

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS VULGARİS HASTALARINDA NÜKLEER FAKTÖR
KAPPA B (NF- κ B) İLE İLİŞKİLİ KODLAMAYAN RNA'LARIN
(NCRNA) ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SEVİLAY ERTÜRK**

**DANIŞMAN
PROF.DR. NİDA KAÇAR**

DENİZLİ - 2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS VULGARİS HASTALARINDA NÜKLEER FAKTÖR
KAPPA B (NF-κB) İLE İLİŞKİLİ KODLAMAYAN RNA'LARIN
(NCRNA) ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SEVİLAY ERTÜRK**

**DANIŞMAN
PROF.DR. NİDA KAÇAR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 28.04.2022 tarih ve 15 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2023

TEŞEKKÜR

Sadece tez dönemimle kalmayıp, bütün asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan; sabrını, hoşgörüsünü, emeğini benden esirgemeyen; her daim bana ilham olacak değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Nida KAÇAR'a,

Eğitim hayatım boyunca mesleki anlamda ufkumu genişleten, her biri benim için ayrı ayrı idol olan değerli hocalarım Prof. Dr. Şeniz DUYGULU, Prof. Dr. Ahmet METİN, Doç. Dr. Hülya CENK, Dr. Öğr. Üyesi Şule GÖKŞİN, Dr. Öğr. Üyesi Özge Sevil KARSTARLI BAKAY'a.

Uzmanlık eğitimim sürecinde hayata gözlerini yuman, sevgi dolu yüreği ve sabrıyla beni büyütüp bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın en büyük mimarı birtanecik annem Fatma ERTÜRK'e,

Her daim desteklerini hissettiğim; koşulsuz sevgi, sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan canım babam Mesut ERTÜRK ve biricik kardeşim Umut Can ERTÜRK'e,

Stresli, yoğun çalışma ortamım ve tez dönemimde en büyük motivasyon kaynağım olan, sadece iş paylaşımıyla kalmayıp aynı zamanda sıkıntılarımın ortak, eğlenceli günlerime paydaş olan başta Dr. Süleyman KAYA ve Dr. Bekir KURT olmak üzere canım bölüm arkadaşlarıma,

Tezimin kontrol grubundaki materyalleri toplamam için desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Hakan ÖZCAN ve Dr. Öğr. Üyesi Emine ŞEKER ÜN'e,

Çalışmamın genetik testleri ve istatistiksel analizleri aşamasındaki her türlü desteği ve hoşgörüsü için Dr. Öğr. Üyesi Ayşen Buket ER URGANCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevilay ERTÜRK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
ÖZET	XIII
İNGİLİZCE ÖZET	XV
GİRİŞ	1
AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER	4
PSORİAZİS	4
Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
Etyopatogenez.....	5
<i>Genetik Faktörler</i>	5
<i>Çevresel ve Metabolik Faktörler</i>	8
<i>İmmünolojik Faktörler</i>	8
Komorbiditeler.....	10
Klinik.....	11
<i>Kronik Plak Psoriasis</i>	11
Histopatolojisi.....	12
Tedavi.....	12
NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (NF- κB).....	14
Tanımı.....	14
NF-κB Protein Ailesi ve NF-κB'nin Yapısı.....	15
NF- κB Sinyal Yolağının İnhibisyonu	15
NF- κB Sinyal Yolağının Aktivasyonu.....	16
NF- κB ve Psoriasis.....	18
KODLAMAYAN RNA (NCRNA)'LAR.....	19

Tanım ve Sınıflandırma.....	19
<i>Küçük Kodlamayan RNA (sncRNA) 'lar</i>	19
<i>Uzun Kodlamayan RNA(lncRNA) 'lar</i>	20
ncRNA- ncRNA Etkileşimleri.....	21
Uzun Kodlamayan RNA 'lar ve Psoriasis.....	22
NF-κB ile İlişkilendirilmiş lncRNA 'lar, PACER ve H19..	22
GEREÇ VE YÖNTEM	24
ETİK KURUL ONAYI	24
ARAŞTIRMANIN YERİ	24
ARAŞTIRMANIN ZAMANI, EVRENİ VE ÖRNEKLEM BİÇİMİ	24
DENEY GRUPLARININ SEÇİMİNDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER	24
Dahil Olma Kriterleri.....	24
Dışlanma Kriterleri.....	25
VERİLERİN TOPLANMASI	25
DOKULARIN İŞLEM BASAMAKLARI	25
Doku Örneklerinin Toplanması.....	25
Doku Total RNA İzolasyonu.....	26
cDNA Sentezi.....	27
Ekspresyon Analizi.....	27
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
BULGULAR	31
PSORİAZİS HASTALARINDA KONTROL GRUBUNA KİYASLA GEN EKSPRESYON ANALİZLERİ	31
PSORİAZİS HASTALARINDA CİNSİYETE, HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞINA, HASTALIK ŞİDDETİNE, AİLE ÖYKÜSÜ VARLIĞINA GÖRE ALT GRUPLARDA GEN EKSPRESYON ANALİZLERİ	31
Psoriasis Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Ekspresyon Değişimleri.....	32
Psoriasis Hastalarının Hastalık Başlangıç Yaşına Göre	33

Ekspresyon Değişimleri.....	
Psoriasis Hastalarının Hastalık Şiddetine Göre	
Ekspresyon Değişimleri.....	33
Psoriasis Hastalarının Aile Öyküsü Varlığına Göre	
Ekspresyon Değişimleri.....	34
KONTROL VE HASTA GRUBUNDAKİ KORELASYON	
VERİLERİ.....	35
Kontrol Grubundaki Korelasyon Verileri.....	35
Hasta Grubundaki Korelasyon Verileri.....	35
TARTIŞMA.....	37
PACER VE COX-2 EKSPRESYON SONUÇLARI.....	39
PACER Ekspresyon Sonuçları.....	39
COX-2 Ekspresyon Sonuçları.....	40
H19 VE P65/P50 EKSPRESYON SONUÇLARI.....	42
H19 Ekspresyon Sonuçları.....	42
p65/p50 Ekspresyon Sonuçları.....	43
PSORİAZİS HASTALARINDA CİNSİYETE, HASTALIK	
BAŞLANGIÇ YAŞINA, HASTALIK ŞİDDETİNE, AİLE	
ÖYKÜSÜ VARLIĞINA GÖRE ALT GRUPLARDA GEN	
EKSPRESYON ANALİZLERİ.....	44
Psoriasis Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Ekspresyon	
Değişimleri.....	44
Psoriasis Hastalarının Hastalık Başlangıç Yaşına Göre	
Ekspresyon Değişimleri.....	46
Psoriasis Hastalarının Hastalık Şiddetine Göre	
Ekspresyon Değişimleri	46
Psoriasis Hastalarının Aile Öyküsü Varlığına Göre	
Ekspresyon Değişimleri.....	48
KONTROL VE HASTA GRUBUNDAKİ KORELASYON	
VERİLERİ.....	48
Kontrol Grubundaki Korelasyon Verileri.....	48
Hasta Grubundaki Korelasyon Verileri.....	49

SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP:	Anti mikrobiyal peptit
ark. :	arkadaşları
bkz. :	bakınız
c-AMP:	Siklik adenozin mono fosfat
CDSN:	Korneodesmosin
ceRNA:	Rekabetçi endojen RNA
circRNA:	Sirküler RNA
COX-2:	Siklooksijenaz-2
DC:	Dendritik hücre
DGD:	Doktorun global değerlendirmesi
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
Dsg-1:	Desmoglein-1
DYKİ:	Dermatolojik yaşam kalite indeksi
eRNA:	<i>enhancer</i> RNA
GWAS:	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
IFN:	İnterferon
İκB:	Kappa B proteinlerinin inhibitör ailesi
IKK:	İκB (Kappa B proteinlerinin inhibitör ailesi) kinaz
IL:	İnterlökin
ILC:	Doğal lenfoid hücreler
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
lncRNA:	Uzun kodlamayan RNA (<i>long non coding RNA</i>)
LPS:	Lipopolisakkarit
mDC:	Miyeloid dendritik hücre
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
miRNA:	Mikro RNA
MRE:	Mikro RNA (miRNA) yanıt elemanları
mRNA:	Mesajcı RNA
ncRNA:	Kodlamayan RNA (<i>non coding RNA</i>)
NEMO:	Nükleer faktör kappa B temel modülatörü

NF-κB:	Nükleer faktör kappa B
NIK:	Nükleer faktör kappa B'yi indükleyen kinaz
NKT:	Doğal öldürücü T hücreleri
NLS:	Nükleer lokalizasyon sinyali
PASI:	Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PBS:	Fosfat tamponlu salin
pDC:	Plazmasitoid dendritik hücre
PDE-4:	Fosfodiesteraz-4
PG:	Prostaglandin
PsA:	Psoriatik artrit
RNA:	Ribo nükleik asit
sncRNA:	Küçük kodlamayan RNA (<i>small non coding RNA</i>)
TLR:	<i>Toll</i> benzeri reseptör
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü-alfa
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VYA:	Vücut yüzey alanı
γδT:	Gama delta T hücreleri ,
5'-AMP :	5'-adenozin mono fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Psoriasis immünopatogenezi.....	9
Şekil 2	NF-κB'nin aktivasyonu.....	17
Şekil 3	H19-PACER arasındaki lncRNA-lncRNA ilişkisi.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Psoriasis patogenezinde belirlenen genler ve işlevleri.....	7
Tablo 2 Psoriasisde temel tedavi seçenekleri.....	13
Tablo 3 cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı.....	27
Tablo 4 Primer dizileri.....	28
Tablo 5 Real-Time PCR reaksiyon karışımı.....	29
Tablo 6 Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda gen ekspresyon kat değişimleri.....	31
Tablo 7 Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda cinsiyete göre gen ekspresyon kat değişimleri.....	32
Tablo 8 Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda hastalık başlangıç yaşına göre gen ekspresyon kat değişimleri.....	33
Tablo 9 Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda hastalık şiddetine göre gen ekspresyon kat değişimleri.....	34
Tablo 10 Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda aile öyküsü varlığına göre gen ekspresyon kat değişimleri.....	35
Tablo 11 Kontrol grubunda saptanan korelasyonlar.....	36
Tablo 12 Hasta grubunda saptanan korelasyonlar.....	36

ÖZET

Psoriasis vulgaris hastalarında nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ile ilişkili kodlamayan RNA'ların (ncRNA) analizi

Dr. Sevilay ERTÜRK

Psoriasis genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin bir arada rol oynadığı, çok sayıda komorbidite ile ilişkili sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Patogenezi multifaktöriyeldir. Özellikle erken başlangıçlı psoriasteste, genetik faktörler patogeneizde çok önemlidir. Son çalışmalar, patogeneizde kodlamayan RNA (ncRNA)'ların rollerine odaklanmaktadır. Kodlamayan RNA'lar, genomda aktif olarak kopyalanan ancak protein kodlamayan RNA transkriptleridir. Düzenleyici kodlamayan RNA'ların, 200 nükleotitten uzun olanları uzun kodlamayan RNA (lncRNA) olarak adlandırılmaktadır. Uzun kodlamayan RNA'lar başta kanserler olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Psoriasisle ilişkilendirilen çok sayıda uzun kodlamayan RNA da vardır. Kodlamayan RNA'lar nükleer faktör kappa B (NF- κ B), JAK-STAT, mTOR, MAPK gibi sinyal yollarının aktivitelerini düzenlemektedirler. Nükleer faktör kappa B, psoriasis patogenezinde önemli sinyal yollarından biridir.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında, NF- κ B ile ilişkilendirilen uzun kodlamayan RNA'lardan, lncRNA PACER ve H19 ekspresyonlarını analiz ettik. Ayrıca bu genlerin hedefleri olan COX-2 ve p65 ile bunlara ek p50 mRNA ekspresyonlarını analiz ettik. Çalışmamız için, son 3 ayda sistemik tedavi, fototerapi ve son 1 ayda topikal tedavi kullanmayan 35 psoriasis vulgaris (17 erkek, 18 kadın) hastasının lezyonlu derisinden biyopsi alındı. Kontrol grubunda, plastik cerrahide opere edilen veya blefaroplasti yapılan hastaların atıl dokuları kullanıldı. Çalışmaya dermatolojik hastalığı olmayan 32 sağlıklı kontrol (20 kadın, 12 erkek) dahil edildi.

Psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrole kıyasla PACER ve H19 ekspresyonları artmış olarak saptandı. Psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrole kıyasla COX-2, p65 ve p50 ekspresyonları azalmış olarak saptandı. Erkek hastalarda, kadınlara kıyasla PACER ve H19 ekspresyon değişim oranları daha fazla artış gösterdi. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarında, geç başlangıçlı psoriasis hastalarına kıyasla PACER ve H19 ekspresyon değişim oranları daha fazla artış gösterdi. Hafif şiddette psoriasis hastalarında,

orta/şiddetli şiddette psoriasis hastalarına kıyasla PACER ekspresyon değişim oranları daha fazla artış gösterdi. Aile öyküsü olmayan psoriasis hastalarında, aile öyküsü olan psoriasis hastalarına kıyasla COX-2 ekspresyon değişim oranları daha fazla azalma gösterdi. Hem hasta hem de kontrol grubunda PACER ile H19 arasında, COX-2 ile p65 arasında ve p65 ile p50 arasında aynı yönde korelasyonlar saptandı. Kontrol grubunda COX-2 ile p50 arasında aynı yönde korelasyon saptandı. Hasta grubunda PACER ile hastaların yaşı, PACER ile hastaların vücut kitle indeksi arasında zıt yönde korelasyon saptandı. Hasta grubunda hastaların yaşı ile vücut kitle indeksleri arasında aynı yönde korelasyon saptandı.

Bu çalışmadan elde edilen veriler psoriasis patogenezi ve genetiğine yönelik yeni bilgiler edinmemizi sağlayacaktır. Elde ettiğimiz yeni verilerle, ileride özellikle kişiye özel yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

Anahtar kelimeler: LncRNA, PACER, H19, COX-2, p65

SUMMARY

Analysis of nuclear factor kappa B (NF- κ B) associated non-coding RNAs (ncRNA) in patients with psoriasis vulgaris

Dr. Sevilay ERTÜRK

Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disease associated with multiple comorbidities in which genetic, environmental and immunologic factors play a combined role. Pathogenesis of psoriasis is multifactorial. Especially in early-onset psoriasis, genetic factors are very important in the pathogenesis. Recent studies focus on the roles of non-coding RNAs (ncRNA) in pathogenesis. Non-coding RNAs are RNA transcripts that are actively transcribed in the genome but do not code for proteins. Long noncoding RNAs (lncRNA) are regulatory noncoding RNAs longer than 200 nucleotides. Long non-coding RNAs have been associated with many diseases, especially cancers. There are also many long noncoding RNAs associated with psoriasis. Non-coding RNAs regulate the activities of signaling pathways such as nuclear factor kappa B (NF- κ B), JAK-STAT, mTOR, and MAPK. Nuclear factor kappa B is one of the important signaling pathways in the pathogenesis of psoriasis.

In our study, we analyzed the expressions of lncRNA PACER and H19, which are long noncoding RNAs associated with NF- κ B, in psoriasis patients. We also analyzed the mRNA expression of COX-2 and p65, which are the targets of these genes, and additional p50. For our study, biopsies were taken from the lesional skin of 35 patients with psoriasis vulgaris (17 males, 18 females) who did not use systemic therapy, phototherapy in the last 3 months, and topical therapy in the last 1 month. In the control group, waste tissues of patients operated on in plastic surgery or patients who underwent blepharoplasty were used. 32 healthy controls (20 female, 12 male) without dermatological disease were included in the study.

PACER and H19 expressions were found to be increased in psoriasis patients compared to healthy controls. COX-2, p65 and p50 expressions were found to be decreased in psoriasis patients compared to healthy controls. PACER and H19 expression change rates increased more in male patients compared to females. PACER and H19 expression change rates increased more in early-onset psoriasis patients compared to late-onset psoriasis patients. PACER expression change rates increased

more in patients with mild psoriasis compared to patients with moderate/severe psoriasis. COX-2 expression change rates decreased more in psoriasis patients without family history compared to psoriasis patients with family history. Positive correlations were found between PACER and H19, COX-2 and p65, p65 and p50 in both patient and control groups. In the control group, a positive correlation was found between COX-2 and p50. In the patient group, negative correlations were found between PACER and the age of the patients, between PACER and the body mass index of the patients. In the patient group, there was a positive correlation between the age of the patients and their body mass index.

The data obtained from this study will provide us with new information on the pathogenesis and genetics of psoriasis. With the new data we have obtained, we aim to contribute to the development of new personalized treatment strategies in the future.

Keywords: LncRNA, PACER, H19, COX-2, p65

GİRİŞ

Psoriasis çok sayıda klinik görünümle ortaya çıkabilen; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin bir arada rol oynadığı; fonksiyonel, psikolojik ve sosyal etkileri olabilen çok sayıda komorbiditeyle ilişkili sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). Histopatolojik olarak epidermal hiperplazinin klinik karşılığı olan kalın skuamlarla karakterize olduğundan başlarda bir keratinosit bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Ancak patofizyolojisindeki artan keşifler keratinositlerin farklılaşmasının ve çoğalmasının, genetik olarak duyarlı bir hastada immün hücreler ve keratinositler arasındaki etkileşimlere bağlı olabileceğini ortaya çıkarmıştır (3).

Patogenezi multifaktöriyeldir ancak özellikle erken başlangıçlı psoriasis hastalarında genetik faktörler patogeneze birincil katkıda bulunmaktadır (4). Genom çapında ve daha ileri hedefli ilişkilendirme çalışmaları kullanılarak genomun psoriasis ile ilişkili kırktan fazla bölgesi bulunmuştur (5). Çoğu immün yanıtı, bir kısmı ise keratinosit farklılaşması ve çoğalmasını etkileyen bu genler “psoriasis duyarlılık genleri” olarak tanımlanmaktadır. Epigenetik değişiklikler DNA dizisinde bir değişiklik olmaksızın, gen ifadesinde oluşan, bu genin işlevini değiştiren ve kalıtılabilen değişikliklerdir (6). Son araştırmalara göre memeli genomunun yaklaşık üçte ikisi aktif olarak kopyalanmasına rağmen, yalnızca yaklaşık % 1,9' u proteinleri kodlamaktadır. Yani insan RNA transkriptlerinin büyük çoğunluğu esasen proteinleri kodlamamaktadır. Bu transkriptler, kodlamayan RNA (ncRNA) olarak adlandırılmaktadır (7,8). Son çalışmalar psoriasis patogenezinde bu ncRNA'ların rollerine odaklanmaktadır (9). Düzenleyici ncRNA'lar, temel olarak boylarına göre uzun kodlamayan RNA (lncRNA)'lar ve küçük kodlamayan RNA (sncRNA)'lar olarak sınıflandırılabilir (10). Psoriasis hastalarında bu ncRNA'lar kemokin sinyal yolunun ve immün yanıtın düzenlenmesine, epidermal gelişim ile cilt bariyer işlevinin kontrolüne ve T hücrelerinin belirli alt kümelerinin işlevlerinin modülasyonuna katılır. Ayrıca bu transkriptler muhtemelen nükleer faktör kapp B (NF- κ B), JAK-STAT, mTOR, MAPK gibi sinyal yollarının aktivitesini de düzenlemektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında MEG3, AL162231.4 ve NONHSAT044111 gibi bir dizi lncRNA aşağı regüle; PRINS, MIR31HG, RP6-65G23.1, MSX2P1, SLC6A14-1: 1, NR_003062 ise yukarı regüle olarak saptanmıştır (9).

Psoriaziste çok sayıda anormal immün mekanizmadan özellikle, Th1 ve interlökin-23(IL-23)/Th17 yolağının, deride yerleşik immün hücrelerin ve ana sinyal iletim yollarının önemi vurgulanmaktadır. Sinyal iletim yolları, çeşitli immün ve inflamatuvar bozuklukların bir başka anahtar düzenleyicisidir ve hücrelerin ayarlanmış proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozunda rol oynamaktadırlar. Psoriazis hastalarında bu yollarda değişiklikler de saptanmıştır. Bugüne kadar NF- κ B, JAK-STAT, Akt ve Wnt yollarında değişiklikler saptanmıştır. Bu yollardaki düzensizlikler immün hücrelerin aktivasyonunu; keratinositlerin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını etkilemektedir (3).

Sinyal iletim yollarından NF- κ B ilk olarak 1986'da tanımlanan, inflamasyonu ve karmaşık diğer biyolojik süreçleri düzenleyen bir protein transkripsiyon faktörüdür (11). NF- κ B'nin aktivasyonu beş yüzden fazla genin ekspresyonunu kontrol etmektedir. NF- κ B sinyal yolağının çeşitli mutasyonlar veya epigenetik mekanizmalarla yanlış düzenlenmesi ise bu sinyalle düzenlenen inflamatuvar ve immün yanıtlar ile hücrelerin çoğalma ve hayatta kalma süreçlerini etkileyerek; kronik, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler ve kanserler gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (12,13). Psoriazis hastalarında da NF- κ B sinyal bozukluklarının keratinosit işlevlerinin yanı sıra doğal ve edinsel immün yanıtı, özellikle T hücresi ile ilgili süreçleri etkilediği saptanmıştır (14). Psoriazis hastalarında NF- κ B'nin anti-apoptotik rolü ile hücre döngüsü inhibitör rolü arasında hücre ölümüne karşı korumaya yol açabilecek bir dengesizlik bulunmaktadır (15).

AMAÇ

NF- κ B psoriazis patogenezinde de önemli rolleri olan sinyal yollarından biridir (14). Daha önceki çalışmalarda NF- κ B ile ilişkilendirilmiş NKILA, Carlr, HOTAIR, MALAT1, ANRIL, Lethe, MIR31HG, PACER ve H19 gibi çok sayıda lncRNA bulunduğunu gördük (16). Bu genlerden lncRNA H19 daha önce yapılan bir çalışmada keratinosit farklılaşmasıyla ilişkilendirilmiştir (17). Psoriazis hastalığının patogenezinde de keratinositlerin anormal farklılaşması rol oynamaktadır (18). Bu nedenle H19 gen ifadesinin, keratinosit farklılaşmasının bozulduğu psoriazis hastalarında değişebileceğini öngördük.

