

În urma acestui proces inflamtor ciclul de viață al firului de păr este perturbat. Are loc o trecere prematură din stadiul anagen, în care nu este posibilă sinteza unui fir de păr normal, direct în telogen. Urmează ca acest ciclu incomplet să se reia pe toată perioada de activitate a bolii.

## Statinele posibilă terapie în alopecia areata

Interferarea statinelor cu LFA-1, perturbarea legăturii între LFA1 și moleculele de adeziune ICAM-1, scăderea expresiei de molecule de histocompatibilitate de tip MHC clasă II, precum și orientarea răspunsului de la Th1 la Th2 poate explica eficiența lor în tratamentul alopeciei areata.(5,6)

Există similitudini între mecanismele de acțiune ale statinelor și alte terapii care și-au

## Alopecia areata pathogenesis

Alopecia areata is a chronic inflammatory disease of hair follicle with a variable clinic aspects from small alopecic patches on the scalp to severe forms as alopecia universalis, with all the hair-bearing areas of the body affected.

Alopecia areata pathogenesis is not fully understood. Current evidence indicates that alopecia areata is an organ specific autoimmune disease with T-cell immunity playing an important role. T lymphocyte interact with keratinocytes from hair bulb and determine pro-inflammatory cytokines release. The disease appear in genetically predispose individuals and environmental factors may be responsible for triggering the disease.(7).

Anagen follicles characteristically show a perifollicular and intrafollicular inflammatory cell infiltrate, around the bulb and papilla. The inflammatory infiltrate is composed mainly of activated T lymphocytes with preponderance of CD4 cells and an admixture of macrophages and Langerhans cells. None inflammatory infiltrate is seen around the isthmus of the hair follicle, the site for hair follicle stem cells.(7)

There is also an increase expression of HLA class I and II antigens and of intercellular adhesion molecule (ICAM-1) which is a result of the local release of T cell cytokines. This elements can be also seen in clinically normal areas.(7)

The inflammatory process disturb the hair growth cycle. There is a precipitation of anagen follicles into telogen. In anagen it is not possible a good hair shaft synthesis. The incomplete hair grow cycle is repeted until the disease activity subsides.(7)

## Statins a possible therapy in alopecia areata

Throw binding LFA-1, interfering the interaction between LFA-1 and ICAM-1, down regulating the MHC class II expression and shifting to TH2 response statins can be a possible therapeutic agent for alopecia areata.(5,6)

There are some similarities between statins mechanism of action and other therapies for alopecia areata, which already proved their efficiencies.

Cyclosporine is an immunosuppressant agent that inhibits helper T-cell activation and

dovedit deja eficiența în tratamentul alopeciei areata.

Ciclosporina este un imunosupresor care inhibă activarea limfocitului T și scade sinteza de interferon de tip gama. S-a dovedit eficiență în tratarea alopeciei areata, însă utilitatea ei este limitată de posibilele reacții adverse precum și de riscul recăderilor.(9) Imunoterapia cu difenilciclopropenonă, metoda indicată în tratamentul formelor extinse de alopecie areata la adult, are ca mecanism de acțiune reducerea raportului între limfocitele CD4: CD8 și apoptoza limfocitelor perifoliculare. (9).

Există câteva cazuri prezentate deja în literatură, în care beneficiul terapiei cu statine în alopecia areata, a fost demonstrat. Este vorba despre doi pacienți cu forme refractare de alopecie areata totalis care au beneficiat de tratamentul cu simvastatin și ezetimibe asociat corticoterapiei intralezionale și un alt caz al unui pacient cu alopecie universalis refractară, care a beneficiat de aceeași asociere (10,11).

## Concluzie

O mare șansă a medicinei contemporane este de a rupe tradiționalele compartimentari dintre diverse domenii. Legături neașteptate între diferite arii ale medicinei sunt de un interes particular.

Statinele importante hipolipemiante și-au dovedit proprietățile imunomodulatorii în diferite studii experimentale sau clinice. Rolul lor în tratamentul alopeciei areata nu e pe deplin exploatat dar având în vedere reacțiile adverse minime posibile, eficiența lor ar putea fi încercată anterior altor terapii sistemice.

Intrat în redacție: 26.01.2011

## Bibliografie/Bibliography:

1. Adaye Egesi, Grace Sun, Amor Khachemoune, Rashid M. - Rashid Statins in skin: research and rediscovery, from psoriasis to sclerosis, *Journal of Drugs in Dermatology*, August, 2010.
2. Farideh Jowar, Mohammad Reza Namazi - Statins in dermatology, *International Journal of Dermatology*, 2010,49, 1235-1243.
3. Statin therapy in rheumatoid arthritis, *Southern Medical Journal*, 2005\*
4. Oliviera Stajadinovic, Elizabeth Lebrun, Irena Pastar, Robert Kisner, Stephen C Davis - Marjana Tomic-Canic- Statins as a potential therapeutic agents for healing disorders - [www.madscape.com](http://www.madscape.com)
5. Namazi MR - Statins: novel addition to the dermatologic arsenal - *Experimental dermatology* 2004;13: 33-339;

suppresses interferon gamma production. It proved its success in alopecia areata treatment but the possible side effects and a high relapse rate make it generally not recommended.(9). Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone (DPCB) is the treatment of choice for adults with extensive forms of alopecia areata. The mechanism of action of topical sensitizer is changing the peribulbar CD4/CD8 lymphocyte ratio, and perifollicular lymphocyte apoptosis. (9).

There are a few cases presented in literature which sustained the statins as a possible treatment for alopecia areata.

There are two patients with severe, refractory forms of alopecia areata who improved after treatment with simvastatin and ezetimibe associated to intralesional corticotherapy. There is another case of universalis alopecia with a good response to the same therapy. (10,11)

## Conclusion

A major challenge of contemporary medicine is to break the traditional frontiers between different domains. There is a particular interest in unexpected connections between various areas of medicine. Statins an important hypolipemiant drugs, proved their immunomodulatory effects in different experimental or clinical studies. Their place in alopecia areata treatment is not enough explored but due to their minimal side effects statins can be a recommended option in refractory cases, before other systemic therapy.

Received: 26.01.2011

6. Robins DN - Case reports: alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy, *J Drugs Dermatol*, 2007 Sep;6(9):946-7. Alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy.
7. Tony Burns, Rook's Text Book of Dermatology, 7<sup>th</sup> edition chapter 63: Disorder of hair, Alopecia Areata, A.G. Messenger, pp63.36-63.46
8. Amy J. Mc Michael - The genetic epidemiology and autoimmune pathogenesis of alopecia areata, *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1997,(9), 36-43.
9. Abdullah Alkhalifah, Adel Alsantali, Eddy Wang, Kevin J. McElwee, Jerry Shapiro - Alopecia areata update. Part II. Treatment, *J Am Acad Dermatol*, vol 62, 2, 191-202.
10. Ali A, Martin JM - Hair growth in patients alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe, *J Drugs Dermatol*, 2010 Jan; 9(1):62-4.
11. Robins DN - Case reports: alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy, *J Drugs Dermatol*, 2007 Sep;6(9):946-7.

\* This research was funded by grants NIH AR47780, Kirkland Fellowship, Arthritis Foundation/American College of Rheumatology Physician Scientist Development Award, Harvard Medical School/Eli Lilly 50th Anniversary Scholars in Medicine Award.

Adresă de corespondență:  
Correspondence adress:

E-mail: [adina\\_dobritoiu@yahoo.com](mailto:adina_dobritoiu@yahoo.com)