Psoriasis hastalığına çok sayıda komorbidite eşlik edebilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda psoriasis hastaları periodontitisle ilişkilendirilmektedir (19,20). Lnc RNA PACER yapılan bir çalışmada periodontitisli hastaların periferik kanlarında cinsiyetle ilişkili olacak şekilde yukarı regüle olarak saptanmıştır (21). Periodontitisli hastalarda çalışmayı hedeflediğimiz diğer gen olan H19 ekspresyonunda değişiklikler de saptanmıştır (22). Bu verilerden yola çıkarak lncRNA PACER gen ifadesinin, periodontitisle ilişkilendirilen psoriasis hastalığında da değişebileceğini öngördük.

Psoriasis hastalarında gen ifadelerinde değişiklik olacağını öngördüğümüz bu lncRNA'ların etkilerini değerlendirmek amacıyla önceki çalışmalarda H19 yanıtıyla ilişkilendirilen p65 ile PACER yanıtıyla ilişkilendirilen siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonlarını da değerlendirdik (23–27). Ek olarak NF- κ B'nin en yaygın heterodimerinin (p65/p50) (28) bir parçası olması ve çalıştığımız genlerden PACER'in etkisini p50'nin oklüzyonu üzerinden göstermesi nedeniyle (29) p65'e ek olarak p50'nin mRNA ekspresyonlarını da değerlendirdik.

Bu çalışmadan edinilen veriler psoriasis patogenezi ve genetiğine yönelik yeni bilgiler edinmemizi sağlayacaktır. Elde ettiğimiz yeni verilerle ileride özellikle kişiye özel yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkı sağlamayı, psoriasis patogenezi dair yeni bilgiler edinmeyi amaçlamaktayız. Ayrıca psoriasisin komorbiditelerinden periodontitisle aralarındaki ortak patogenetik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik ek bilgiler edinmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PSORİAZİS

Tanımı ve Epidemiyolojisi

Psoriasis çok sayıda klinik görünümle ortaya çıkabilen; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin bir arada rol oynadığı; fonksiyonel, psikolojik ve sosyal etkileri de olabilen çok sayıda komorbidite ile ilişkili sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). Vakaların %90'ını simetrik olarak dizlerin ve dirseklerin ekstansör yüzlerini, saçlı deriyi, lumbosakral bölgeyi ve göbeği tutan, kırmızı veya somon renginde, üzeri gümüş veya beyaz renkte skuamlarla kaplı plaklardan oluşan psoriasis vulgaris oluşturmaktadır (30).

Psoriasis bebeklik döneminden yaşamın sekizinci on yılına kadar herhangi bir yaşta görülebilmektedir (31). Başlangıç yaşı erkeklerde 30-39 ile 60-69 yaşları arasında kadınlarda ise bundan 10 yıl önce pik yapan bimodal bir dağılım göstermektedir (4). Bu bimodal dağılımın tip 1 (erken başlangıç- ≤ 40 yaş) ve tip 2 (geç başlangıç- >40 yaş) olarak hastalığın iki ayrı klinik tipini temsil ettiği de düşünülmektedir (32).

Psoriasis prevalansı coğrafi konuma ve genetiğe göre değişmekle beraber yetişkinlerde % 0,91 - 8,5; çocuklarda % 0 - 2,1 arasında değişmektedir (32,33). Esas olarak yetişkin nüfusu etkilemekte; yüksek gelirli ve yaşlı nüfusa sahip ülkelerde daha sık görülmektedir (34). Ekvatora yakın popülasyonların uzak olanlara kıyasla hastalıktan daha az etkilendiği görülmüştür (32). Türkiye'de ise Trabzon ilindeki psoriasis prevalansı erişkin nüfusta %1,1, kadınlarda %1,2, erkeklerde ise %1; Bolu'da yapılan çalışmada ise %0,5 olarak saptanmıştır (6). Psoriasisın tüm yaş gruplarında insidansını gösteren az sayıda çalışmada ise oranlar Hollanda'da 120-130/100.000, İngiltere'de 140/100.000 bulunmuştur (32).

Etyopatogenez

Psoriasis gibi karmaşık hastalıklar genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin karşılıklı etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel tetikleyicilere maruziyet sonrası, düzensiz bir immün yanıt sonucu meydana gelmektedir (1). Bazı çevrelerde otoimmün bir hastalık olarak da kabul edilmekle birlikte, henüz gerçek bir otoantijen tanımlanmamıştır (31).

Genetik Faktörler

Psoriasis hastalarında yapılan geniş ölçekli popülasyon çalışmaları ile aile temelli ikizlere yönelik çalışmalarda kalıtım derecesi %60-90 arasında değişmekle beraber hastalığın önemli bir genetik bileşeni olduğu belirlenmiştir (4). Popülasyon çalışmalarında insidansı hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında genel popülasyona göre daha fazla saptanmıştır (30). Almanya’da 2035 psoriasisli ailede yapılan bir araştırmada ise bulgular hastalıkta multi faktöriyel etyoloji ile poligenik bir kalıtım modelini desteklemiştir. Araştırmada çocukta psoriasis gelişme riski hastalık hem anne hem babada varken %41, yalnızca bir ebevenyde varken %14 olarak belirlenmiştir (31,35). İkizler arası uyum çalışmalarında ise monozigot ikizlerde ikili psoriasis uyumunun, dizigotik ikizlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (36).

Bağlantı (*Linkage*) çalışmaları ilgili bireylerin gözlemlerini kullanarak hastalığa yatkınlık oluşturan genleri içeren genom bölgelerini belirlemek için kullanılabilir (37). Genom çapında ve daha ileri hedefli ilişkilendirme çalışmaları kullanılarak genomun psoriasis ile ilişkili kırktan fazla bölgesi bulunmuştur (5). Çoğu immün yanıtı, bir kısmı ise keratinosit farklılaşma ve çoğalmasını etkileyen bu genler “psoriasis duyarlılık genleri” olarak tanımlanmaktadır (6). Klasik bağlantı çalışmaları, multipleks soyağacında psoriasis ile birlikte ayrılan en az 9 genomik lokus (PSORS1-9) tanımlamıştır (38). Psoriaziste altıncı kromozomun kısa kolunda (6p21.3) bulunan PSORS1 en çok tekrarlanan lokustur ve kalıtsallığın %35-50’sini oluşturarak en büyük etkiye sahiptir (5). PSORS1 lokusu, HLA-C (HLA-Cw6 risk aleli) ve korneodesmosin (CDSN) gibi genleri içermektedir. HLA sınıf 1 antijeni HLA-Cw6’nın, psoriasis gelişme riskini 10-20 kat arttırdığı ve psoriazisin başlangıç yaşıyla güçlü bir ilişkisinin

olduğu saptanmıştır (6,31). Bir seride erken başlangıçlı psoriasis hastalarının %90'ında, geç başlangıçlıların %50'sinde ve kontrol grubunun ise yalnızca %7'sinde eksprese edildiği saptanmıştır. Erken başlangıç yaşı, pozitif aile öyküsü ve HLA-Cw6 ekspresyonu olan hastalar tip 1; geç başlangıçlı, aile öyküsü olmayan ve HLA-Cw6 ekspresyon eksikliği olan hastalar ise tip 2 psoriasis olarak tanımlanabilmektedir. Spesifik bir majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II antijeni DRB1*0701/2 'nin de erken başlangıçlı psoriasisle ilişkili olduğu görülmüştür. DQA1*0201 ve DQB1*0303 de ilişkilendirilen diğer alellerdir (31). Doğrulanmış diğer bağlantı çalışma sonuçları PSORS2 ve PSORS4 ilişkilidir. PSORS2'deki en olası duyarlılık geni, bir NF-κB aktivatörünü kodlayan CARD14'ü; Avrupa ve Çin popülasyonlarında yapılan çalışmalar sonucu psoriyazise yatkınlıkla ilişkilendirilen PSORS4'de en olası duyarlılık geni ise terminal epidermal farklılaşmada yer alan stratum korneum proteinlerini kodlayan geç kornifiye zarf genlerini içermektedir (38).

HLA-Cw6 ile etkileşime girerek yalnızca HLA-Cw6 pozitif bireylerde psoriasis yatkınlığını arttıran ERAP1 allelinde genetik bozukluk da saptanmıştır. ERAP1'in kodladığı protein, antijenik peptitleri keserek MHC-1 moleküllerine yükleyip antijen sunumunu arttırmaktadır. Bu bulgular psoriyaziste ERAP1 mutasyonu sonucu işlenen otoantijenlerin HLA-Cw*0602 aracılığıyla immün sisteme sunulabileceğini düşündürmektedir (6). Genetik çalışmalardan edinilen veriler immün sistem aktivasyonu ile cilt bariyer fonksiyonunun bozulması arasında patojenik bir etkileşimi de desteklemektedir. Ayrıca IL23R, TYK2 ve TNFSF15 gibi genlerdeki kodlama varyantları patogeneizde IL-23/T17 ekseninin rolünü pekiştirmektedir (38)

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) kullanımı son zamanlarda psoriasis genetik temeline dair yeni bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmalarla belirlenen genlerin çoğu doğal ve edinsel immün yanıtla ilişkili olup, bir kısmı cilt bariyerinde işlevlere sahiptir. Bunların bir kısmı referans gösterilen kaynaktaki tablo modifiye edilerek oluşturulan Tablo 1'de özetlenmiştir (31):

Gözlenen genetik sinyaller ile karşılık gelen işlevler ve yollar arasındaki örtüşmeyi ölçmek için de çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan işlevsel zenginleştirme analizi yöntemleri (*functional enrichment analysis methods*); hastalık fenotipleriyle ilişkili olabilecek, aşırı temsil edilen gen veya protein alt gruplarını belirlemek için istatistiksel testler kullanılmaktadır. Böyle bir çalışmada lenfositlerin

farklılaşması ve regülasyonu, tip I interferon (IFN) sinyalizasyonu, NF- κ B sinyali gibi çoğu immünite ile ilişkilendirilmiş 87 tane önemli ölçüde zenginleştirilmiş yol tanımlanmıştır (39).

Tablo 1: Psoriasis patogenezinde belirlenen genler ve işlevleri (31)

Doğal immünite	IFN sinyalleşmesi	RNF114, IFIH1, IL-28RA, ELMO1, DDX58
	İnflamasyon oluşumu	NOS2
	NF- κ B sinyalleşmesi	REL, TNIP1, TNFAIP3, NFKBIA, FBXL19, CARDI4, CARM1, UBE2L3
Doğal-edinsel immünite bağlantısı	Antijen sunumu	HLA-C, ERAP1
	T17 hücre farklılaşması	IL23A, IL12B, TRAF3IP3, TYK2
Edinsel immünite		IL-23R, STAT3, IRF4, RUNX3, TNFRSF9, TAGAP, ZMIZ1, SOCS1
Cilt bariyer işlevi		LCE3B/3C/3D, KLF4

Epigenetik değişiklikler DNA dizisinde bir değişiklik olmaksızın, gen ifadesinde oluşan, bu genin işlevini değiştiren ve kalıtılabilen değişikliklerdir (6). Son çalışmalar psoriasis patogenezinde kodlamayan RNA'ların rolüne odaklanmaktadır (9). Kodlamayan RNA'lardan olan düzenleyici kodlamayan RNA'lar; epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyelerde gen ekspresyonunun düzenleyicileri olarak işlev görürler. Bu düzenleyici kodlamayan RNA'lar temel olarak boylarına göre uzun kodlamayan RNA'lar ve küçük kodlamayan RNA'lar olarak sınıflandırılabilir (10). Psoriasis hastalarında kodlamayan RNA'lar kemokin sinyal yolunun ve immün yanıtın düzenlenmesine, epidermal gelişim ile cilt bariyer işlevinin kontrolüne ve T hücrelerinin belirli alt kümelerinin işlevinin modülasyonuna katılır. Ayrıca, bu transkriptler muhtemelen NF- κ B, JAK-STAT, mTOR ve MAPK sinyal yollarının aktivitesini de düzenlemektedirler. Yapılan

çalışmalarda psoriasis hastalarında MEG3, AL162231.4 ve NONHSAT044111 gibi bir dizi uzun kodlamayan RNA aşağı regüle; PRINS, MIR31HG, RP6-65G23.1, MSX2P1, SLC6A14-1: 1, NR_003062 ise yukarı regüle olarak saptanmıştır (9). En kapsamlı araştırılan küçük kodlamayan RNA'lardan biri mikroRNA (miRNA)'lardır (8). Düzensiz miRNA'lar arasında ise psoriastiste tanısıl rolleri de değerlendirilen miR-126, miR-143, miR-19a ve miR-155 bulunmaktadır (9).

Çevresel ve Metabolik Faktörler

Psoriasis hastalarında travma, enfeksiyon, ilaçlar, sigara, alkol, stres, obezite ve hipokalsemi ile hamilelik gibi metabolik ve hormonal bazı faktörler hastalık başlangıcını tetikleyebilmekte veya mevcut hastalığı kötüleştirebilmektedir (1,31). Hastaların yaklaşık %25'inde travma ile yeni lezyon oluşması şeklinde tanımlanan Koebner/izomorfik fenomen gözlenmektedir. Lityum, IFN, beta blokerler, antimalaryallar, imikimod ve psoriasis tedavisinde kullanılan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) inhibitörleri gibi anti sitokinler de psoriasis tetiklemele suçlanmıştır. Sistemik kortikosteroidlerin hızla azaltılması ise plak psoriastiste alevlenmeye ve püstüler psoriastise neden olabilmektedir. Hastaların %45 kadarında provoke eden enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bunlar sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlardır. Streptokokkal boğaz enfeksiyonları özellikle guttat psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. HIV enfeksiyonunun da psorizisi şiddetlendirdiği gösterilmiştir (1,31).

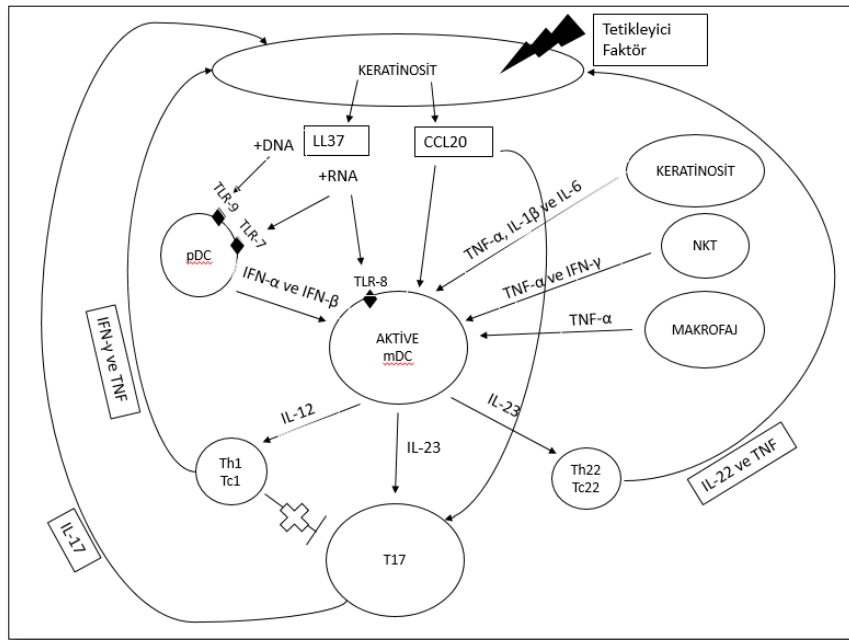
Metabolik ve hormonal değeriklikler de psoriasis seyrini etkileyebilir. Hipokalsemi püstüler psoriasis ve impetigo herpetiformise neden olabilirken; hamilelik döneminde hastaların %40-50'sinde psoriasis iyileşmekte, doğum sonrası yarısında kötüleşmektedir (31,40).

İmmünolojik Faktörler

Psoriastiste hastalık gelişim süreci, başlangıç fazı ve idame fazı olarak ayrılabilir. Bu sürece doğal ve edinsel immünite hücreleri çeşitli mekanizmalar ile katılmaktadır. Patogenezi görevli doğal immünite hücreleri dendritik hücreler (DC), doğal öldürücü T hücreleri (NKT), gama delta T hücreleri ($\gamma\delta$ T), doğal lenfoid hücreler (ILC), nötrofiller, makrofajlar ile epidermal keratinositlerdir (31,41). Başlangıç fazı

doğal immünete hücreleri tarafından tetiklenen karmaşık bir inflamatuvar kaskadı içerir (41). Farklı T hücre alt kümeleri aracılığıyla edinsel immün yanıtın aktivasyonu idame evresini yönlendirmektedir (42).

Tetikleyici faktörlerle cilt hasarı geliştiğinde, keratinositler antimikrobiyal peptit (AMP) LL37'yi, plazmasitoid dendritik hücreleri (pDC) ve Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aracılığıyla miyeloid dendritik hücreleri (mDC) aktive eder. Keratinositler ayrıca CCL20 üreterek, bunun yardımıyla da mDC'ler ve T17'yi etkileyebilirler. Sonrasında salgılanan sitokinlere göre lenfositler farklı alt gruplara farklılaşırlar. IL-17 üreten T17; IFN- γ üreten Th1/Tc1 ve IL-22 üreten Th22/Tc22 lenfositleri uyarılır. Hastalığın merkezi mekanizması IL-23/Th 17 eksenidir. Bu eksen sitokinleri olan IL-22 ve IL-17A/F ile keratinosit proliferasyonuna; proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve AMP'nin üretimine ve inflamatuvar süreci sürdüren bir pozitif geri besleme döngüsünün oluşumuna yol açar. IL-12/IFN- γ eksenini potansiyel olarak IL-23/T17 eksenini baskılayabilmektedir. Salgılan bu sitokinler etkilerini ise anahtar haberci genlerin transkripsiyonuna etki eden hücre içi yolların aktivasyonu ile elde ederler. Th17 yanıtına NF- κ B ve ACT1; Th1 ve Th2 yanıtına ise JAK-STAT sinyal yolağı aracılık etmektedir (41–43). Şekil-1'de referans gösterilen derlemelerdeki şemalar modifiye edilerek immünopatogenez özetlenmiştir (41,43):



Şekil 1: Psoriasis immünopatogenezini (41,43)

Komorbiditeler

Geçmişte psoriasis sadece dermatolojik bir hastalık olarak düşünülmekteyken günümüzde sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. “Psoriatik yürüyüş” denilen sistemik inflamasyona hastaların sadece derisinde değil aynı zamanda sistemik dolaşımında da bulunan proinflamatuvar sitokinler neden olurlar. Aynı mekanizma hastaların %73'ünde, özellikle şiddetli psoriasisli olanlarda, en az bir komorbidite gelişimine de katkıda bulunmaktadır (41).

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili inflamatuvar bir artrittir. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında başlamakta ve genç erişkinleri etkilemektedir (6). Psoriatik artrit kutanöz psoriasisli hastaların %5-30'unu etkilemektedir. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu eşlik eden psoriatik artrit güçlü bir öngörücüsüdür. Psoriatik artrit erken teşhisi önemlidir, çünkü hastalığın ilerlemesi sıklıkla fonksiyon kaybına ve geri dönüşü olmayan eklem yıkımına neden olur. Asimetrik mono-oligoartrit, distal interfalangeal eklemlerin aritri, romatoid artrit benzeri tutulum, mutilan artrit, spondilit-sakroileit olmak üzere 5 major formu mevcuttur. En sık el ve ayak eklemlerinde hem distal hem de proksimal interfalangeal eklemlerinin tutulumu şeklinde asimetrik mono-oligoartrit formu görülmektedir. Distal interfalangeal eklem aritri ise klasik fakat nadir görülen bir formdur. Hastalarda tendonit, entezit ve daktilit de oluşabilmektedir (31).

Psoriasis hastalarında obezite, kardiyovasküler hastalıklar (miyokard enfarktüsü, felç ve periferik damar hastalığı...), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, diyabet ve metabolik sendrom olasılığı genel popülasyona göre daha yüksektir. Şiddetli psoriasisli olan veya genç yaşta psoriasis gelişen hastalar, kardiyometabolik komorbiditeler açısından genel popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. Şiddetli psoriasisli olanlarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranları daha yüksektir. Psoriasis hastaları ayrıca depresyon, anksiyete ve suisid düşüncesi gibi diğer komorbiditeler açısından da yüksek risk altındadır. Psoriasis hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansı genel popülasyona kıyasla 4 kat fazladır. Bu ilişkide psoriasis ve chrohn hastalığının aynı duyarlılık lokus kromozomu 16q'yu paylaşmaları etkili olabilir. Ayrıca psoriasis, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı

için de bir risk faktörü olabilir. Psoriasis hastalarında genel popülasyona kıyasla, tüm malignitelerin görülme oranı biraz daha yüksek olabilir (4,42,44).

Son çalışmalarda psoriasis hastaları periodontitisle de ilişkilendirilmektedir. Bunlara göre periodontitis ile psoriasis sıklıkla bir arada bulunmaktadır. Hatta periodontitisin ilerlemesi ile psoriasis hastalık şiddeti arasında korelasyon da saptanmıştır. Th17 hücreleri ve IL-17 sitokin ailesinin üyeleri de hem psoriasis hem kronik periodontitis patogenezinde merkezi rol oynamaktadır (19,20).

Klinik

Psoriasis vulgaris yani kronik plak psoriasis, vakaların %90'ını oluşturan temel tipidir. Ayrıca guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis gibi tipleri de vardır. Klasik lezyonları keskin sınırlı, gümüş rengi skuamli eritemli plaklardan oluşmaktadır. Hastalarda aynı anda veya farklı zamanlarda farklı klinik tipler bir arada olabilmektedir (6).

Kronik Plak Psoriasis

Simetrik yerleşimli, keskin sınırlı eritemli skuamli plaklardan oluşur. Lezyonlar büyüklük ve şekillerine göre punktata, guttat, numuler gibi isimler alabilmektedir. Foliküler, annüler, coğrafik veya sirsine psoriasis lezyonları da olabilir. Saçlı deri, dizler, dirsekler gibi ekstremitte ekstansörleri, presakral alan, kalçalar ve genital bölge ile el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir. Göbek ve intergluteal bölgede sık yerleşim yerlerindedir. Çocuklarda yüz, genital ve anal bölge daha sık tutulmaktadır (6,31).

Plak psoriasis özellikle yüz, palmoplantar bölge, tırnaklar veya intertriginöz alanlar gibi belirli bölgeleri etkilediğinde yaşam kalitesi üzerine orantısız bir etkiye sahiptir. Genital psoriasis hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve önemli ölçüde azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Plak psoriasis palmoplantar alanları etkilediğinde hastalarda el ve ayakların işlevlerini sınırlayan kalın, skuamli ve ağrılı plaklar gelişmektedir (44).

Histopatolojisi

Psoriazis lezyonlarında lökosit infiltrasyonu, damar genişlemeleri ve epidermal hiperplazi olmak üzere üç önemli histopatolojik özellik görülmektedir. Psoriazis plaklarının klasik histopatolojik görünümü rete sırtlarında uzama, parakeratoz, nötrofilik infiltrasyon ve suprapapiller incelme ile karakterizedir. Erken dönem maküller özellikle kan damarları etrafında lenfositik infiltratlar ile karakterizedir. Skuamlı papüller epidermal hiperplazi ve parakeratozla karakterizedir. Bu aşamada stratum korneumda Munro absesi olarak adlandırılan nötrofilik infiltrasyon ortaya çıkmaktadır. Bazen de nekrotik epidermal hücreler, nötrofilik infiltrasyonu çevreleyerek Kogoj'un spongioform püstülü denen yaka şeklinde bir yapı oluştururlar (45).

Tedavi

Psoriaziste hastalığın şiddetini belirleyebilen tek bir araç yoktur. En sık kullanılan ölçeklerden biri özellikle yetişkin plak psoriaziste kullanılan ve tekrarlanabilen "psoriazis alan ve şiddet indeksi (PASI)"dir (46). Baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremitelerin her biri için tutulan vücut yüzey alanı ile her alanın eritem, endurasyon ve skuamalarının klinik derecelendirilmesine dayanan tek bir sayısal değerdir (31). PASI uygulanmadığı durumda kullanılacak basit diğer bir ölçek tutulan vücut alanlarının yüzdesini gösteren "vücut yüzey alanı (VYA)"dır. PASI'ye göre daha pratik ve kolay bir ölçek olması nedeniyle günlük pratikte kullanılacak diğer bir ölçek hastalık şiddetini "doktorun global değerlendirmesi (DGD)"dir. Psoriazis psikososyal etkileri de olabilen bir hastalık olduğundan şiddeti belirlemede hasta tarafından hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendiren ölçekler de kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan "dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)"dir (46).

Hafif plak psoriazis $VYA \leq 10$ / $PASI \leq 10$ / $DGD \leq 2$ ve $DYKİ \leq 10$ olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalar öncelikle topikal ajanlarla ve yanıtızsız fototerapi ile tedavi edilmektedirler. VYA ve PASI 10'un altında olsa da $DYKİ > 10$ ($VYA \leq 10$ / $PASI \leq 10$ / $DGD > 2$ ve $DYKİ > 10$) olması psoriazisin hasta üzerindeki negatif

etkisinden dolayı orta şiddet olarak tanımlanmasına sebep olur. Bu durum genelde görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital bölge, palmoplantar bölge tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı/ağrı/yanma gibi semptomların olması, rekalsitran plakların varlığı, artrit gibi belirtilerden birinin varlığıyla olmaktadır. Orta şiddetli psoriaziste tedavi seçenekleri fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileridir. VYA >10 / PASI >10 / DGD >2 ve DYKİ >10 durumunda orta-şiddetli plak psoriaziste ise tedavi seçenekleri sistemik konvansiyoneller, kombinasyon tedavileri veya biyolojik ajanlardır (46).

2019 yılında Uluslararası Psoriasis Konseyi, Delphi çalışması ile klinik uygulamalarda tedavi planlamada ve araştırmalara hasta alımında kullanılacak yeni bir kategori belirlemiştir. Bu konsensusa göre psoriasis hastaları topikal veya sistemik tedavi adayı olarak ayrılır. Sistemik tedavi adayı olan hastalar şu üç kriterden en az birini karşılamalıdır: VYA \geq 10, özel bölgelere yerleşim (yüz, palmoplantar, saçlı deri ve tırnak gibi yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen alanlar) , topikal tedavilere yanıtızsızlık (46). Psoriasis hastalarında tedavi seçenekleri referans gösterilen kaynaktan alınan tablo modifiye edilerek Tablo 2’de özetlenmiştir (46):

Tablo 2: Psoriaziste temel tedavi seçenekleri (46)

Hafif Hastalık: VYA \leq 10 / PASI \leq 10	Orta/Şiddetli Hastalık: VYA >10 / PASI >10	
Topikal tedaviler: Kortikosteroidler, D vitamini analogları, Tazaroten, Kalsinörin inhibitörleri, Antralin, Salisilik asit, Nemlendiriciler	Fototerapi Dar band UVB PUVA	veya Sistemik Tedaviler Asitretin Metotreksat Siklosporin
	Yetersiz yanıt/intolerans/kontrendikasyon varsa ▼	
	Adalimumab, Etanercept, İnfliksimab, Sertolizumab, Ustekinumab, Sekukinumab, İksekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab, Tofasitinib, Apremilast, Biyobenzerler	

NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (NF- κB)

Tanımı

İlk olarak 1986'da tanımlanan NF-κB, inflamasyonu ve diğer karmaşık biyolojik süreçleri düzenleyen bir protein transkripsiyon faktörüdür. NF-κB adı hafif zincir (κ)'lerin “*enhancer*” bölgesine seçici olarak bağlanması, B hücreli tümörlerin ekstraktlarında bulunup diğer hücre dizilerinde bulunmayan bir nükleer faktör olması nedeniyle verilmiştir (11). Başta sadece olgun B hücreleri ve plazmasitomalarda aktif olması nedeniyle κ-zincir gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğuna inanılmış; ancak daha sonra bunun için gerekli olmadığı inflamatuvar sürecin ana düzenleyicisi olarak rol aldığı keşfedildi. Lawrence ve ark. inflamatuvar rezolüsyonun regülasyonunu içeren anti inflamatuvar bir rolü olduğunu da göstermiştir (47,48).

TNF-α, IL-1, IL-17, virüsler ve lipopolisakaritler gibi çeşirli uyarılar NF-κB sinyal yollarını aktive edebilir. İnflamatuvar süreci düzenleyen önemli elemanlardan biri olan NF-κB; çeşitli sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri ve enzimlerin transkripsiyonunu modüle edebilir. NF-κB aktivasyonu, beş yüzden fazla genin ekspresyonunu kontrol eder. Aynı zamanda TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini de etkiler. Ayrıca NF-κB'nin aktivasyonu psoriatik deride keratinositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu etkileyebilir (3,12).

NF-κB sinyal yolağının çeşitli mutasyonlar veya epigenetik mekanizmalarla yanlış düzenlenmesi ise bu sinyalle düzenlenen inflamatuvar ve immün yanıtlar ile hücrelerin çoğalma ve hayatta kalma süreçlerini etkileyerek; kronik, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler ve kanserler gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Hayvan modellerinde NF- κB yolunun self antijenlere karşı tolerans geliştirmede, inflamatuvar ve otoimmün yanıt kontrolünde önemli etkileri olduğu gösterilmiş ve insanlarda otoimmünite gelişiminde potansiyel olarak etkili olabileceği önerilmiştir. Bozulmuş NF-κB sinyali son yıllarda psoriasis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematozus gibi pek çok otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde suçlanmıştır. NF-κB sinyal yolunun aktivasyonu çoğunlukla,

inflamatuvar yanıtın, hücre apoptozunun düzenlenmesi ile ilişkili olsa da hastalık gelişimine katkıda bulunan bazı özgün mekanizmalar da vardır (12,13,15).

NF-κB Protein Ailesi ve NF-κB'nin Yapısı

NF-κB protein ailesi NF-κB proteinleri ve Rel proteinleri olmak üzere iki alt aileden oluşmaktadır. Tüm NF-κB proteinleri, DNA bağlanması ve dimerizasyondan sorumlu bir Rel homolog alanına sahiptir (49,50). Rel proteinleri; RelA (p65), RelB, c-Rel den oluşur. Bu alt aile C-terminallerinde bir transaktivasyon domainine sahiptir. Sırasıyla p50 ve p52'ye işlenen NF-κB1 (p105) ve NF-κB2 (p100) öncü proteinleri ise diğer alt grubu oluşturmaktadır. NF-κB alt ailesi üyeleri, bu proteinleri inhibe etme görevi gören çok sayıda ankirin tekrarı içeren uzun C-terminal alanları ile ayırt edilmektedirler. p105 ve p100, ubiquitin/proteazom yolunun aracılığıyla işlenmektedir. Bu şekilde ankirin tekrarlarını içeren C-terminal bölgeleri seçici olarak bozulmaktadır. Bu nedenle, NF-κB alt ailesinin üyeleri, Rel alt ailesinin üyeleriyle dimer oluşturmaları dışında, genellikle transkripsiyon aktivatörü değildir (50–52).

NF-κB transkripsiyon faktörü, beş protein yapı bloğunun ikisinden dimerler oluşturup; promotör bölgelerdeki κB sitelerini bağlayarak, transkripsiyonel aktivitenin indüksiyonundan veya baskılanmasından sorumlu genleri güçlendirir (53). NF-κB/Rel proteinleri homo/heterodimerler oluşturabilirler. Çoğu NF-κB dimeri transkripsiyon aktivatörü olmasına rağmen, p50/p50 ve p52/p52 homodimerleri hedef genlerinin transkripsiyonunu baskılayabilirler (54). En yaygın NF-κB dimeri ise p65/p50 heterodimerik kompleksidir (28). Spesifik NF-κB dimerlerinin seçimi, DNA dizileri içindeki kontrol bölgelerinde meydana gelir. Latent fazda, NF-κB dimerleri oluşur, ancak kappa B proteinlerinin inhibitör ailesi (IκB) tarafından sitoplazmada sekestre edilir (53). NF-κB alt birimlerinin transkripsiyonel aktiviteleri; fosforilasyon, asetilasyon gibi çeşitli post-translasyonel modifikasyonlarla düzenlenmektedir (50)

NF- κB Sinyal Yolağının İnhibisyonu

Uyarılmamış hücrelerde NF-κB dimerleri, ankirin tekrarları adı verilen bir dizinin çoklu kopyalarını içeren proteinler olan IκB'ler olarak adlandırılan bir inhibitör

aile tarafından sitoplazmada sekestre edilir. Bu proteinler ankirin tekrar alanları sayesinde NF- κ B proteinlerini, nükleer lokalizasyon sinyallerini (NLS) maskeleyerek sitoplazmada sekestre edip, inaktif halde tutarlar (53). Bu ailenin NF- κ B dimerleri için farklı afinitelere sahip I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B γ , I κ B ξ , Bcl-3 ve *Drosophila Cactus* gibi çok sayıda üyesi vardır. p100 ve p105'de ankirin tekrarları içerir ve bazen I κ B ailesine dahil edilirler (50,55). NF- κ B aktive olup transkripsiyon faktörü olarak görevini yaptıktan sonra, tekrar sitozole geçerek I κ B tarafından sitoplazmada tutulur (56).

NF- κ B Sinyal Yolağının Aktivasyonu

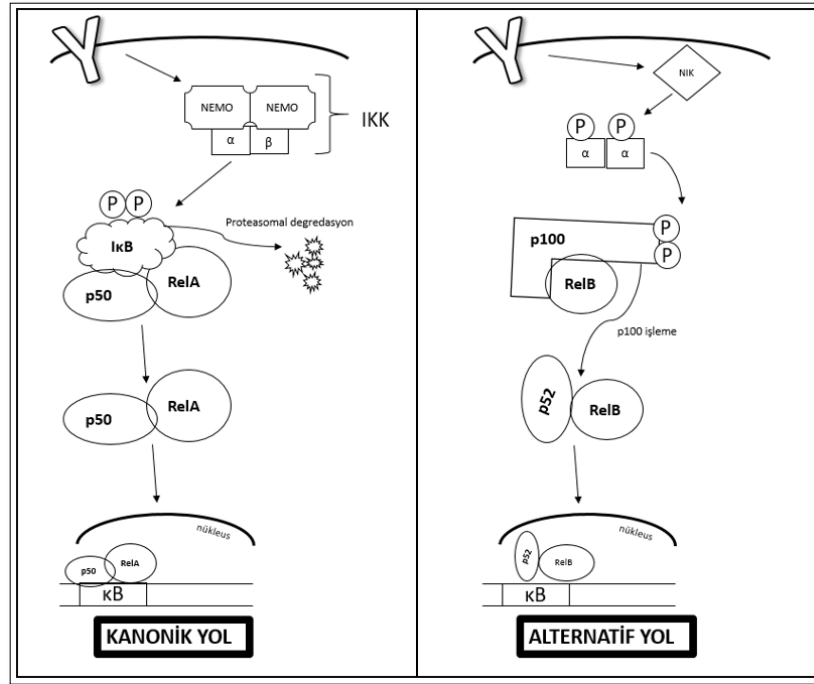
NF- κ B, kanonik (geleneksel) yolak, kanonik olmayan/alternatif (geleneksel olmayan) yolak ve DNA hasarında devreye giren yolak olmak üzere üç şekilde aktive edilebilmektedir (28,56). Kanonik yol, immün yanıt sırasında lenfoid hücrelerin proliferasyonu ve apoptozunun yanı sıra inflamasyonun düzenlenmesinden büyük ölçüde sorumluyken; kanonik olmayan yol, etkili bir immün yanıt kurulmasını sağlayan lenfoid organların gelişimi ile ilişkilidir. Kanonik yol, dakikalar içinde hızlıca etkin olup, çoklu negatif geri besleme mekanizmalarıyla tersine çevrilebilir. Kanonik olmayan yol ise saatlerce, günlerce sürebilen yavaş bir yanıt oluşturarak, daha uzun süreli bir nükleer NF- κ B yanıtı sağlar (57).

NF- κ B 'nin aktivasyonu, I κ B proteinlerinin sinyallerle indüklenen bozunması ile başlatılır. I κ B proteinlerinin uyarılara yanıt veren bozunmasını düzenleyen iki multiprotein I κ B kinaz (IKK) kompleksi bulunur. Kanonik IKK kompleksi, IKK2 (IKK β) proteinini içerir, “*NF- κ B essential modulator*” (NEMO veya IKK γ) iskele proteini tarafından düzenlenir. Kanonik olmayan IKK kompleksi yalnızca bir IKK1 (IKK α) homodimerinden oluşur (57). DNA hasarına karşı devreye giren yolakta ise kanonik ve kanonik olmayan yolaktan farklı olarak IKK aktivitesine gerek yoktur (56).

Patojen kaynaklı lipopolisakkarit (LPS) ve TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler gibi proinflamatuvar uyarılar, birçok hücre tipinde NF- κ B aktivitesinin güçlü indükleyicileridir. Bu uyarılar tarafından indüklenen birincil NF- κ B izoformu güçlü bir transkripsiyon aktivatörü olan, klasik NF- κ B olarak da bilinen p50/RelA(p65) dimeridir. p50/p65 dimeri uyarılmamış hücrelerde de bulunur, ancak DNA bağlama

aktivitesi IκB tarafından inhibe edilir. İnflamatuar stimülasyon üzerine, kanonik yolda kanonik IKK kompleksleri tarafından, kanonik IκB proteinleri (IκBα, IκBβ ve IκBε) iki spesifik N-terminal serin üzerinden fosforile edilir. Fosforillenen IκB ubiquitinasyona hazır hale gelir. Ubikitinasyondan sonra IκB'nin ubiquitin proteozom sistem aracılığı ile proteolizi gerçekleşir. Sitoplazmada IκB/NF-κB kompleksinden serbest kalan NF-κB dimeri, NLS ile çekirdeğe geçer. Serbest kalan dimer artık DNA'yı bağlayabilir ve genleri aktive edebilir (28,57).

Kanonik olmayan yol, etkili bir immün yanıt verilmesini sağlayan lenfoid organların gelişimiyle ilişkilidir (57). Çoğunlukla p100/RelB kompleksleri aktive olmaktadır. Bu yol yalnızca belirli reseptör sinyallerinin (örneğin, Lenfotoksin B, CD40) bu yolu aktive etmesiyle, NEMO olmaksızın, iki IKKα alt biriminden oluşan bir IKK kompleksi üzerinden ilerlemesiyle kanonik yoldan farklıdır. Kanonik olmayan yolda reseptöre bağlanma, NF-κB 'yi indükleyen kinaz (NIK) aktivasyonuna yol açar. NIK, bir IKKα kompleksini fosforile eder ve kompleks aktive olur. IKKα kompleksi de p100'ün kısmi proteoliziyle, p52/RelB kompleksinin serbest kalmasını sağlar ve p52/RelB dimeri NLS ile çekirdeğe geçer (50,56). Referans gösterilen derlemedeki şekil modifiye edilerek, NF-κB'nin aktivasyonu Şekil 2'de özetlenmiştir (50).



Şekil 2: NF-κB'nin aktivasyonu (50)

NF- κB ve Psoriasis

NF-κB, psoriasis hastalarında inflamatuvar ve metabolik süreçlerin temel bir düzenleyicisidir (58). Psoriaziste NF-κB 'nin aşağı akış aktivitesiyle ilişkili olarak TLR-2, kaspaz-5 ve survivin gibi doğal immün sistem üyeleri yukarı regüle edilir (59). Psoriasis hastalarında TLR agonistleri, IL-1, IL-17, IL-36 ve TNF-α ile NF-κB sinyal yolu aktive edilerek; indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS), COX-2, IL-1p, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 ve TNF-α gibi inflamatuvar mediatörleri ve sitokinleri kodlayan genlerin transkripsiyonu indüklenmektedir. NF-κB aktivasyonu çoğu immün hücrede siklik adenosin monofosfat (c-AMP) tarafından inhibe edilmektedir. cAMP'nin fosfodiesteraz 4 (PDE4) tarafından 5'-adenosin monofosfata (5'-AMP) hidroliz edilmesiyle, NF-κB aktivasyonu artmaktadır. Psoriasis tedavisinde kullanılabilen PDE-4 inhibitörü apremilast, etkisini c-AMP hidrolizini inhibe edip, NF-κB aktivasyonunu baskılayarak göstermektedir. Fumarik asit esterlerinin etki mekanizması belirsiz olmakla beraber, NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek de etki gösterebildiği düşünülmektedir (60). TNF-α inhibitörleri ve glukokortikoidler gibi çeşitli ilaçların da aktif NF-κB seviyelerini azalttığı saptanmıştır (14).

Çalışmalarda NF- κB nin normal keratinosit fonksiyonu ve proliferasyonunda rol oynadığı saptanmıştır (15). Psoriasis hastalarında ise NF- κB sinyal bozukluklarının keratinosit işlevlerinin yanı sıra, doğal ve edinsel immün yanıtı, özellikle T hücresi ile ilgili süreçleri etkilediği saptanmıştır (14). Çeşitli çalışmalarda NF-κB'nin normal deri ve psoriasisli deride farklı seviyelerde eksprese edildiği, NF-κB bazı bileşiklerle inhibe edildiğinde deride inflamasyonun gerilediği gösterilmiştir (58). Bir çalışmada lezyonlu deride ve buna göre daha az seviyede olmak üzere lezyonsuz psoriatik deride, psoriatik olmayan deriye kıyasla yüksek seviyelerde aktif, fosforile NF-κB saptanmıştır (14). Ayrıca NF-κB ve DNA bağlanmasında, psoriatik lezyonlu deride, lezyonsuz psoriatik deriye kıyasla bazı değişiklikler de saptandı. Psoriatik lezyondan elde edilen nükleer ekstraktlarda, IL-8 promotörüne artmış NF-κB bağlanması olduğu saptandı. Psoriaziste sitokinlerin etkisiyle, NF-κB'nin anti-apoptotik rolü ile hücre döngüsü inhibitör rolü arasında bir dengesizlik olduğu, bunun hücrelerde ölüme karşı korumaya yol açabileceği düşünülmektedir (15).

Psoriasis hastalarında genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, NF-κB sinyalleşmesinde yer alan REL, TNIP1, TNFAIP3, NFKBIA, FBXL19, CARDI4, CARMI, UBE2L3, TRAF3IP2 gibi çok sayıda gen tanımlanmıştır (31).

KODLAMAYAN RNA (NCRNA)'LAR

Tanım ve Sınıflandırma

Genomik DNA nükleusta bulunup, mRNA transkripsiyonu için bir şablon görevi görmektedir. mRNA'lar ise sitoplazmaya geçerek protein translasyonunda rol oynamaktadır. Ancak son araştırmalara göre memeli genomunun yaklaşık üçte ikisi aktif olarak kopyalanmasına rağmen, yalnızca ~ % 1,9'u proteinleri kodlamaktadır. Yani insan RNA transkriptlerinin büyük çoğunluğu esasen proteinleri kodlamamaktadır. Bu protein kodlamayan transkriptler kodlamayan RNA (*non coding RNA*) olarak adlandırılmaktadır (7,8). NcRNA'lar da işlevlerine göre *housekeeping* RNA ve düzenleyici RNA olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (10).

Housekeeping RNA (snRNA, rRna, tRna, snoRNA)'lar hücrelerde her yerde ve bol miktarda eksprese edilip, jenerik hücre işlevlerini yerine getirirler. Uç birleştirme ve translasyon gibi işlemlerin sağlıklı bir şekilde yürümesini sağlarlar (7,10).

Düzenleyici kodlamayan RNA'lar anahtar düzenleyici RNA molekülleridir. Epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunu düzenleyebilirler. Bu düzenleyici ncRNA'ların 200 nükleotitten daha küçük olanları küçük kodlamayan RNA (sncRNA)'lar, 200 nükleotitten daha uzun olanları ise uzun kodlamayan RNA (lncRNA)'lar olarak adlandırılmaktadır. PAT's, eRNA ve circRNA gibi diğer düzenleyici RNA'lar ise her iki gruba da girebilmektedir (10).

Küçük kodlamayan RNA (sncRNA)'lar

SncRNA'lar, çeşitli hücreyel yollarda gen ekspresyonunun anahtar düzenleyicileri olarak rol oynamaktadır. Son yıllarda çok sayıda sncRNA sınıfı

tanımlanmıştır. Bunlardan en kapsamlı araştırılanlar miRNA, piRNA ve siRNA'lardır (8). miRNA'lar farklı mekanizmalarla hem sitoplazmada hem de çekirdekte gen ekspresyonunu düzenleyip, post-transkripsiyonel gen susturulmasına aracılık ederler. miRNA'lar çeşitli kanserler, şizofreni, majör depresyon gibi çok sayıda hastalığın gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (10). Psoriazisle de ilişkilendirilen miR-126, miR-143, miR-19a ve miR-155 gibi çok sayıda miRNA vardır (9).

Uzun kodlamayan RNA (lncRNA)'lar

Transkripsiyonel aktivitenin önemli bir kısmını oluşturan lncRNA'lar, en az 200 nükleotid uzunlukta, genellikle poli-A kuyruğu içeren ve protein kodlamayan düzenleyici RNA'lardır (61). Gen ekspresyonunun epigenetik kontrolü, promotöre spesifik gen düzenlemesi, X-kromozom inaktivasyonu, *imprinting*, nükleer mimarinin korunması gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rolleri vardır (8).

lncRNA'ların biyogenezi, mRNA'lar gibi RNA polimeraz II aracılığıyla gerçekleşir. Ek olarak poliadenilasyon, alternatif bölünme (*cleavage*), alternatif poliadenilasyon ve alternatif *splicing* gibi işlemlerden geçebilir ve aynı lokustan farklı izoformlar meydana gelir (61). Bazı lncRNA'lar; miRNA ve piRNA gibi sncRNA'ları oluşturmak üzere daha fazla işlenebilir (10).

Protein kodlayan genlere olan konumlarına göre intergenik lncRNA, intronik lncRNA, antisens lncRNA, çift yönlü lncRNA ve *enhancer* lncRNA (eRNA) olmak üzere beş gruba ayrılabilirler (61). DNA dizileri üzerindeki düzenleyici etkilerine göre ise yakın genlerin ekspresyonunu düzenleyen cis etkili lncRNA ve uzak genlerin ekspresyonunu düzenleyen trans etkili lncRNA olarak sınıflandırılabilirler (10) Sirküler RNA (circRNA)'lar, *back splicing*'e maruz kalan lncRNA'lardır (61).

lncRNA'ların hücredeki lokalizasyonları işlevlerini etkilemektedir. Bunlar nükleus, nükleolus, sitoplazma hatta mitokondride bulunabilirler (61). Nükleer lncRNA'lar özellikle gen düzenleme süreçlerinde görev alırlar. Histon modifikasyonu yoluyla kromatin ve kromozom yoğunlaşması, promotöre spesifik represyon, transkripsiyon faktörlerinin toplanması, RNA polimeraz II'ye bağlanma, alternatif *splicing* gibi düzenlemelere katılabilirler. Sitoplazmadaki lncRNA'lar ise mRNA

stabilitesinin modülasyonu, mRNA-miRNA etkileşiminin düzenlenmesi, translasyon ve sinyal iletim yollarının düzenlenmesi gibi post-transkripsiyonel gen düzenleyici işlevlere katılabilirler (8,61).

LncRNA'lar fizyolojik işlevleri dışında çok sayıda patolojik durumla da ilişkilendirilmişlerdir. LncRNA'lar nöronal gelişim ve farklılaşma, retina gelişimi, kemik ve eklem gelişimi, kardiyak ve epidermal farklılaşma, kas ve dendritik hücre farklılaşması, yaşlanma, inflamasyon ve enfeksiyon gibi süreçleri etkileyebilmektedirler (62). En güçlü ilişkiler ise malignitelerle saptanmıştır. LncRNA'lar insan kanserlerinde p53, MYC, NF-κB gibi yolaklar üzerinden ekspresyonu değiştirmektedirler (7). Önceki çalışmalarda akciğer kanseri (MALAT1, H19, TUG1, MEG3, AFAP1-AS1), meme kanseri (HOTAIR, GAS5, H19, UCA 1, LincRNA-ROR), hepatoselüler karsinoma (HOTAIR, HULC, NEAT1, SNHG1, LincRNA-p21), kolorektal kanserler (CCAT1, CCAT2, CRNDE, UCA1, DACOR-1, Pint), hematolojik maligniteler (PVT1, DLEU1, DLEU2, MEG3, MALAT1, HOTAIR), nöroblastomalar (MALAT1, SNHG1, SNHG7, SNHG16, CASC15, NBAT1, Paupar), prostat kanseri (PCGEM-1, PCAT-1, SChLAP1) ve over kanseri (FAL-1) gibi çok sayıda maligniteyle ilişkilendirilmiştir. Kanserler dışında kardiyovasküler hastalıklar, miyokard enfarktüsü, şizofreni, *Huntington* hastalığı, osteoartrit, romatoid artrit, geçici yenidoğan diyabeti, psödohipoparatiroidizm, *McCune–Albright* sendromu, *Silver–Russell* sendromu, *Beckwith–Wiedeman* sendromu, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz gibi çok sayıda hastalıkla da ilişkilendirilmişlerdir (7,62–66).

ncRNA-ncRNA Etkileşimleri

ncRNA-ncRNA etkileşimleri epigenetik modifikasyonlar, transkripsiyon ve translasyon gibi biyolojik süreçleri etkileyebilmektedir. lncRNA, circRNA ve eRNA gibi miRNA yanıt elemanları (MRE); rekabetçi endojen RNA (ceRNA)'lar olarak hareket ederler (10). Yani ceRNA'lar, hedef miRNA'ların bağlanma bölgeleri için rekabet ederek, hedef miRNA'nın işlevini değiştirebilirler (67). Bunlar post-transkripsiyonel seviyede, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin gen regülasyonuna katılırlar (10). Daha önce çeşitli ceRNA ağları tanımlanmıştır. Zhou ve ark. tarafından

dilin skuamoz hürelü karsinomunda örnek bir lncRNA-miRNA-mRNA ağı tanımlanmıştır (67). Luo ve ark.'da lncRNA CASC11'in, miRNA-150 aracılığıyla mesane kanserinde hücre çoğalmasını tetiklediğini bulmuşlardır (68). Ayrıca miRNA-miRNA ve lncRNA-lncRNA gibi aynı tür ncRNA'lar arasında etkileşimler de vardır (10).

Uzun kodlamayan RNA'lar ve Psoriasis

Psoriasis ile ilişkilendirilen çok sayıda lncRNA mevcuttur. Bunlar etkilerini inflamasyonu, keratinosit proliferasyonu ve apoptozunu, T hücresi aracılı immün yanıtı ve dendritik hücrelerde immün toleransı düzenleyerek gösterebilirler. Psoriasis hastalarında lncRNA-MSX2P1, MIR31HG, lncRNA-RP6-65G23.1, PRINS, HOTAIR, HULC, PRANCR, AF005081, UC003af, BC020554, GAS5, SPRR2C yukarı regüle; MEG3, LINC00941, UCA1 ise aşağı regüle olarak saptanmıştır (69–71). Bu genlerin bir kısmının hangi yolla etki ettiği halen anlaşılamamıştır. RNA sekanslama ve mikroarray analizi yoluyla belirlenmiş çok sayıda lncRNA da bulunmaktadır ancak bunların deneysel doğrulamaları gerekmektedir (69).

Psoriasis hastalığıyla ilişkili lncRNA-miRNA-mRNA ağları da tanımlanmıştır. Zhou ve ark. ceRNA teorisine dayanarak psoriasisle ilişkili bir lncRNA-miRNA-mRNA ağı oluşturmuşlardır. Toplam 253 lncRNA, 106 miRNA ve 1156 mRNA'nın psoriasis hastaları ile sağlıklı kontrol derisi arasında farklı eksprese edildiğini belirleyip, psoriasisde merkezi öneme sahip lncRNA AL035425.3 ve PWAR6'yı tanımlamışlardır (72).

NF-κB ile İlişkilendirilmiş lncRNA'lar, PACER ve H19

NF-κB psoriasis patogeneğinde de önemli rolleri olan sinyal yollarından biridir (14). NF-κB ile ilişkilendirilmiş NKILA, Carlr, HOTAIR, MALAT1, ANRIL, Lethe, MIR31HG, PACER ve H19 gibi çok sayıda lncRNA bulunmaktadır (16). Bu genlerden PACER (*p50-associated COX-2 extragenic RNA*) ilk kez 2014 yılında, NF-κB üzerinden COX-2 transkripsiyonunu düzenleyen bir gen olarak tanımlanmıştır. Krawczyk ve Emerson bu genin inflamasyon ve kanserler için yeni bir terapötik hedef

olabileceğini düşünmüşlerdir (29). PACER şu ana kadar osteosarkom, kolorektal kanser ve akciğer kanseriyle ilişkilendirilmiştir (23,24,73). Kondrosit inflamasyonu ile ilişkili olduğu ve osteoartritte aşağı regüle edildiği (74,75), radiküler kist dokularında yukarı regüle edildiği (76), periodontitisli hastaların kanlarında ise cinsiyet ilişkili olarak yukarı regüle edildiği de saptanmıştır (21). Epilepsi, migren, parkinson, bipolar, şizofreni gibi hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıyla da ilişkilendirilmiştir (77–82). Bir çalışmada ise *Mycoplasma pneumoniae* hücreleri ile enfekte A549 hücrelerinde yukarı regüle edildiği; bu hücrelerde PACER yıkıldığında COX-2 ekspresyonu ve inflamatuvar sitokin üretiminin baskılandığı saptanmıştır (25).

H19, ilk keşfedilen lncRNA'lardan biridir ve H19 geni tarafından kodlanmaktadır. H19 geni, kromozomun 11p15.5 bölgesinde bulunur. H19 genellikle fetal dokularda eksprese edilir ve ekspresyonu doğumdan sonra büyük ölçüde azalır. H19 fizyolojik ve patolojik birçok sürece katılmaktadır. Son zamanlarda, H19'un inflamatuvar reaksiyonlar, anjiyogenez, nörojenez ve fibrozis gibi çeşitli patolojik süreçlere katıldığı keşfedilmiştir. Özefagus kanseri, kolorektal kanser, kolanjiokarsinom, meme kanseri, akciğer kanseri, endometrium kanseri, over kanseri, mesane kanseri, lenfoma, miyelom, lösemi, melanom, osteosarkom ve glioma gibi çok sayıda maligniteyle ilişkilendirilmiştir (83). Osteojenik, tenojenik, adipojenik, kondrojenik farklılaşma ve doku rejenerasyonu dahil hücrel farklılaşmada önemli rolleri vardır. Yaşlanma, diyabet, osteoartrit, romatoid artir, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, serebral iskemi, Parkinson ve Alzheimer hastalığıyla da ilişkilendirilmiştir (84–86). Li ve ark. H19'un, desmoglein-1 (Dsg-1) üzerinden keratinosit farklılaşmasında etkili olduğunu saptamışlardır (17). H19, psoriasis hastalarında aşağı regüle olarak saptanmıştır (70,87,88).

GEREÇ VE YÖNTEM

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Pamukkale Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.07.2021 tarih ve 13 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş, etik açıdan sakınca olmadığını bildirir karar rapor edilmiştir. Kontrol grubunda yeterli sayıda materyale ulaşılamaması nedeniyle, kontrol grubuna göz hastalıklarının blefaroplasti operasyonu atıl derilerinin de eklenmesi ile ilgili değişiklik başvurusu, Pamukkale Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.22 tarih ve 6 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş, etik açıdan sakınca olmadığını bildirir karar rapor edilmiştir.

ARAŞTIRMANIN YERİ

Araştırma Pamukkale Üniversite Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ile Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından planlandı ve yapıldı.

ARAŞTIRMANIN ZAMANI, EVRENİ VE ÖRNEKLEM BİÇİMİ

Etik kurul onayı alındıktan sonra Temmuz 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversite Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine başvuran 18 yaş ve üzeri psoriasis hastaları çalışmanın evrenini oluşturdu. Bu hastalar içinde dahil edilme kriterlerine uygunluk gösteren ve çalışmaya katılmayı kabul eden 35 tane psoriasis vulgaris hastası (17 erkek, 18 kadın) araştırmanın örneklemini oluşturdu.

DENEY GRUPLARININ SEÇİMİNDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER

Dahil Olma Kriterleri

Hasta grubunda 18 yaş ve üzeri; son 3 ay içerisinde herhangi bir sistemik tedavi, fototerapi ve son 1 ay içerisinde herhangi bir topikal tedavi almadan histopatolojik

olarak psoriasis vulgaris tanısı alan; çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubunda 18 yaş ve üzeri; plastik cerrahinin opere ettiği ve göz hastalıklarının blefaroplasti yaptığı, herhangi bir dermatolojik hastalığı olmayan hastalara ait atıl deri parçaları kullanılmıştır.

Dışlanma Kriterleri

Hasta grubunda çalışma için alınacak deri biyopsisinden önceki 3 ay içerisinde herhangi bir sistemik tedavi, fototerapi ve 1 ay içerisinde herhangi bir topikal tedavi kullanan psoriasis vulgaris hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubunda herhangi bir dermatolojik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların yaş ve cinsiyetleri ile bir kısmında hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, vücut kitle indeksleri (VKİ) gibi veriler kaydedildi; fizik muayeneleri yapılarak biyopsi alındığı andaki PASI skorları hesaplandı. Hastalar cinsiyetlerine, hastalık başlangıç yaşına, hastalık şiddetine ve aile öyküsü varlığına göre alt gruplara ayrıldılar ve bu gruplar için de ek analizler yapıldı.

Hastalık başlangıç yaşı ≤ 40 yaş olanlar erken, >40 yaş olanlar geç başlangıçlı psoriasis olarak değerlendirildi. Hastalık şiddetine göre PASI skoru ≤ 10 olanlar hafif, PASI >10 olanlar orta/şiddetli hastalık olarak değerlendirildi.

DOKULARIN İŞLEM BASAMAKLARI

Doku Örneklerinin toplanması

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 35 tane psoriasis vulgaris hastasına ait lezyonlu deriden 3-6 milimetre deri biyopsisi yapılmıştır. Kontrol grubuna ait deri

örnekleri plastik cerrahide opere edilen ve göz hastalıklarında blefaroplasti yapılan herhangi bir deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu hastaların atıl derilerinden elde edilmiştir. Deri biyopsileri fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandıktan sonra trizol içerisine alınarak -80° C'de saklanmıştır.

Doku Total RNA İzolasyonu

Biyopsi örneklerinden RNA izolasyonu için NucleoSpin RNA (MN, 740955) kullanıldı.

Trizol içerisinde bulunan örnekler -80°C'den çıkarılır ve oda sıcaklığında erimeleri beklenir.

Eriyen biyopsi örnekleri 1 petri içerisine alınır ve üzerine 350 µl Buffer RA1 ilave edilerek bistüri yardımıyla homojenize edilir.

Homojenize edilen örnekler mor halkalı spin kolonlarına konuldu. 11000 x g'de oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj edildi. Süzülen kısım üzerine 350 µl %70 etanol eklendi.

Mavi halkalı spin kolon toplama tüpüne konuldu ve üzerine lizat eklendi. 11000 x g'de 30 saniye santrifüj yapıldı. Süzülen kısım uzaklaştırıldı.

Kolona 350 µl MDB eklendi ve 11000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Süzülen kısım uzaklaştırıldı.

Sonrasında spin kolona 95 µl *DNase reaction mixture* eklendi ve 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 2 dk 8000 g'de santrifüj yapıldı

Spin kolona 200 µl Buffer RAW2 eklendi ve 11000 x g de 30 saniye santrifüj edildi. Tüp yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.

Spin kolona 600 µl Buffer RA3 eklendi ve 11000 x g de 30 saniye santrifüj edildi. Tüp yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.

Spin kolona 250 µl Buffer RA3 eklendi ve 11000 x g de 2 dakika santrifüj edildi.

Spin kolonlar 1,5 ml'lik yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve 60µl *RNase-free water spin* kolonun ortasına koyulup 1 dk 11000 g'de santrifüj yapıldı.

RNA'ların konsantrasyon ve saflık tayinleri Nanodrop cihazı ile gerçekleştirildi. cDNA'ya dönüştürülmeyen RNA'lar -80°Cye kaldırıldı.

cDNA Sentezi

Ekspresyon analizi için cDNA dönüşümü SCRIPT cDNA sentez kiti ile gerçekleştirildi (Jena Bioscience – PCR-511S). Reaksiyon karışımı Tablo 3'te verilen miktarlarla hazırlanmıştır.

Tablo 3: cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı

Madde	Miktar
5x SCRIPT RT Buffer	4 µl
SCRIPT Reverse Transcriptase	0,5 µl
dNTP Mix	1 µl
RNase İnhibitor	0,5 µl
Primer	0,5 µl
RNA	5 µl
dH ₂ O	9,5 µl
Toplam	20µl

Hazırlanan reaksiyon karışımını içeren tüplerin 42°C derecede 10 dakika, 50°C derecede 60 dakika ve sonrasında 70°C derecede 10 dakika inkübasyonuyla reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

Ekspresyon Analizi

H19, PACER, Cox-2, NF-κB-p65 ve NF-κB-p50 ekspresyonu özgün primerler ve SYBR Green master mix (Jena Bioscience, qPCR SybrMaster) ile Real-Time PCR gerçekleştirilmiştir. Normalizasyon GAPDH ve 18S ekspresyonu ile yapılmıştır.

Primer dizileri Tablo 4’te verilmiştir. Reaksiyon karışımı Tablo 5’te verilen miktarlarla hazırlanmıştır.

Tablo 4: Primer dizileri

	<i>Forward Dizi</i>	<i>Reverse Dizi</i>
NF-κB-p50	GCAGCACTACTTCTT GACCACC	TCTGCTCCTGAGCATTGA CGTC
NF-κB-p65	TGAACCGAAACTCTG GCAGCTG	CATCAGCTTGCGAAAAG GAGCC
Cox-2	CGGTGAAACTCTGGC TAGACAG	GCAAACCGTAGATGCTC AGGGA
GAPDH	GTCTCCTCTGACTTC AACAGCG	ACCACCCTGTTGCTGTAG CCAA
H19	CACTGGCCTCCAGAG CCCGT	CGTCTTGGCCTTCGGCAG CTG
PACER	ATCAGAGGGACTGA AGACTGGG	AGGCTCTACTGGAGTTC CACAG
18S	ACCCGTTGAACCCCA TTCGTGA	GCCTCACTAAACCATCC AATCGG

Tablo 5: Real-Time PCR reaksiyon karışımı

Madde	Miktar
SYBR green PCR mastermix	5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
Cdna	2,5 µl
dH ₂ O	2,5 µl
Toplam	10 µl

Reaksiyon koşulları;

95°C 15 dakika

94°C 15 saniye,

60°C 30 saniye,

72°C 30 saniye

} 40 Döngü

Ekspresyon değişimleri $2^{-\Delta\Delta CT}$ metodu ile belirlenmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Referans olarak, yapacağımız çalışmaya benzer bir çalışma olmadığından, beklentiler ve literatürden edinilen bilgiler doğrultusunda yapılan güç analizinde; incelenecek değişimin etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde ($d=0.7$) olabileceği varsayılarak, çalışmaya en az 68 kişi (her grup için en az 34 kişi) kişi alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin

arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 35 psoriasis vulgaris (17 erkek, 18 kadın) tanıli hastaya ait deri örnekleri ile 32 sağlıklı kontrole (20 kadın, 12 erkek) ait deri örnekleri dahil edildi. Ortalama yaş hastalarda $42,74 \pm 12,939$; kontrollerde $48,870 \pm 9,783$ olarak saptandı. Cinsiyet ve yaş açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

PSORİAZİS HASTALARINDA KONTROL GRUBUNA KIYASLA GEN EKSPRESYON ANALİZLERİ

Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda lncRNA PACER ekspresyonunda +63.37 kat ($p=0.005$), lncRNA H19 ekspresyonunda +7.23 kat ($p=0.828$) artış saptandı. Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda PACER ile ilişkilendirdiğimiz COX-2 mRNA ekspresyonunda -69.15 kat ($p=0.086$); H19 ile ilişkilendirdiğimiz NF- κ B-p65 mRNA ekspresyonunda -7.12 kat ($p=0.230$), NF- κ B-p50 mRNA ekspresyonunda ise -3.71 kat ($p=0.278$) azalma saptandı. Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda saptanan ekspresyon değişimleri Tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6: Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda gen ekspresyon kat değişimleri

<u>GEN</u>	<u>KAT DEĞİŞİMİ</u>	<u>GEN</u>	<u>KAT DEĞİŞİMİ</u>
<i>18S</i>	1	<i>GAPDH</i>	1
<i>PACER</i>	+63.37 ($p=0.005$)	<i>COX-2</i>	-69.15 ($p=0.086$)
<i>H19</i>	+7.23 ($p=0.828$)	<i>p65</i>	-7.12 ($p=0.230$)
		<i>p50</i>	-3.71 ($p=0.278$)

PSORİAZİS HASTALARINDA CİNSİYETE, HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞINA, HASTALIK ŞİDDETİNE VE AİLE ÖYKÜSÜ VARLIĞINA GÖRE ALT GRUPLARDA GEN EKSPRESYON ANALİZLERİ

Hastaların yaş ve cinsiyetleri ile bir kısmında hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) gibi veriler kaydedildi; fizik muayeneleri yapılarak biyopsi alındığı andaki PASI skorları hesaplandı. Psoriasis başlangıç yaşına

göre; başlangıç yaşı ≤ 40 yaş olanlar erken, >40 yaş olanlar geç başlangıçlı psoriazis olarak değerlendirildi. Hastalık şiddetine göre PASI skoru ≤ 10 olanlar hafif, >10 olanlar orta/şiddetli hastalık olarak değerlendirildi.

Hastalar cinsiyetlerine (kadın-erkek), hastalık başlangıç yaşına (erken başlangıçlı-geç başlangıçlı), hastalık şiddetine (hafif hastalık-orta/şiddetli hastalık) ve aile öyküsü varlığına (aile öyküsü olanlar-aile öyküsü olmayanlar) göre alt gruplara ayrılarak; bu gruplar içinde de kontrol grubuna kıyasla ekspresyon kat değişimleri ayrıca değerlendirildi.

Psoriazis Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriazis hastalarının cinsiyetlerine göre ekspresyon değişimlerine bakılacak olursa, kontrol grubuna kıyasla PACER ekspresyonunda erkeklerde +212.33 kat, kadınlarda ise +23.73 kat artış saptandı. H19 ekspresyonunda erkeklerde +22.26 kat, kadınlarda ise +3.09 kat artış saptandı. Kontrol grubuna kıyasla COX-2 ekspresyonunda erkeklerde -29.43 kat, kadınlarda ise -105.25 kat azalma saptandı. p65 ekspresyonunda erkeklerde -5.43 kat, kadınlarda ise -8.30 kat azalma saptandı. p50 ekspresyonunda erkeklerde -2.24 kat, kadınlarda ise -5.39 kat azalma saptandı. Kontrol grubuna kıyasla psoriazis grubunda cinsiyete göre ekspresyon kat değişimleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Kontrol grubuna kıyasla psoriazis grubunda cinsiyete göre gen ekspresyon kat değişimleri

<u>GEN</u>	<u>ERKEK</u>	<u>KADIN</u>
<i>PACER</i>	+212.33 (p=0.041)	+23.73 (p=0.012)
<i>COX-2</i>	-29.43 (p=0.041)	-105.25 (p=0.132)
<i>H19</i>	+22.26 (p=0.029)	+3.09 (p=0.43)
<i>p65</i>	-5.43 (p=0.029)	-8.30 (p=0.293)
<i>p50</i>	-2.24 (p=0.39)	-5.39 (p=0.332)

Psoriasis Hastalarının Hastalık Başlangıç Yaşına Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriasis hastaları hastalık başlangıç yaşı ≤ 40 yaş olanlar erken başlangıçlı, >40 yaş olanlar geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Psoriasis hastalarının hastalık başlangıç yaşlarına göre ekspresyon değişimlerine bakılacak olursa; kontrol grubuna kıyasla PACER ekspresyonunda erken başlangıçlı psoriazisi olanlarda +92.80 kat, geç başlangıçlı psoriazisi olanlarda ise +33.23 kat artış saptandı. H19 ekspresyonunda erken başlangıçlı psoriazisi olanlarda +8.14 kat, geç başlangıçlı psoriazisi olanlarda +5.92 kat artış saptandı. Kontrol grubuna kıyasla COX-2 ekspresyonunda erken başlangıçlı psoriazisi olanlarda -69.75 kat, geç başlangıçlı psoriazisi olanlarda -68.14 kat azalma saptandı. p65 ekspresyonunda erken başlangıçlı psoriazisi olanlarda -6.71 kat, geç başlangıçlı psoriazisi olanlarda -7.88 kat azalma saptandı. p50 ekspresyonunda erken başlangıçlı psoriazisi olanlarda -3.24 kat, geç başlangıçlı psoriazisi olanlarda -4.67 kat azalma saptandı. Kontrol grubuna kıyasla psoriazisi grubunda hastalık başlangıç yaşına göre ekspresyon kat değişimleri Tablo 8'da özetlenmiştir.

Tablo 8: Kontrol grubuna kıyasla psoriazisi grubunda hastalık başlangıç yaşına göre gen ekspresyon kat değişimleri

GEN	ERKEN BAŞLANGIÇLI	GEÇ BAŞLANGIÇLI
PACER	+92.80 (p=0.005)	+33.23 (p=0.010)
COX-2	-69.75 (p=0.175)	-68.14 (p=0.299)
H19	+8.14 (p=0.879)	+5.92 (p=0.871)
p65	-6.71 (p=0.345)	-7.88 (p=0.465)
p50	-3.24 (p=0.395)	-4.67 (p=0.506)

Psoriasis Hastalarının Hastalık Şiddetine Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriasis hastaları PASI skoru ≤ 10 olanlar hafif, >10 olanlar ise orta/şiddetli hastalık olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Psoriasis hastalarının hastalık şiddetine göre

ekspresyon değişimlerine bakılacak olursa; kontrol grubuna kıyasla PACER ekspresyonunda hafif şiddetli hastalıkta +75.38 kat, orta/şiddetli hastalıkta +46.03 kat artış saptandı. H19 ekspresyonunda hafif şiddetli hastalıkta +6.97 kat, orta/şiddetli hastalıkta +6.34 kat artış saptandı. Kontrol grubuna kıyasla COX-2 ekspresyonunda hafif şiddetli hastalıkta -55.94 kat, orta/şiddetli hastalıkta -57.78 kat azalma saptandı. p65 ekspresyonunda hafif şiddetli hastalıkta -4.80 kat, orta/şiddetli hastalıkta -7.38 kat azalma saptandı. p50 ekspresyonunda hafif şiddetli hastalıkta -3.55 kat, orta/şiddetli hastalıkta -5.22 kat azalma saptandı. Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda hastalık şiddetine göre ekspresyon kat değişimleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda hastalık şiddetine göre gen ekspresyon kat değişimleri

GEN	PASI ≤10 (HAFİF)	PASI >10 (ORTA/ŞİDDETLİ)
PACER	+75.38 (p=0.002)	+46.03 (p=0.000)
COX-2	-55.94 (p=0.341)	-57.78 (p=0.281)
H19	+6.97 (p=0.952)	+6.34 (p=0.723)
p65	-4.80 (p=0.514)	-7.38 (p=0.448)
p50	-3.55 (p=0.551)	-5.22 (p=0.494)

Psoriasis Hastalarının Aile Öyküsü Varlığına Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriasis hastaları aile öyküsü olanlar ve aile öyküsü olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Psoriasis hastalarının aile öyküsü varlığına göre ekspresyon değişimlerine bakılacak olursa; kontrol grubuna kıyasla PACER ekspresyonunda aile öyküsü olanlarda +65.02 kat, aile öyküsü olmayanlarda ise +70.53 kat artış saptandı. H19 ekspresyonunda aile öyküsü olanlarda +6.34 kat, aile öyküsü olmayanlarda +7.84 kat artış saptandı. Kontrol grubuna göre COX-2 ekspresyonunda -16.49 kat, aile öyküsü olmayanlarda ise -93.02 kat azalma saptandı. p65 ekspresyonunda aile öyküsü olanlarda -4.31 kat, aile öyküsü olmayanlarda -7.90 kat azalma saptandı. p50 ekspresyonunda aile öyküsü olanlarda -1.29 kat, aile öyküsü olmayanlarda ise -4.62

kat azalma saptandı. Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda aile öyküsü varlığına göre ekspresyon kat değişimleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda aile öyküsü varlığına göre gen ekspresyon kat değişimleri

GEN	AİLE ÖYKÜSÜ OLAN	AİLE ÖYKÜSÜ OLMAYAN
PACER	+65.02 (p=0.000)	+70.53 (p=0.002)
COX-2	-16.49 (p=0.487)	-93.02 (p=0.118)
H19	+6.34 (p=0.819)	+7.84 (p=0.949)
p65	-4.31 (p=0.627)	-7.90 (p=0.274)
p50	-1.29 (p=0.661)	-4.62 (p=0.323)

KONTROL VE HASTA GRUBUNDAKİ KORELASYON VERİLERİ

Kontrol Grubundaki Korelasyon Verileri

Kontrol grubundaki deneklerin yaşlarıyla; PACER, H19, COX-2, p65 ve p50 gen ekspresyonlarının tamamı birbirleriyle korelasyonlar açısından analiz edildi. Kontrol grubundaki deneklerin yaşlarıyla herhangi bir gen arasında korelasyon saptanmadı. PACER ile H19 arasında, COX-2 ile p65 arasında, p65 ile p50 arasında ve COX-2 ile p50 arasında aynı yönde korelasyonlar saptandı. Birbiriyle korelasyon gösteren değerler Tablo 11’de özetlenmektedir.

Hasta Grubundaki Korelasyon Verileri

Psoriasis hastalarının yaşları, PASI skorları ve VKİ gibi demografik ve klinik verileriyle; PACER, H19, COX-2, p65, p50 gen ekspresyonlarının tamamı birbirleriyle korelasyonlar açısından analiz edildi. Psoriasis hastalarının PASI skorları ile herhangi bir değer arasında korelasyon saptanmadı. PACER ile H19 arasında, COX-2 ile p65

arasında, p65 ile p50 arasında aynı yönde korelasyon saptandı. PACER ile VKİ arasında, PACER ile hastaların yaşları arasında zıt yönde korelasyon saptandı. Hastaların yaşları ile VKİ arasında da aynı yönde korelasyon saptandı. Birbirleriyle korelasyon gösteren değerler Tablo 12’de özetlenmektedir.

Tablo 11: Kontrol grubunda saptanan korelasyonlar

	<u>KORELASYON KATSAYISI</u>	<u>n</u>
<i>PACER ile H19*</i>	+0.758 (p=0.000)	32
<i>COX-2 ile p65*</i>	+0.636 (p=0.000)	32
<i>p65 ile p50*</i>	+0.645 (p=0.000)	32
<i>COX-2 ile p50</i>	+0.439 (p=0.012)	32
n= denek sayısı * p <0,01 olan güçlü korelasyonlar		

Tablo 12: Hasta grubunda saptanan korelasyonlar

	<u>KORELASYON KATSAYISI</u>	<u>n</u>
<i>PACER ile H19*</i>	+0.726 (p=0.000)	35
<i>COX-2 ile p65*</i>	+0.673 (p=0.000)	35
<i>p65 ile p50</i>	+0.346 (p=0.042)	35
<i>PACER ile yaş</i>	-0.416 (p=0.013)	35
<i>PACER ile VKİ</i>	-0.404 (p=0.024)	31
<i>Yaş ile VKİ*</i>	+0.552 (p=0.001)	31
n= denek sayısı * p <0,01 olan güçlü korelasyonlar		

TARTIŞMA

Literatürde psoriasis hastalarında özellikle lncRNA'lar ile ilgili çalışma ve veriler henüz kısıtlıdır. LncRNA'lar insan kanserlerinde etkilerini p53, MYC, NF- κ B gibi çeşitli sinyal yolları üzerinden göstermektedirler (7). Biz de psoriasis hastalarında, önemli sinyal yollarından biri olması nedeniyle, NF- κ B (14) üzerinden etkisini gösteren genlerin ekspresyonlarında değişiklik olabileceğini düşündük. Literatürde daha önce farklı hastalıklarda NF- κ B sinyal yolağıyla ilişkilendirilen NKILA, Carlr, HOTAIR, MALAT1, ANRIL, Lethe, MIR31HG, PACER ve H19 gibi çok sayıda lncRNA mevcuttu (16). Psoriasis hastalarında bu genlerden hangisini çalışacağımızı planlamak için literatürü taradığımızda, Li ve ark. tarafından H19 geninin keratinosit farklılaşmasıyla ilişkilendirildiğini gördük. Bu çalışmaya göre Dsg-1, keratinosit farklılaşmasının erken dönemlerinde etkili olabilmektedir. miRNA-130b-3p ise Dsg-1'in endojen seviyesini azaltmaktadır. Bu çalışmaya göre H19 geni, miRNA-130b-3p'in Dsg-1 üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltarak keratinosit farklılaşmasına yol açmaktadır (17). Psoriasis hastalığının patogenezinde de keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal farklılaşması rol oynamaktadır (18). Buradan yola çıkarak, psoriaziste H19 ifadesinin değişebileceğini öngördük. Literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulduk. Bu çalışmalarda H19 geni psoriaziste aşağı regüle olarak saptanmıştı (70,87,88). Bu nedenle psoriasis hastalarında H19 ekspresyonunu değerlendirmeyi planladık.

NF- κ B ilişkili genlerden biri olan PACER'in daha önce periodontitisle ilişkilendirildiğini gördük. Sayar ve ark. periodontitisli hastalarda THRIL ve PACER ekspresyon değişimlerini değerlendirmek için doku ve kan örneklerini incelemişlerdir. Hastaların kan örneklerinde, PACER ekspresyonunu kontrole kıyasla yukarı regüle olarak saptamışlardır. Sonuçları cinsiyete göre değerlendirdiklerinde ise lncRNA ekspresyon farkının sadece erkeklerde anlamlı olduğunu saptamışlardır. Yani Sayar ve ark. yaptıkları çalışmada, PACER'i periodontitisli hastaların periferik kanlarında cinsiyetle ilişkili olacak şekilde yukarı regüle olarak saptamışlardır (21). Hatta periodontitisli hastalarda, çalıştığımız diğer gen olan, H19 ekspresyonunda değişiklikler de saptanmıştır (22).

Periodontitis, periodontal dokunun inflamasyonu ve alveol kemiğinin rezorpsiyonun gözlendiği kronik ve destrüktif bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalık, azlheimer, diyabet, romatoid artrit gibi çok sayıda kronik hastalık periodontitisle ilişkilendirilmiştir (89). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda da, psoriasis hastalığı periodontitisle ilişkilendirilmektedir. Psoriasteste periodontitis riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Periodontitis riski, psoriasisın şiddeti ve psoriatik artrit varlığıyla da ilişkilendirilmektedir (19,20). Psoriasis hastalığıyla ortak risk faktörleri ve komorbiditeler olmasına rağmen, bu ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (90). Th17 hücreleri ve IL-17 ailesi iki hastalığın patogenezinde de rol oynayabilmektedir (19). Psoriasis ve periodontitisin ortak risk faktörleri, komorbiditeler ve patogenez süreçleri içermesi nedeniyle, PACER ekspresyonunun psoriasis hastalarında da değişebileceğini öngürdük. Bu nedenle psoriasis hastalarında PACER ekspresyonunu değerlendirmeyi planladık.

Psoriasis hastalarında gen ifadelerinde değişiklik olacağını öngördüğümüz bu lncRNA'ların etkilerini değerlendirmek amacıyla, önceki çalışmalarda H19 yanıtıyla ilişkilendirilen p65 ve PACER yanıtı ile ilişkilendirilen COX-2'nin (23–27) mRNA ekspresyonlarını da değerlendirdik. NF- κ B'nin en yaygın heterodimerinin (p65/p50) bir parçası olması (28) ve çalıştığımız genlerden PACER (*p50-associated COX-2 extragenic RNA*)'in etkisini p50'nin oklüzyonu üzerinden göstermesi nedeniyle (29) p65'e ek olarak p50'nin mRNA ekspresyonlarını da değerlendirdik.

Çalışmamızda bulgularımızı, kontrol grubuna kıyasla gen ekspresyonunda saptanan kat değişimleri ve p değerleri ile birlikte tablolar halinde sunduk. Tıbbi biyolojide ekspresyon sonuçlarının kat değişimlerine göre mi yoksa p değerlerine göre mi değerlendirilmesi gerektiği konusunda tartışmalar mevcuttur. Ancak genel olarak p değerine bakılmaksızın, ekspresyonda 2 kattan fazla değişim olması anlamlı olarak kabul edilmektedir (91,92). Biz de verilerimizi 2 kattan fazla ekspresyon farkı olmasını anlamlı kabul ederek tartıştık; ancak bulgularımızı özetlediğimiz tablolarımızda p değerlerini de belirttik (Bkz: Tablo 6-10).

Buradan edinilen veriler psoriasis patogenezi ve genetiğine yönelik yeni bilgiler edinmemizi sağlayacaktır. Elde ettiğimiz yeni verilerin ileride özellikle kişiye özel yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

PACER VE COX-2 EKSPRESYON SONUÇLARI

PACER Ekspresyon Sonuçları

Çalışmamız sonucunda psoriasis hastalarında PACER ekspresyonunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak da anlamlı ($p \leq 0,05$) olan +63,37 kat artış saptadık (Bkz. Tablo 6). Literatürde PACER ve psoriasis ile ilgili herhangi bir çalışma bulamadık. Verilerimiz psoriasis patogenezinde PACER yukarı regülasyonunun etkili olduğunu düşündürmektedir.

Periodontitisli hastalarda daha önce yukarı regüle olarak saptanan PACER genini (21), psoriasis hastalarında da yukarı regüle saptamış olmamız; PACER ekspresyon değişikliklerinin periodontitis ve psoriasis birlikteliğinin altta yatan mekanizmalarından biri olabileceğini düşündürmüştür. Bizim saptadığımız PACER geni dışında H19, MEG3, HOTAIR, GAS5 gibi başka lncRNA'lar da daha önce hem periodontitis hem de psoriasisle ilişkilendirilmiştir. LncRNA'lar, inflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyerek, immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine katkı sağlarlar (69–71,93). İki hastalıkta saptanan ortak lncRNA düzensizlikleri, psoriasis ve periodontitis patogenezindeki ortak immün ve inflamatuvar yanıt süreçlerini düzenliyor olabilirler.

Psoriasis ve periodontitiste ekspresyon değişikliği saptanan PACER, H19 ve HOTAIR gibi çok sayıda genin NF- κ B ile ilişkilendirilmiş olması (16), bu hastalıkların ortak patogenezinde NF- κ B'nin önemini de desteklemektedir. Çalışma verilerimizin psoriasis ve periodontitis birlikteliğinin altta yatan mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

PACER geni kolorektal kanserler ve akciğer kanseri gibi malignitelerle de ilişkilendirilmiştir (23,24). Literatürde PACER ile ilişkilendirilen bu malignitelerin görülme riskinin, hem periodontitis hem de psoriasis hastalarında arttığı saptanmıştır (94–96). Psoriasis, periodontitis ve bahsi geçen malignitelerin kesişim kümesi olan PACER gen ekspresyon değişikliklerinin, bu komorbiditelerin altta yatan ortak patogenetik mekanizmalarından biri olabileceğini düşünüyoruz.

LncRNA H19 da, PACER geni gibi, hem kolorektal kanserler ve akciğer kanseriyle (83), hem de psoriasis ve periodontitisle ilişkilendirilmiştir (22,87). Şizofreni ve parkinson hastalarında da hem PACER hem de H19 genlerinde ekspresyon bozuklukları saptanmıştır (78,79). Biz de çalışmamızda psoriasis hastalarında hem PACER hem de H19 genini yukarı regüle olarak saptadık (Bkz. Tablo 6). Bu veriler ve sonuçlar, PACER ve H19 genlerinin, psoriasis ve periodontitis hastalarında ortak patogenetik süreçleri işbirliği içinde yürütebileceğini düşündürmektedir.

COX-2 Ekspresyon Sonuçları

Siklooksijenaz, araşidonik asidin prostaglandin(PG) E2, PGD2, prostasiklin, PGF2a ve tromboksan A2'nin öncüsü olan PGH2'ye dönüşümünü kataliz eden ilk enzimdir. Yapısal olarak dokuların çoğunda ifade edilen COX-1 ve indüklenebilir COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır (97). COX-2, NF- κB'nin aşağı akış hedeflerinden biridir. COX-2 gen promotörü, NF- κB de dahil olmak üzere farklı transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenebilmektedir. Hücrel büyüme, farklılaşma, tümörjenez ve inflamasyon gibi çok sayıda süreçte uyarılabilmektedir (59).

PACER'in hedefi olarak değerlendirdiğimiz COX-2 mRNA ekspresyonlarında kontrol grubuna kıyasla -69,15 kat azalma saptadık (Bkz. Tablo 6). Daha önce yapılan bir çalışmada sağlıklı insan derisinde, suprabaziller keratinositler ve bazal hücrelerde COX-2 ile lokal immün boyanma izlenmiştir. Ancak psoriatik deride, COX-2 ile immün boyanma izlenmemiştir (98). Bu çalışma verileri bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Bakry ve ark. ise bu çalışma ile çelişen veriler elde etmişlerdir. Psoriatik epidermiste, COX-2'nin yukarı regüle edildiğini ve epidermis boyunca COX-2 ekspresyonu görüldüğünü saptamışlardır (59). Psoriasis hastalarında COX-2 ekspresyonuyla ilgili çelişkili ve kısıtlı veriler bulunmaktadır. Bu nedenle ayrıntılı analizlere ihtiyaç vardır.

PACER ve COX-2 sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, ilk dikkatimizi çeken PACER ve COX-2 ekspresyonlarındaki kat değişimlerinin (+63.37/-69.15) birbirine

yakın oranlarda olmasıydı. Bu yakın oranlardaki kat değişimleri PACER ve COX-2 arasındaki ilişkiyi destekleyebilir.

PACER ve COX-2 ekspresyon kat değişimleri birbirine yakın oranlarda olmakla beraber zıt yönlerdeydi. Oysa önceki çalışmalara göre PACER'ın, COX-2 ekspresyonunu aynı yönde değiştirmesi beklenmekteydi (25,29). Bu durum bize psoriasis hastalarında PACER ve COX-2 yanıtlarının beklenilenden farklı veya hatalı olabileceğini düşündürdü. Arasa ve ark. tarafından yapılan bir çalışma bu düşüncemizi destekleyebilecek veriler sunmaktaydı. Arasa ve ark. çalışmada 14 sağlıklı kontrol ve 14 psoriasis hastasına ait deri örneklerindeki fibroblastları kullanmışlardır. Çalışmaya göre sağlıklı insan fibroblastlarında, inflamatuvar uyarı üzerine COX-2 yukarı regüle edilip, PgE2 salgılanmaktadır. Psoriatik fibroblastlarda ise sağlıklı fibroblastlardan farklı olarak COX-1 ve COX-2 ekspresyonunun azaldığını saptamışlardır. Hatta PgE2'nin bazal seviyeyelerinin de sağlıklı fibroblastlara kıyasla psoriasis örneklerinde azaldığını tespit etmişlerdir. Arasa ve ark. inflamatuvar koşullar altında psoriatik fibroblastların, sağlıklı fibroblastların aksine, PGE2 üretiminin azalmasına neden olan hatalı COX-2 indüksiyonu gösterdiğini saptamışlardır. Psoriatik fibroblastlarda COX-2 ve PGE2'nin azalmasından sorumlu olan moleküler mekanizmaları araştırdıklarında SAPK/JNK yolunun fosforilasyonunda bir hata olduğunu tespit etmişlerdir. Hatta bütün bu verilerini indometasin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların psoriasis tetikleme ile desteklemişlerdir. Özetle bu çalışmada psoriatik fibroblastlarda COX-2 ekspresyon seviyeleri daha düşük, COX-2 yanıtları ise hatalı saptanmıştır (99). Psoriasis hastalarında PACER'e karşı beklenen COX-2 yanıtının alınamaması nedeniyle, literatürle çelişen zıt yönde veriler elde etmiş olabiliriz.

Ayrıca zıt yönde saptanan bu ekspresyon değişimleri bize psoriasis hastalarında COX-2 seviyelerinin düzenlenmesinde PACER'den daha baskın, farklı düzenleyiciler olabileceğini de düşündürmüştür. Bunu destekleyebilecek şekilde, daha önce başka hastalıklarda GAS5, MAFG-AS1 gibi lncRNA'ların COX-2 ekspresyonuyla ilişkilendirildiğini gördük (100,101). Hatta bu genlerden GAS5 psoriasisle de ilişkilendirilmiştir (71). Çalışma bulgularımızda PACER ve COX-2 ekspresyonları arasında doğrudan pozitif veya negatif bir korelasyon saptamamız da (Bkz. Tablo 12), COX-2'yi düzenleyen farklı lncRNA'lar olabileceği düşüncemizi pekiştirmektedir. Ek olarak, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı psoriasis gen

ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda (Bkz. Tablo 8) erken başlangıçlı psoriasisde PACER kat değişimleri, geç başlangıçlı psoriasisde göre çok daha yüksek olmakla beraber (+92.80/+33.23); COX-2 ekspresyonları iki grupta hemen hemen aynı seviyelerde (-69.75/-68.14) seyretmekteydi. Çalışma bulgularımız ve literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, psoriasis patogeneğinde COX-2 ekspresyonunun düzenlenmesinde PACER'den daha etkili olabilecek başka faktörler olabileceği düşünülebilir. Bu faktörleri aydınlatılabilecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

H19 VE P65/P50 ESKPRESYON SONUÇLARI

H19 Ekspresyon Sonuçları

Çalışmamız sonucunda kontrol grubuna kıyasla H19 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı sayılmamakla beraber ($p=0.828$), 2 kattan fazla olduğu için anlamlı olarak değerlendirdiğimiz +7.23 kat artış saptadık (Bkz. Tablo 6). Literatürde psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerin biyopsi örneklerinin lncRNA profil analizlerinin yapıldığı çalışmalarda, bizim çalışmamızın aksine H19 psoriasis hastalarında aşağı regüle olarak saptanmıştır (87,88,102).

He ve ark. da sağlıklı doku, 6 tane psoriasis hastasına ait doku ve hücre kültürü kullanarak yaptıkları çalışmada H19 ekspresyonunun psoriatik dokularda ve IL-17A, IL-22, IL-1 alfa, onkostatın M, TNF-alfa ile tedavi edilen HaCaT hücrelerinde belirgin şekilde aşağı regüle olarak saptamışlardır. H19'un aşağı regülasyonunun, miR-766-3p ekspresyon seviyelerini yukarı doğru düzenlediğini; bunun AKT/mTOR yolu üzerinden S1PR3'ün aktivasyonunu inhibe ederek keratinositlerin çoğalması ve deri inflamasyonunu desteklediğini belirlemişlerdir (87). He ve ark.'ın yaptıkları çalışmayla çelişkili sonuçlar elde etmemizin, bu çalışmadaki kısıtlı hasta sayısı (altı hasta) kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastaların ve kontrol grubunun yaşları, cinsiyetleri veya anamnezleri ile ilgili herhangi bir veri de paylaşılmamıştı. Ancak önceki çalışmalarda H19 ekspresyon seviyelerinin cinsiyete ve yaşa göre değişebileceği bildirilmiştir (79,103). Biz de kendi çalışmamızda H19 ekspresyonunun

cinsiyete göre farklılıklar gösterebileceğini saptadık. Bizim verilerimize göre H19 ekspresyonunda erkek psoriasis hastalarında +22.26 kat, kadın hastalarda ise yalnızca +3.09 kat artış saptandı. (Bkz. Tablo 7). Özetle, He ve ark. yaptıkları çalışmadaki kısıtlı hasta sayısı ve hastalarla ilgili yetersiz veriler bir arada değerlendirildiğinde çalışmamızla çelişen bu duruma bir açıklama getirilebilir.

p65/p50 Ekspresyon Sonuçları

Çalışmamızda H19'un hedefi olarak belirlediğimiz p65 mRNA ekspresyonunda psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla -7.12 kat azalma, p50 ekspresyon seviyelerinde ise -3.71 kat azalma saptadık (Bkz. Tablo 6). p65 ve p50 ekspresyon değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kat değişimlerinin 2 kattan fazla olması sebebiyle anlamlı olarak kabul ettik. p50 ile p65 arasında ayrıca hasta ve kontrol grubunda aynı yönde korelasyon saptadık (Bkz. Tablo 11,12). Bu durum NF- κ B'nın en yaygın heterodimerinin bir parçası olarak (28) p50 ve p65'in birlikte hareket ettiğini desteklemektedir.

Bulgularımızda ilk dikkatimizi çeken H19 ve p65 ekspresyon kat değişimlerinin (+7.23 kat/-7.12 kat) birbirine yakın oranlarda olmasıydı. Bu yakın oranlardaki kat değişimleri, H19 ile p65 arasındaki ilişkiyi destekleyebilir.

H19 ve p65 ekspresyon kat değişimleri birbirine yakın oranlarda olmakla beraber zıt yönlerdeydi. Oysa önceki çalışmalara göre H19'un, p65 ekspresyonunu aynı yönde değiştirmesi beklenmekteydi (26,27,104). Çalışmamızda saptadığımız zıt yöndeki ekspresyon değişikliklerinin sebebi PACER ve COX-2'de düşündüğümüz gibi, p65 ekspresyonunu daha baskın olarak etkileyen başka bir gen varlığı ile ilişkili olabilir.

Dikkatimizi çeken başka bir nokta ise literatürdeki çalışmalarda, p65 protein seviyelerinin *Western blot* tekniğiyle ölçülmüş olmasıydı (26,27). Biz ise çalışmamızda p65 mRNA seviyelerini değerlendirdik. Kendi çalışmamızda verilerin hepsini aynı yöntemle sunmayı tercih ettiğimiz için ve teknik nedenlerden dolayı, p50 ve p65 protein seviyelerini *Western blot* tekniğiyle ölçmek yerine, mRNA ekspresyon seviyelerini değerlendirdik. Çelişkili veriler elde etme sebebi buna bağlı da olabilir.

Hem mRNA seviyeleri hem protein seviyelerinin ölçüldüğü daha ayrıntılı analizlere ihtiyaç vardır.

PSORİAZİS HASTALARINDA CİNSİYETE, HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞINA, HASTALIK ŞİDDETİNE, AİLE ÖYKÜSÜ VARLIĞINA GÖRE ALT GRUPLARDA GEN EKSPRESYON ANALİZLERİ

Gen ekspresyonlarının bazı değişkenlerden nasıl etkilendiğini daha iyi anlayabilmek için, psoriasis hastalarını cinsiyetlerine (kadın-erkek), hastalık başlangıç yaşına (erken başlangıçlı-geç başlangıçlı), hastalık şiddetine (hafif hastalık-orta/şiddetli hastalık), aile öyküsü varlığına (aile öyküsü olanlar-aile öyküsü olmayanlar) göre alt gruplara böldük. Bu alt grupları kontrol grubuna göre ekspresyon kat değişimleri için ayrı ayrı analiz ettik (Bkz. Tablo 7-10).

Psoriasis Hastalarının Cinsiyetlerine Göre Ekspresyon Değişimleri

Önceki çalışmalarda H19 ve PACER ekspresyonlarında cinsiyete bağlı farklar saptanmıştır. Sayad ve ark. periodontitisli kadın hastaların kanında, PACER'in cinsiyete özgü aşırı ekspresyonunu saptamışlardır (21). H19 ekspresyonunda da parkinson hastalarında ve AML hastalarında cinsiyet ilişkili farklar saptanmıştır (79,105). Biz de psoriasis hastalarımızı cinsiyetlerine göre gruplara ayırıp, gen ekspresyonlarını değerlendirdik. Literatürü destekleyecek şekilde, çalıştığımız genlerde psoriasis hastalarında cinsiyet ilişkili ekspresyon farkları olduğunu saptadık (Bkz. Tablo 7).

Erkek hasta grubunda PACER gen ekspresyonu, kadınlara kıyasla çok daha yüksek oranda artmış olarak (+212.33/+23.73) saptadık. Buna göre psoriasis hastalarında PACER ekspresyon değişimleri, erkek cinsiyette daha anlamlı gibi durmaktadır. COX-2 ekspresyonlarında ise kadın hasta grubunda erkeklere göre çok daha belirgin bir azalma (-105.25/-29.43) saptadık.

Erkek hasta grubunda H19 gen ekspresyonu, kadınlara kıyasla çok daha yüksek oranda artmış olarak (+22.26/+3.09) saptandı. Buna göre psoriasis hastalarında H19 ekspresyon değişimleri, erkek hastalarda daha anlamlı gibi durmaktadır.

Önceki çalışmalarda COX-2'nin inflamatuvar hastalıklardaki rolünde, cinsiyete dayalı farklılıklar olabileceği gösterilmiştir (23,106). Biz de çalışmamızda psoriasis hastalarında COX-2 ekspresyonlarında cinsiyet ilişkili farklar saptadık. Cinsiyete bağlı görülen bu ekspresyon farklarının hormon farklılıklarıyla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Önceki çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun hormonal faktörlerden etkilendiği de saptanmıştır. Lokal östrojen üretiminin COX-2 aktivitesini uyardığı, hatta menstrual siklusa COX-2 ekspresyon seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (107,108). Bu hormonal faktörler, lncRNA ekspresyonlarını da etkiliyor olabilir.

Vücut yağ oranı da cinsiyete göre değişiklikler göstermektedir. Kadınların ortalama vücut yağ yüzdeleri erkeklere göre daha yüksektir (109). Cinsiyet ilişkili görülen ekspresyon farklarının bir sebebinin de vücut yağ oranları olabileceğini öngörüyoruz. Literatürde bunu destekleyebilecek şekilde daha önce miRNA ekspresyonlarının vücut yağ yüzdelerine göre değişebileceği bildirilmiştir. Munetsuna ve ark. orta yaşlı Japon popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada dolaşımdaki miR-20, miR-27a ve miR-103a miktarlarının VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (110). Maya etnik kökenine sahip çocuklarda da miR-222 ekspresyon seviyelerinin, yağ yüzdesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (111). Çalışmamızda psoriasis hastalarının vücut yağ yüzdeleri ölçülememiş ancak VKİ'leri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların VKİ ile PACER ekspresyonları arasında korelasyon saptanmıştır (Bkz. Tablo 12). Bunun üzerine VKİ üzerinden hastalarımızın vücut yağ oranlarını değerlendirebilir miyiz diye düşündük. Literatürde Deurenberg ve ark. tarafından VKİ, yaş ve cinsiyet yardımıyla vücut yağ yüzdesini belirleyebilen bir formül geliştirildiğini gördük. Yetişkinler için bu formül “vücut yağ yüzdesi = 1,20 x VKİ + 0,23 x yaş - 10,8 x cinsiyet (erkekler için 1, kadınlar için 0) - 5,4” olarak belirlenmişti (112). Bu formüle göre vücut yağ yüzdeleri, VKİ ile ilişkili gibi görünmektedir. Dolayısıyla çalışma sonuçlarımız VKİ ve bu formül üzerinden dolaylı yoldan düşünüldüğünde, vücut yağ yüzdelerinin gen ekspresyonunu etkileyebileceğini desteklemektedir. Gen ekspresyonlarında saptanan cinsiyet ilişkili bu farklılıkların, bazı hastalıklarda görülen cinsiyet yatkınlığının veya cinsiyet ilişkili klinik ve

epidemiyolojik farkların altında yatan bir sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Cinsiyete bağlı lncRNA ekspresyon farklılıklarını aydınlatabilecek ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psoriasis Hastalarının Hastalık Başlangıç Yaşına Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriasis bebeklik döneminden yaşamın sekizinci on yılına kadar herhangi bir yaşta görülebilmektedir (31). Başlangıç yaşı erkeklerde 30-39 ile 60-69 yaşları arasında kadınlarda ise bundan 10 yıl önce pik yapan bimodal bir dağılım göstermektedir (4). Bu bimodal dağılımın tip 1 (erken başlangıç- ≤ 40 yaş) ve tip 2 (geç başlangıç- >40 yaş) olarak hastalığın iki ayrı klinik tipini temsil ettiği de düşünülmektedir (32). Erken başlangıç yaşı(≤ 40), pozitif aile öyküsü ve HLA-Cw6 ekspresyonu olan hastalar tip 1; geç başlangıçlı(>40), aile öyküsü olmayan ve HLA-Cw6 ekspresyon eksikliği olan hastalar ise tip 2 psoriasis olarak değerlendirilmektedir (31,32). Biz de hastalarımızı hastalık başlangıç yaşlarına göre erken ve geç başlangıçlı psoriasis olarak gruplandırarak, gen ekspresyonlarını değerlendirdik (Bkz. Tablo 8).

PACER, erken başlangıçlı psoriasteste geç başlangıçlı olana göre (+92.80 kat /+33.23 kat) çok daha yüksek oranlarda ekspresyon değişimi göstermekteydi. İstatistiksel olarak da anlamlı saptanan, yüksek orandaki PACER ekspresyon değişimi, PACER'in hastalık başlangıç yaşında önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. H19'da da benzer şekilde erken başlangıçlı psoriasteste daha yüksek oranlarda ekspresyon değişimleri (+8.14/+5.92) saptandı. Literatürde daha önce erken başlangıçlı psoriasis ile ilişkilendirilen bir lncRNA bulamadık. Sonuçlarımıza göre özellikle de PACER geni erken başlangıçlı psoriasis için potansiyel bir biomarker ve önemli bir hedef olabilir.

Psoriasis Hastalarının Hastalık Şiddetine Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriasteste hastalık şiddeti ile ilişkilendirilen sigara, obezite gibi çok sayıda faktör vardır (113,114). HIV enfeksiyonlu hastalarda psoriasis daha şiddetli seyretme

eğilimindedir. Ayrıca hastalığın erken başlangıçlı tipi, geç başlangıçlı tipine göre daha şiddetli seyir göstermektedir (6).

Psoriaziste hastalık şiddeti ile lncRNA'lar arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek için PASI skoru ≤ 10 olan hastaları hafif, PASI > 10 olanları ise orta/şiddetli hastalık olarak gruplandırarak, gen ekspresyon farklarını değerlendirdik (Bkz. Tablo 9). PACER ekspresyonlarının, çok büyük bir fark olmamakla beraber, hafif şiddetli hastalıkta daha yüksek oranda değişim gösterdiğini saptadık. PACER'in hastalık şiddetiyle ilişkilendirilebilecek bir faktör olabileceğini düşünüyoruz. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da bazı ncRNA'lar hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. miR-17-92 ekspresyonu ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (115). Yakın dönemde hastalık şiddetiyle ilişkilendirilen çok sayıda lncRNA'da bulunmaktadır. Wang ve ark. lncRNA XIST'in psoriazisli hastaların serumunda yüksek oranda eksprese edildiğini ve hastalığın şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (116). Shehata ve ark. psoriazis hastalarında GAS5'in yüksek oranda eksprese edildiğini; GAS5 ile PASI skorları arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır (71). lncRNA RP11-342L8.2 de PASI ile pozitif korelasyon göstermektedir (117). Biz çalışmamızda PACER ekspresyonu ile PASI skorları arasında doğrudan bir korelasyon saptamadık (Bkz. Tablo 12). Ancak PACER, hafif şiddetli hastalıkta, orta/şiddetli hastalığa göre daha yüksek ekspresyon değişimleri göstermekteydi. PACER ekspresyonunun etkilendiği birçok faktör olması nedeniyle, bu korelasyon bozulmuş olabilir. Çalışmamız PACER'in cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı gibi faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Psoriazis hastalarımızda bu değişkenler ve hastaların ek hastalıkları korelasyonun bozulmasına neden olmuş olabilir.

Psoriazis hastalarında obezite hastalık şiddetiyle ilişkilendirilen başka bir faktördür. VKİ'nin 25'in üzerinde olması psoriaziste kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (114,118). Bulgularımıza göre hastalık şiddetine göre ekspresyon değişimi gösteren PACER geni, aynı zamanda hastalarımızın VKİ'leriyle negatif korelasyon da göstermektedir (Bkz. Tablo 12). Sonuçlarımıza göre PACER, psoriazis hastalık şiddetinde etkili faktörlerden biri olan obeziteyle de ilişkilendirilebilir. PACER hem hafif şiddetli hastalık grubunda daha yüksek oranda eksprese edilmesi hem de psoriaziste şiddeti belirleyen faktörlerden biri olan obeziteyle

ilişkilendirilebilmesi nedeniyle dolaylı yoldan psoriasis hastalarında şiddet ve prognoz için bir belirteç olarak da değerlendirilebilir. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psoriasis Hastalarının Aile Öyküsü Varlığına Göre Ekspresyon Değişimleri

Psoriasis hastalarında yapılan çalışmalara göre kalıtım derecesi %60-90 arasında değişmekle beraber, hastalığın önemli bir genetik bileşeni olduğu belirlenmiştir (4). HLA-Cw6'nın, psoriasis gelişme riskini 10-20 kat arttırdığı ve psoriasisın başlangıç yaşıyla güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (6,31).

Literatürde lncRNA FEZF-AS1'in yukarı regülasyonunun küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde aile öyküsüyle ilişkilendirildiğini saptadık (119). Psoriasis hastalarında da, PACER ve H19 genlerini aile öyküsüyle ilişkilendirebilir miyiz diye düşündük. Hastalarımızı aile öyküsü olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırarak gen ekspresyonlarını analiz ettik (Bkz. Tablo 10). İki grupta da PACER ve H19 ekspresyonları birbirlerine yakın oranlarda değişim göstermekteydi. Ancak aile öyküsü olmayanlarda COX-2 ekspresyonu, aile öyküsü olanlara kıyasla çok daha belirgin bir azalma (-93.02 kat/-16.49 kat) göstermekteydi. Özetle çalıştığımız genlerden aile öyküsü ile en ilişkili olan COX-2 gibi görünmektedir.

COX-2 ekspresyonunu değerlendirdiğimiz başlık altında (Bkz. Sayfa 40), COX-2 ekspresyonunu etkileyebilen PACER'den daha baskın başka lncRNA'lar olabileceğini düşünmüştük. Benzer şekilde henüz tespit edemediğimiz, etkisini özellikle COX-2 ekspresyonu üzerinden gösteren başka bir genin aile öyküsüyle ilişkili olabileceğini öngörüyoruz. Bunları belirleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KONTROL VE HASTA GRUBUNDAKİ KORELASYON VERİLERİ

Kontrol Grubundaki Korelasyon Verileri

Kontrol grubundaki deneklerin yaşlarıyla; PACER, H19, COX-2, p65 ve p50 gen ekspresyonlarının tamamı birbirleriyle korelasyonlar açısından analiz edildi.

PACER ile H19 arasında, COX-2 ile p65 arasında, p65 ile p50 arasında ve COX-2 ile p50 arasında aynı yönde korelasyonlar saptandı (Bkz. Tablo 11). COX-2 ile p50 korelasyonu hariç diğerleri güçlü korelasyonlardı. Kontrol grubundaki deneklerin yaşlarıyla herhangi bir gen arasında korelasyon saptanmadı.

PACER ile H19 arasında ve sırasıyla bu genlerin hedefleri olan COX-2 ile p65 arasında korelasyonlar saptanmış olması, bu iki genin sağlıklı insanlarda biyolojik süreçlerde birbiriyle etkileşim halinde olduğunu düşündürmektedir. COX-2, NF- κ B'nin aşağı akış hedeflerinden biridir. COX-2 gen promotörü, NF- κ B da dahil olmak üzere farklı transkripsiyon faktörleri tarafından çeşitli şekillerde düzenlenebilmektedir (59). Sağlıklı grupta COX-2 ile p 65, COX-2 ile p50 ve p65 ile p50 korelasyonlarının saptanması COX-2 ile NF- κ B'nin klasik heterodimeri p65/p50'nin birbiriyle etkileşim içinde olduklarını desteklemektedir.

Hasta Grubundaki Korelasyon Verileri

Psoriasis hastalarının yaşları, PASI skorları ve VKİ gibi demografik ve klinik verileriyle; PACER, H19, COX-2, p65, p50 gen ekspresyonlarının tamamı birbirleriyle korelasyonlar açısından analiz edildi (Bkz. Tablo 12). Psoriasis hastalarının PASI skorları ile herhangi değer arasında korelasyon saptanmadı.

Psoriasis hastalarında PACER ile H19 arasında aynı yönde güçlü bir korelasyon saptadık. Daha önce şizofreni ve parkinson hastalarında hem PACER hem de H19 genlerinde ekspresyon bozuklukları saptanmış, ancak iki hastalıkta da bu genler arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir (78,79). Literatürde PACER ve H19 korelasyonuna dair herhangi bir veri bulamadık. Psoriasis hastalarında PACER ile H19 korelasyonunu saptadık, ancak iki gen arasındaki güçlü korelasyon sağlıklı kontrol grubunda da izlendi (Bkz. Tablo 11). Buna göre psoriasis hastalığı, sağlıklı kontrol grubunda da gözlenen PACER ile H19 korelasyonunu bozmamaktadır.

Psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrol grubunda olduğu gibi COX-2 ile p65, p65 ile p50 arasında aynı yönde korelasyonlar saptandı. PACER ile H19 arasında ve sırasıyla bu genlerin hedefleri olan COX-2 ile p65 arasında korelasyon saptanmış olması; bu iki genin psoriasis hastalarında birbirleriyle uyumlu bir etkileşim içinde olduklarını ve

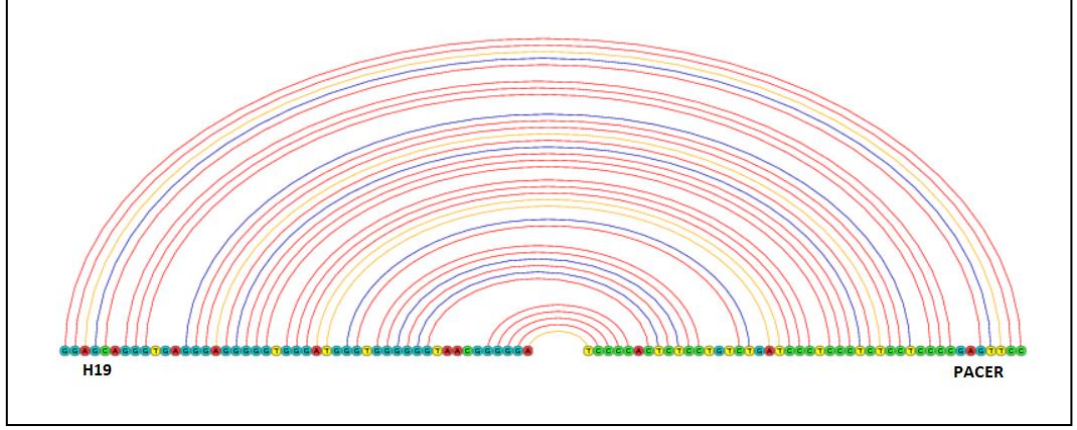
psoriaziste COX-2 ekspresyonunun sağlıklı kontrollerde olduğu gibi NF- κ B yolu üzerinden düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Daha önce kolorektal kanser hastalarında yapılan bir çalışmada da COX-2 ile p65 korelasyonu saptanmıştır (120).

ncRNA'lar hücrelerdeki düzenleyici işlevlerini yerine getirirken mRNA'lar, DNA'lar, proteinler ve diğer ncRNA'larla etkileşim içindedirler. Deneysel tekniklerin ve büyük veri analizlerinin gelişmesiyle, ncRNA'ların birbirine bağlı karmaşık düzenleyici ağlar oluşturduğu anlaşılmıştır. MRE'ler, gen regülasyonunda görevli ceRNA'lar olarak işlev görmektedirler. ceRNA'lar gibi farklı ncRNA'lar arasındaki etkileşime ek olarak, miRNA-miRNA ve lncRNA-lncRNA gibi aynı tür ncRNA'lar arasında etkileşimler de bulunmaktadır (10). Çalışma bulgularımızda, psoriasis hastalarında PACER ile hedefi COX-2'nin (+63.37/-69.15) , H19 ile hedefi p65'in (+7.23/-7.12) ekspresyon kat değişimlerinin birbirine yakın olması (Bkz. Tablo 6) ve yukarıda saptanan korelasyonlar daha geniş bir pencereden bakacak olursak; bu genlerin bir ağ yapısı içinde belli ortak hedefler ve denge mekanizmaları üzerinden psoriasis patogenezi katıldıklarını düşündürmektedir.

LncRNA'ların fonksiyonel analizinde, belirli hücrel süreçlerle ilişkili lncRNA kümeleri tanımlanmıştır. Bunların biyolojik süreçleri, genleri işbirliği içinde düzenleyerek yönettiği düşünülmektedir. LncRNA'lar benzer işlevlerde yer alan genleri birlikte düzenleyerek, birbirleriyle çapraz iletişim kurabilmektedirler. Çok sayıda lncRNA'nın, kanser genlerini sinerjistik olarak etkilediği saptanmıştır (121). Psoriasis hastalarında da bu ağlarla ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır (122–124). Lin ve ark. lncRNA'ların miR-545-5p için rekabet ederek, JAK/STAT sinyal yolu genlerinin ekspresyonunu düzenlediğini göstermişlerdir (123).

Çalışmamızda saptanan lncRNA'ların ekspresyon analizi ve korelasyon verileri, bu genlerin karmaşık bir ağ yapısı içinde birbirlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Psoriasis hastalarında PACER-H19 arasındaki lncRNA-lncRNA etkileşimini ve bu süreçte etkili diğer elemanları belirleyebilmek için daha ileri ağ analizi çalışmaları gerekmektedir. LncRNA'ların aralarındaki etkileşime örnek olabilmesi açısından, Şekil-3'te "<http://rtools.cbrc.jp/LncRRISearch/>" (125) web sitesinde LncRRISearch kullanılarak H19 ve PACER'in birbirleriyle ilişkisini gösteren

temsili bir şema oluşturulmuştur. Bu ilişkilerin aydınlatılması için ayrıntılı analizlere ihtiyaç vardır.



Şekil 3: H19-PACER arasındaki lncRNA-lncRNA ilişkisi “<http://rtools.cbrc.jp/LncRRIsearch/>” (125) web sitesi kullanılarak oluşturulmuştur.

Korelasyon verilerinde kontrol grubunda saptanan COX-2 ile p50 korelasyonunun psoriasis hastalarında saptanmamış olması da dikkat çekiciydi. Buna göre psoriasis hastalığı, sağlıklı kontrol grubunda saptanan COX-2 ile p50 arasındaki korelasyonu bozmaktadır. COX-2 ile p65 arasındaki korelasyonun devam etmesine rağmen, COX-2 ile p50 arasındaki korelasyonun bozulmasının; psoriasis hastalarında yukarı regüle olarak saptadığımız PACER ekspresyonu kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. p50 esasen, COX-2 üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. PACER (*p50-associated COX-2 extragenic RNA*) ise COX-2 ekspresyonunu düzenlerken, etkisini NF- κ B'nin baskılayıcı birimi olan p50'nin oklüzyonu üzerinden göstermektedir (29). Bu sebeple hasta grubunda +63.37 kat artmış olarak saptadığımız PACER, COX-2 ile p50 korelasyonunun bozulmasına sebep olmuş olabilir. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PACER ile hastaların yaşları arasında zıt yönde korelasyon saptadık. Kontrol grubunda saptanmayan bu korelasyon, psoriasis hastalarında PACER ekspresyonunun hastaların yaşlarından etkilendiğini düşündürmektedir.

PACER ile VKİ arasında da zıt yönde korelasyon saptadık. Daha önce yapılan bir çalışmada da psoriasis hastalarında G1P3 ve NPM genlerinin, VKİ ile korelasyon

gösterdiği saptanmıştır (126). Endometriyum kanserinde yapılan bir çalışmada ise LINC01468 ve FAM3D-AS1 genleri kansersiz kontrollerde VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir (127). Obeziteyle ilişkilendirilmiş çok sayıda gen de vardır. Obez insan ve hayvanlarda; Mist, lincIRS2, lincRNA-p5549, H19, GAS5 ve SNHG9 aşağı regüle; Meg3, Plnc1, Blnc1, AC092834.1, TINCR ve PVT1 ise yukarı regüle olarak saptanmıştır (128).

Çalışmamızda psoriasis hastalarının yaşları ile VKİ arasında da aynı yönde korelasyon saptanmıştır. Korelasyon verileri birlikte değerlendirildiğinde psoriasis hastalarının yaşları, VKİ ve PACER ekspresyonları birbiriyle ilişkili gibi görünmektedir.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya 35 psoriasis vulgaris (17 erkek, 18 kadın) tanıli hastaya ait deri örnekleri ile 32 sağlıklı kontrole (20 kadın, 12 erkek) ait deri örnekleri dahil edildi. Ortalama yaş hastalarda $42,74 \pm 12,939$; kontrollerde $48,870 \pm 9,783$ olarak saptandı. Cinsiyet ve yaş açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).
2. Psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER ekspresyonu $+63.37$ kat ($p=0.005$), H19 ekspresyonu $+7.23$ kat ($p=0.828$) artmış olarak bulundu.
 - Psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrole kıyasla PACER ve H19 gen ekspresyonları artmıştır.
3. Psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -69.15 kat ($p=0.086$), p65 ekspresyonu -7.12 kat ($p=0.230$), p50 ekspresyonu -3.71 kat ($p=0.278$) azalmış olarak bulundu.
 - Psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrole kıyasla COX-2, p65 ve p50 gen ekspresyonları azalmıştır.
4. Erkek psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER ekspresyonu $+212.33$ kat ($p=0.041$), H19 ekspresyonu $+22.26$ kat ($p=0.029$) artmış olarak bulundu. Kadın psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER ekspresyonu $+23.73$ kat ($p=0.012$), H19 ekspresyonu $+3.09$ kat ($p=0.43$) artmış olarak bulundu.
 - Erkek psoriasis hastalarında, kadınlara kıyasla PACER ve H19 ekspresyon değişim oranları daha fazla artış gösterdi.
5. Erkek psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -29.43 kat ($p=0.041$), p65 ekspresyonu -5.43 kat ($p=0.029$), p50 ekspresyonu -2.24 kat ($p=0.39$) azalmış olarak bulundu. Kadın psoriasis

hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -105.25 kat (p=0.132), p65 kat ekspresyonu -8.30 kat (p=0.293), p50 ekspresyonu -5.39 kat (p=0.332) azalmış olarak bulundu.

- Kadın psoriasis hastalarında, erkeklere kıyasla COX-2 ekspresyon değişim oranları daha fazla azalma gösterdi.

6. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER +92.80 kat (p=0.005), H19 +8.14 kat (p=0.879) artmış olarak bulundu. Geç başlangıçlı psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER +33.23 kat (p=0.010), H19 +5.92 kat (p=0.871) artmış olarak bulundu.

- Erken başlangıçlı psoriasis hastalarında, geç başlangıçlı psoriasis hastalarına kıyasla PACER ve H19 ekspresyon değişim oranları daha fazla artış gösterdi.

7. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -69.75 kat (p=0.175), p65 ekspresyonu -6.71 kat (p=0.345), p50 ekspresyonu -3.24 kat (p=0.395) azalmış olarak bulundu. Geç başlangıçlı psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -68.14 kat (p=0.299), p65 ekspresyonu -7.88 kat (p=0.465), p50 ekspresyonu -4.67 kat (p=0.506) azalmış olarak bulundu.

8. Hafif şiddette psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER ekspresyonu +75.38 kat (p=0.002), H19 ekspresyonu +6.97 kat (p=0.952) artmış olarak bulundu. Orta/şiddetli şiddette psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER ekspresyonu +46.03 kat (p=0.000), H19 ekspresyonu +6.34 kat (p=0.723) artmış olarak bulundu.

- Hafif şiddette psoriasis hastalarında, orta/şiddetli şiddette psoriasis hastalarına kıyasla PACER ekspresyon değişim oranları daha fazla artış gösterdi.

9. Hafif şiddette psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -55.94 kat ($p=0.341$), p65 ekspresyonu -4.80 kat ($p=0.514$), p50 ekspresyonu -3.55 kat ($p=0.551$) azalmış olarak bulundu. Orta/şiddetli şiddette psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -57.78 kat ($p=0.281$), p65 ekspresyonu -7.38 kat ($p=0.448$), p50 ekspresyonu -5.22 kat ($p=0.494$) azalmış olarak bulundu.
10. Aile öyküsü olan psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER +65.02 kat ($p=0.000$), H19 ekspresyonu +6.34 kat ($p=0.819$) artmış olarak bulundu. Aile öyküsü olmayan psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla PACER ekspresyonu +70.53 kat ($p=0.002$), H19 ekspresyonu +7.84 kat ($p=0.949$) artmış olarak bulundu.
11. Aile öyküsü olan psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -16.49 kat ($p=0.487$), p65 ekspresyonu -4.31 kat ($p=0.627$), p50 ekspresyonu -1.29 kat ($p=0.661$) azalmış olarak bulundu. Aile öyküsü olmayan psoriasis hastalarında kontrol deri örneklerine kıyasla COX-2 ekspresyonu -93.02 kat ($p=0.118$), p65 ekspresyonu -7.90 kat ($p=0.274$), p50 ekspresyonu -4.62 kat ($p=0.323$) azalmış olarak bulundu.
- Aile öyküsü olmayan psoriasis hastalarında, aile öyküsü olan psoriasis hastalarına kıyasla COX-2 ekspresyon değişim oranları daha fazla azalma gösterdi.
12. Kontrol grubundaki deneklerin korelasyon analizlerinde; deneklerin yaşlarıyla herhangi bir gen arasında korelasyon saptanmadı.
13. Kontrol grubundaki deneklerin korelasyon analizlerinde;
- PACER ile H19 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde güçlü korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.758) ($p=0.000$) saptandı.
 - COX-2 ile p65 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde güçlü korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.636) ($p=0.000$) saptandı.

- p65 ile p50 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde güçlü korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.645) (p=0.000) saptandı.
- COX-2 ile p50 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.439) (p=0.012) saptandı

14. Psoriasis hastalarının korelasyon analizlerinde;

- Hastaların PASI skorları ile herhangi değer arasında korelasyon saptanmadı.
- COX-2 ile p50 gen ekspresyon değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

15. Psoriasis hastalarının korelasyon analizlerinde;

- PACER ile H19 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde güçlü korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.726) (p=0.000) saptandı.
- COX-2 ile p65 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde güçlü korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.673) (p=0.000) saptandı.
- p65 ile p50 gen ekspresyon değerleri arasında aynı yönde korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.346) (p=0.042) saptandı.
- PACER gen ekspresyon değerleri ile hastaların yaşları arasında zıt yönde korelasyon (korelasyon katsayısı= -0.416) (p=0.013) saptandı.
- PACER gen ekspresyon değerleri ile hastaların VKİ arasında zıt yönde korelasyon (korelasyon katsayısı= -0.404) (p=0.024) saptandı.
- Hastaların yaşları ile VKİ arasında aynı yönde güçlü korelasyon (korelasyon katsayısı= +0.552) (p=0.001) saptandı.

KAYNAKLAR

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Aug 1;4(8):a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354. PMID: 25085957; PMCID: PMC4109580.
2. National Clinical Guideline Centre (UK). Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Oct. PMID: 25340247.
3. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 11;18(12):2684. doi: 10.3390/ijms18122684. PMID: 29232931; PMCID: PMC5751286.
4. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond).* 2021 May;21(3):170-173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257. PMID: 34001566; PMCID: PMC8140694.
5. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015 Jan;33(1):1-11. doi: 10.1016/j.det.2014.09.001. PMID: 25412779.
6. Alpsoy E, Şendur N, Ergun T, Adışen E, Balci DD, Özden MG, eds. Tüm Yönleriyle Psoriasis. 2020. 604 p.
7. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:145-66. doi: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902. PMID: 22663078; PMCID: PMC3858397.
8. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol.* 2016;937:3-17. doi: 10.1007/978-3-319-42059-2_1. PMID: 27573892.
9. Ghafouri-Fard S, Eghtedarian R, Taheri M, Rakhshan A. The eminent roles of ncRNAs in the pathogenesis of psoriasis. *Noncoding RNA Res.* 2020 Jul 3;5(3):99-108. doi: 10.1016/j.ncrna.2020.06.002. Erratum in: *Noncoding RNA Res.* 2020 Nov 07;5(4):219. PMID: 32695942; PMCID: PMC7355384.
10. Zhang P, Wu W, Chen Q, Chen M. Non-Coding RNAs and their Integrated Networks. *J Integr Bioinform.* 2019 Jul 13;16(3):20190027. doi: 10.1515/jib-2019-0027. PMID: 31301674; PMCID: PMC6798851.

11. Baltimore D. Discovering NF-kappaB. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 Jul;1(1):a000026. doi: 10.1101/cshperspect.a000026. PMID: 20066072; PMCID: PMC2742082.
12. Kunnumakkara AB, Shabnam B, Girisa S, Harsha C, Banik K, Devi TB, et al. Inflammation, NF- κ B, and Chronic Diseases: How are They Linked? *Crit Rev Immunol.* 2020;40(1):1-39. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2020033210. PMID: 32421977.
13. Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kappaB signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene.* 2006 Oct 30;25(51):6831-43. doi: 10.1038/sj.onc.1209939. PMID: 17072331.
14. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2013 Feb;69(2):89-94. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.11.002. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23219896.
15. Kuryłowicz A, Nauman J. The role of nuclear factor-kappaB in the development of autoimmune diseases: a link between genes and environment. *Acta Biochim Pol.* 2008;55(4):629-47. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19081854.
16. Gupta SC, Awasthee N, Rai V, Chava S, Gunda V, Challagundla KB. Long non-coding RNAs and nuclear factor- κ B crosstalk in cancer and other human diseases. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020 Jan;1873(1):188316. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188316. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31639408; PMCID: PMC7775411.
17. Li CX, Li HG, Huang LT, Kong YW, Chen FY, Liang JY, Yu H, Yao ZR. H19 lncRNA regulates keratinocyte differentiation by targeting miR-130b-3p. *Cell Death Dis.* 2017 Nov 30;8(11):e3174. doi: 10.1038/cddis.2017.516. PMID: 29192645; PMCID: PMC5775403.
18. Yu J, Zhao Q, Wang X, Zhou H, Hu J, Gu L, Hu Y, Zeng F, Zhao F, Yue C, Zhou P, Li G, Li Y, Wu W, Zhou Y, Li J. Pathogenesis, multi-omics research, and clinical treatment of psoriasis. *J Autoimmun.* 2022 Dec;133:102916. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102916. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36209691.

19. Dalmády S, Kemény L, Antal M, Gyulai R. Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Jan;16(1):101-108. doi: 10.1080/1744666X.2019.1700113. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825680.
20. Majchrzycka M, Andrzejewska M, Surdacka A, Surdacki M, Adamski Z. Evaluation of the relationship between psoriasis, periodontitis, and markers of inflammation. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Dec;39(6):1123-1127. doi: 10.5114/ada.2022.118998. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36686001; PMCID: PMC9837583.
21. Sayad A, Ghafouri-Fard S, Shams B, Arsang-Jang S, Gholami L, Taheri M. Sex-specific up-regulation of *p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER)* lncRNA in periodontitis. *Heliyon.* 2020 May 13;6(5):e03897. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03897. PMID: 32426538; PMCID: PMC7226669.
22. Lin Y, Jin L, Tong WM, Leung YY, Gu M, Yang Y. Identification and integrated analysis of differentially expressed long non-coding RNAs associated with periodontitis in humans. *J Periodontal Res.* 2021 Aug;56(4):679-689. doi: 10.1111/jre.12864. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33751610; PMCID: PMC8359208.
23. Desind SZ, Iacona JR, Yu CY, Mitrofanova A, Lutz CS. PACER lncRNA regulates COX-2 expression in lung cancer cells. *Oncotarget.* 2022 Feb 4;13:291-306. doi: 10.18632/oncotarget.28190. PMID: 35136486; PMCID: PMC8815784.
24. Sun P, Quan JC, Wang S, Zhuang M, Liu Z, Guan X, et al. lncRNA-PACER upregulates COX-2 and PGE2 through the NF- κ B pathway to promote the proliferation and invasion of colorectal-cancer cells. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020 Dec 10;9(3):257-268. doi: 10.1093/gastro/goaa060. PMID: 34316376; PMCID: PMC8309685.
25. Xu C, Deng H, Liu F, Zhao D, Tang H, Gu H. Long Non-Coding RNA PACER Regulates *Mycoplasma pneumoniae*-induced Inflammatory Response through Interaction with NF- κ B. *Ann Clin Lab Sci.* 2022 Jan;52(1):21-26. PMID: 35181614.

26. Li H, Tang C, Wang D. LncRNA H19 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the miR-138-5p-p65 axis. *Biochem Cell Biol.* 2020 Aug;98(4):525-536. doi: 10.1139/bcb-2019-0281. PMID: 32114772.
27. Li ZF, Shu XJ, Chang YW, Liu SY, Wang WH. Effect of lncRNA H19 on the apoptosis of vascular endothelial cells in arteriosclerosis obliterans via the NF- κ B pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 May;23(10):4491-4497. doi: 10.26355/eurrev_201905_17961. PMID: 31173326.
28. Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF-kappaB inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer. *Curr Med Chem.* 2007;14(3):367-76. doi: 10.2174/092986707779941113. PMID: 17305539.
29. Krawczyk M, Emerson BM. p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) activates COX-2 gene expression by occluding repressive NF- κ B complexes. *Elife.* 2014 Apr 29;3:e01776. doi: 10.7554/eLife.01776. PMID: 24843008; PMCID: PMC4017649.
30. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3. PMID: 17658397.
31. van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th. Ed. Elsevier Limited. 2018.138-60
32. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014338.
33. Global Psoriasis Atlas - GPA Statistics. <https://www.globalpsoriasisatlas.org/en/statistics#KeyMessages> Erişim tarihi: 6 Şubat 2022.
34. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.*

- 2020 May 28;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590. PMID: 32467098; PMCID: PMC7254147.
35. Andressen C, Henseler T. Erbllichkeit der Psoriasis. Eine Analyse von 2035 Familienanamnesen [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Hautarzt*. 1982 Apr;33(4):214-7. German. PMID: 7096085.
 36. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol*. 1974 Feb;109(2):207-11. PMID: 4814926.
 37. Dawn Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet*. 2005 Sep 17-23;366(9490):1036-44. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67382-5. PMID: 16168786.
 38. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00030. doi: 10.2340/00015555-3384. PMID: 31971603; PMCID: PMC9128944.
 39. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 24;2:16082. doi: 10.1038/nrdp.2016.82. PMID: 27883001.
 40. De Simone C, Caldarola G, Moretta G, Piscitelli L, Ricceri F, Prignano F. Moderate-to-severe psoriasis and pregnancy: impact on fertility, pregnancy outcome and treatment perspectives. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Jun;154(3):305-314. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06255-7. PMID: 31001966.
 41. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 26;22(21):11574. doi: 10.3390/ijms222111574. PMID: 34769005; PMCID: PMC8584028.
 42. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475. PMID: 30909615; PMCID: PMC6471628.
 43. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):13-23. doi: 10.1016/j.det.2014.09.002. PMID: 25412780.

44. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307.
45. Mihiu C, Neag MA, Bocşan IC, Melincovici CS, Vesa ŞC, Ionescu C, et al. Novel concepts in psoriasis: histopathology and markers related to modern treatment approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 2021 Oct-Dec;62(4):897-906. doi: 10.47162/RJME.62.4.02. PMID: 35673809; PMCID: PMC9289716.
46. Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Borlu M, Bülbül-Başkan E, Gürer MA, Koç E, Kundakcı N, Onsun N, Ertam-Sağduyu İ, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2021. Available from: www.psoriasisderneği.org
47. Sen R. The origins of NF-κB. *Nat Immunol*. 2011 Jul 19;12(8):686-8. doi: 10.1038/ni.2071. PMID: 21772276.
48. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA. Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation. *Nat Med*. 2001 Dec;7(12):1291-7. doi: 10.1038/nm1201-1291. PMID: 11726968.
49. Gilmore TD. NF-kappa B, KBF1, dorsal, and related matters. *Cell*. 1990 Sep 7;62(5):841-3. doi: 10.1016/0092-8674(90)90257-f. PMID: 2203533.
50. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 2006 Oct 30;25(51):6680-4. doi: 10.1038/sj.onc.1209954. PMID: 17072321.
51. Perkins ND, Schmid RM, Duckett CS, Leung K, Rice NR, Nabel GJ. Distinct combinations of NF-kappa B subunits determine the specificity of transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Mar 1;89(5):1529-33. doi: 10.1073/pnas.89.5.1529. PMID: 1542644; PMCID: PMC48485.
52. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:621-63. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621. PMID: 10837071.

53. Jacobs MD, Harrison SC. Structure of an IkappaBalpha/NF-kappaB complex. *Cell*. 1998 Dec 11;95(6):749-58. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81698-0. PMID: 9865693.
54. Zhong H, May MJ, Jimi E, Ghosh S. The phosphorylation status of nuclear NF-kappa B determines its association with CBP/p300 or HDAC-1. *Mol Cell*. 2002 Mar;9(3):625-36. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00477-x. PMID: 11931769.
55. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:225-60. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.225. PMID: 9597130.
56. Şen M. , Ay U. , Akbayır E. , Şenyay S. , Tüzün E. , Küçükali C. İ. NF-κB, SUMO ve Ubikitinasyon İlişkisi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2017; 7(13): 35-46.
57. Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol Rev*. 2006 Apr;210:171-86. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00375.x. PMID: 16623771.
58. Queiro R, Coto P, González-Lara L, Coto E. Genetic Variants of the NF-κB Pathway: Unraveling the Genetic Architecture of Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 30;22(23):13004. doi: 10.3390/ijms222313004. PMID: 34884808; PMCID: PMC8657577.
59. Bakry OA, Samaka RM, Shoeib MA, Abdel Aal SM. Nuclear factor kappa B and cyclo-oxygenase-2: two concordant players in psoriasis pathogenesis. *Ultrastruct Pathol*. 2015 Feb;39(1):49-61. doi: 10.3109/01913123.2014.952470. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25215902.
60. Tseng JC, Chang YC, Huang CM, Hsu LC, Chuang TH. Therapeutic Development Based on the Immunopathogenic Mechanisms of Psoriasis. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 11;13(7):1064. doi: 10.3390/pharmaceutics13071064. PMID: 34371756; PMCID: PMC8308930.
61. Fernandes JCR, Acuña SM, Aoki JI, Floeter-Winter LM, Muxel SM. Long Non-Coding RNAs in the Regulation of Gene Expression: Physiology and

- Disease. *Noncoding RNA*. 2019 Feb 17;5(1):17. doi: 10.3390/ncrna5010017. PMID: 30781588; PMCID: PMC6468922.
62. Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Jul;73(13):2491-509. doi: 10.1007/s00018-016-2174-5. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27007508; PMCID: PMC4894931.
 63. Chi Y, Wang D, Wang J, Yu W, Yang J. Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Cancers. *Cells*. 2019 Sep 1;8(9):1015. doi: 10.3390/cells8091015. PMID: 31480503; PMCID: PMC6770362.
 64. Ali SA, Peffers MJ, Ormseth MJ, Jurisica I, Kapoor M. The non-coding RNA interactome in joint health and disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Nov;17(11):692-705. doi: 10.1038/s41584-021-00687-y. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34588660.
 65. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*. 2011 Nov 18;12(12):861-74. doi: 10.1038/nrg3074. PMID: 22094949.
 66. Xu F, Jin L, Jin Y, Nie Z, Zheng H. Long noncoding RNAs in autoimmune diseases. *J Biomed Mater Res A*. 2019 Feb;107(2):468-475. doi: 10.1002/jbm.a.36562. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478988.
 67. Zhou RS, Zhang EX, Sun QF, Ye ZJ, Liu JW, Zhou DH, Tang Y. Integrated analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in squamous cell carcinoma of tongue. *BMC Cancer*. 2019 Aug 7;19(1):779. doi: 10.1186/s12885-019-5983-8. PMID: 31391008; PMCID: PMC6686570.
 68. Luo H, Xu C, Le W, Ge B, Wang T. lncRNA CASC11 promotes cancer cell proliferation in bladder cancer through miRNA-150. *J Cell Biochem*. 2019 Aug;120(8):13487-13493. doi: 10.1002/jcb.28622. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30916832; PMCID: PMC6619255.
 69. Song JK, Yin SY, Li W, Li XD, Luo Y, Luo Y, et al. An update on the role of long non-coding RNAs in psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Dec 11;134(4):379-389. doi: 10.1097/CM9.0000000000001243. PMID: 33323820; PMCID: PMC7909295.
 70. Shefler A, Patrick MT, Wasikowski R, Chen J, Sarkar MK, Gudjonsson JE, Tsoi LC. Skin-Expressing lncRNAs in Inflammatory Responses. *Front*

- Genet. 2022 Apr 26;13:835740. doi: 10.3389/fgene.2022.835740. PMID: 35559048; PMCID: PMC9086234.
71. Ahmed Shehata W, Maraee A, Abd El Monem Ellaithy M, Tayel N, Abo-Ghazala A, Mohammed El-Hefnawy S. Circulating long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5 as a diagnostic marker and indicator of degree of severity in plaque psoriasis. *Int J Dermatol*. 2021 Aug;60(8):973-979. doi: 10.1111/ijd.15494. Epub 2021 Mar 14. PMID: 33719041.
 72. Zhou Q, Yu Q, Gong Y, Liu Z, Xu H, Wang Y, Shi Y. Construction of a lncRNA-miRNA-mRNA network to determine the regulatory roles of lncRNAs in psoriasis. *Exp Ther Med*. 2019 Nov;18(5):4011-4021. doi: 10.3892/etm.2019.8035. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31611939; PMCID: PMC6781786.
 73. Qian M, Yang X, Li Z, Jiang C, Song D, Yan W, et al. P50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) overexpression promotes proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating COX-2 gene. *Tumour Biol*. 2016 Mar;37(3):3879-86. doi: 10.1007/s13277-015-3838-8. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26476537.
 74. Pearson MJ, Philp AM, Heward JA, Roux BT, Walsh DA, Davis ET, et al. Long Intergenic Noncoding RNAs Mediate the Human Chondrocyte Inflammatory Response and Are Differentially Expressed in Osteoarthritis Cartilage. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):845-56. doi: 10.1002/art.39520. PMID: 27023358; PMCID: PMC4950001.
 75. Jiang M, Liu J, Luo T, Chen Q, Lu M, Meng D. LncRNA PACER is down-regulated in osteoarthritis and regulates chondrocyte apoptosis and lncRNA HOTAIR expression. *Biosci Rep*. 2019 Jun 7;39(6):BSR20190404. doi: 10.1042/BSR20190404. PMID: 31113870; PMCID: PMC6554214.
 76. Bozgeyik E, Ege B, Erdogmus Z, Bozgeyik I, Koparal M, Bayazit S, Kurt MY. Inflammation-associated long non-coding RNA signature in radicular cyst tissues. *Pathol Res Pract*. 2023 May;245:154456. doi: 10.1016/j.prp.2023.154456. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37116367.
 77. Mirzajani S, Ghafouri-Fard S, Habibabadi JM, Arsang-Jang S, Omrani MD, Fesharaki SSH, et al. Expression Analysis of lncRNAs in Refractory

- and Non-Refractory Epileptic Patients. *J Mol Neurosci.* 2020 May;70(5):689-698. doi: 10.1007/s12031-019-01477-8. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900886.
78. Safa A, Badrlou E, Arsang-Jang S, Sayad A, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Expression of NF- κ B associated lncRNAs in schizophrenia. *Sci Rep.* 2020 Oct 22;10(1):18105. doi: 10.1038/s41598-020-75333-w. PMID: 33093650; PMCID: PMC7581809.
 79. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Abak A, Mazdeh M, Taheri M, Sayad A. Expression Analysis of NF- κ B-Related lncRNAs in Parkinson's Disease. *Front Immunol.* 2021 Oct 13;12:755246. doi: 10.3389/fimmu.2021.755246. PMID: 34721431; PMCID: PMC8548831.
 80. Du XH, Li SS, Xiong GS, Yang GM, Shen W, Sun SB, et al. Therapeutic efficacy of dexmedetomidine on chronic obstructive pulmonary disease via downregulating lncRNA PACER. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Dec;24(24):12963-12970. doi: 10.26355/eurrev_202012_24200. PMID: 33378047.
 81. Mola-Ali-Nejad R, Fakharianzadeh S, Maloum Z, Taheri M, Shirvani-Farsani Z. A gene expression analysis of long non-coding RNAs NKILA and PACER as well as their target genes, NF- κ B and cox-2 in bipolar disorder patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2023;42(7):527-537. doi: 10.1080/15257770.2023.2166063. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36628999.
 82. Akbari M, Gholipour M, Davoudikianersi H, Hussen BM, Abak A, Eslami S, et al. Expression of NF- κ B-associated lncRNAs in different types of migraine. *Acta Neurol Belg.* 2022 Sep 6. doi: 10.1007/s13760-022-02071-3. Epub ahead of print. PMID: 36066813.
 83. Yang J, Qi M, Fei X, Wang X, Wang K. LncRNA H19: A novel oncogene in multiple cancers. *Int J Biol Sci.* 2021 Jul 25;17(12):3188-3208. doi: 10.7150/ijbs.62573. PMID: 34421359; PMCID: PMC8375239.
 84. Zhong L, Liu P, Fan J, Luo Y. Long non-coding RNA H19: Physiological functions and involvements in central nervous system disorders.

- Neurochem Int. 2021 Sep;148:105072. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105072. Epub 2021 May 28. PMID: 34058282.
85. Wang B, Suen CW, Ma H, Wang Y, Kong L, Qin D, et al. The Roles of H19 in Regulating Inflammation and Aging. *Front Immunol.* 2020 Oct 26;11:579687. doi: 10.3389/fimmu.2020.579687. PMID: 33193379; PMCID: PMC7653221.
 86. Liu Y, Li G, Zhang JF. The role of long non-coding RNA H19 in musculoskeletal system: A new player in an old game. *Exp Cell Res.* 2017 Nov 15;360(2):61-65. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.09.007. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890290.
 87. He Y, Yin X, Yan J, Li X, Sun Q. The lncRNA H19/miR-766-3p/S1PR3 Axis Contributes to the Hyperproliferation of Keratinocytes and Skin Inflammation in Psoriasis via the AKT/mTOR Pathway. *Mediators Inflamm.* 2021 Dec 28;2021:9991175. doi: 10.1155/2021/9991175. PMID: 34992498; PMCID: PMC8727143.
 88. Gupta R, Ahn R, Lai K, Mullins E, Debbaneh M, Dimon M, et al. Landscape of Long Noncoding RNAs in Psoriatic and Healthy Skin. *J Invest Dermatol.* 2016 Mar;136(3):603-609. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.009. Epub 2015 Dec 18. PMID: 27015450; PMCID: PMC5546103.
 89. Lei H, Chen X, Wang Z, Xing Z, Du W, Bai R, et al. Exploration of the underlying comorbidity mechanism in psoriasis and periodontitis: a bioinformatics analysis. *Hereditas.* 2023 Feb 10;160(1):7. doi: 10.1186/s41065-023-00266-z. PMID: 36765431; PMCID: PMC9912623.
 90. Nijakowski K, Gruszczyński D, Kolasińska J, Kopała D, Surdacka A. Periodontal Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 8;19(18):11302. doi: 10.3390/ijerph191811302. PMID: 36141573; PMCID: PMC9516998.
 91. McCarthy DJ, Smyth GK. Testing significance relative to a fold-change threshold is a TREAT. *Bioinformatics.* 2009 Mar 15;25(6):765-71. doi: 10.1093/bioinformatics/btp053. Epub 2009 Jan 28. PMID: 19176553; PMCID: PMC2654802.

92. Butte AJ, Ye J, Häring HU, Stumvoll M, White MF, Kohane IS. Determining significant fold differences in gene expression analysis. *Pac Symp Biocomput.* 2001:6-17. doi: 10.1142/9789814447362_0002. PMID: 11262977.
93. Xu J, Yin Y, Lin Y, Tian M, Liu T, Li X, Chen S. Long non-coding RNAs: Emerging roles in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2021 Oct;56(5):848-862. doi: 10.1111/jre.12910. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34296758.
94. Luo Q, Chen J, Qin L, Luo Y, Zhang Y, Yang X, Wang H. Psoriasis may increase the risk of lung cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Nov;36(11):2113-2119. doi: 10.1111/jdv.18437. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35844064.
95. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of psoriasis with colorectal cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Dec;85(6):1429-1436. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.050. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33011316.
96. Kesharani P, Kansara P, Kansara T, Kini A, Bhat R, Shetty P, Penugonda B. Is Periodontitis a Risk Factor for Lung Cancer? A Meta-Analysis and Detailed Review of Mechanisms of Association. *Contemp Clin Dent.* 2022 Oct-Dec;13(4):297-306. doi: 10.4103/ccd.ccd_117_22. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36686995; PMCID: PMC9855255.
97. Sugimoto M, Arai I, Futaki N, Hashimoto Y, Honma Y, Nakaike S. Role of COX-1 and COX-2 on skin PGs biosynthesis by mechanical scratching in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006 Jul;75(1):1-8. doi: 10.1016/j.plefa.2006.05.002. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16815697.
98. Ikai K. Psoriasis and the arachidonic acid cascade. *J Dermatol Sci.* 1999 Nov;21(3):135-46. doi: 10.1016/s0923-1811(99)00042-0. PMID: 10527374.
99. Arasa J, Terencio MC, Andrés RM, Marín-Castejón A, Valcuende-Cavero F, Payá M, Montesinos MC. Defective Induction of COX-2 Expression by Psoriatic Fibroblasts Promotes Pro-inflammatory Activation of Macrophages. *Front Immunol.* 2019 Mar 20;10:536. doi: 10.3389/fimmu.2019.00536. PMID: 30984165; PMCID: PMC6448046.

100. Xu X, Hou J, Lv J, Huang Y, Pu J, Wang L. Overexpression of lncRNA GAS5 suppresses prostatic epithelial cell proliferation by regulating COX-2 in chronic non-bacterial prostatitis. *Cell Cycle*. 2019 May;18(9):923-931. doi: 10.1080/15384101.2019.1593644. Epub 2019 Apr 21. PMID: 30892130; PMCID: PMC6527275.
101. Li D, Zhong S, Zhu Z, Jiang X, Zhang J, Gu J, Chen F. LncRNA MAFG-AS1 Promotes the Progression of Bladder Cancer by Targeting the miR-143-3p/COX-2 Axis. *Pathobiology*. 2020;87(6):345-355. doi: 10.1159/000509957. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238264.
102. Yan J, Song J, Qiao M, Zhao X, Li R, Jiao J, Sun Q. Long noncoding RNA expression profile and functional analysis in psoriasis. *Mol Med Rep*. 2019 May;19(5):3421-3430. doi: 10.3892/mmr.2019.9993. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30816535; PMCID: PMC6471922.
103. Noren Hooten N, Evans MK. Age and poverty status alter the coding and noncoding transcriptome. *Aging (Albany NY)*. 2019 Feb 17;11(4):1189-1203. doi: 10.18632/aging.101823. PMID: 30779705; PMCID: PMC6402526.
104. Pan JX. LncRNA H19 promotes atherosclerosis by regulating MAPK and NF- κ B signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jan;21(2):322-328. PMID: 28165553.
105. Zhang TJ, Zhou JD, Zhang W, Lin J, Ma JC, Wen XM, et al. *H19* overexpression promotes leukemogenesis and predicts unfavorable prognosis in acute myeloid leukemia. *Clin Epigenetics*. 2018 Apr 10;10:47. doi: 10.1186/s13148-018-0486-z. PMID: 29643943; PMCID: PMC5891930.
106. Chillingworth NL, Morham SG, Donaldson LF. Sex differences in inflammation and inflammatory pain in cyclooxygenase-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Aug;291(2):R327-34. doi: 10.1152/ajpregu.00901.2005. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556900.
107. Maia H Jr, Maltez A, Studard E, Zausner B, Athayde C, Coutinho E. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on cyclooxygenase-2

- expression in the endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Jul;21(1):57-61. doi: 10.1080/09513590500099602. PMID: 16048803.
108. Maia H Jr, Haddad C, Coelho G, Casoy J. Role of inflammation and aromatase expression in the eutopic endometrium and its relationship with the development of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2012 Nov;8(6):647-58. doi: 10.2217/whe.12.52. PMID: 23181530.
109. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):500-8. doi: 10.3945/ajcn.2008.26847. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19116329; PMCID: PMC2647766.
110. Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Yamazaki M, Tsuboi Y, Kondo M, et al. Association of subcutaneous and visceral fat with circulating microRNAs in a middle-aged Japanese population. *Ann Clin Biochem*. 2018 Jul;55(4):437-445. doi: 10.1177/0004563217735124. Epub 2017 Nov 8. PMID: 28920467.
111. González-Arce LM, Lara-Riegos JC, Pérez-Mendoza GJ, Rubí-Castellanos R, Vega-Marcín M, Valencia-Pacheco G, et al. High expression levels of circulating microRNA-122 and microRNA-222 are associated with obesity in children with Mayan ethnicity. *Am J Hum Biol*. 2021 Nov;33(6):e23540. doi: 10.1002/ajhb.23540. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33226155.
112. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991 Mar;65(2):105-14. doi: 10.1079/bjn19910073. PMID: 2043597.
113. Rela Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005 Dec;141(12):1580-4. doi: 10.1001/archderm.141.12.1580. PMID: 16365261.
114. Kunz M, Simon JC, Saalbach A. Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front Immunol*. 2019 Jul 31;10:1807. doi: 10.3389/fimmu.2019.01807. PMID: 31417571; PMCID: PMC6684944.

115. Zhang W, Yi X, An Y, Guo S, Li S, Song P, et al. MicroRNA-17-92 cluster promotes the proliferation and the chemokine production of keratinocytes: implication for the pathogenesis of psoriasis. *Cell Death Dis.* 2018 May 1;9(5):567. doi: 10.1038/s41419-018-0621-y. PMID: 29752469; PMCID: PMC5948221.
116. Wang Y, Jiang F, Chen F, Zhang D, Wang J. LncRNA XIST Engages in Psoriasis via Sponging miR-338-5p to Regulate Keratinocyte Proliferation and Inflammation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2022;35(4):196-205. doi: 10.1159/000523781. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35231918.
117. Zhi Y, Du J, Qian M, Song N. Long non-coding RNA RP11-342L8.2, derived from RNA sequencing and validated via RT-qPCR, is upregulated and correlates with disease severity in psoriasis patients. *Ir J Med Sci.* 2022 Dec;191(6):2643-2649. doi: 10.1007/s11845-021-02882-y. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35028895.
118. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology.* 2005;211(2):103-6. doi: 10.1159/000086437. PMID: 16088154.
119. Gong W, Cao Y, Wang Y, Yang L, Su W, Qiu F, et al. Upregulation of LncRNA FEZF-AS1 is associated with advanced clinical stages and family history of cancer in patients with NSCLC. *Pathol Res Pract.* 2018 Jun;214(6):857-861. doi: 10.1016/j.prp.2018.04.014. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29709443.
120. Charalambous MP, Lightfoot T, Speirs V, Horgan K, Gooderham NJ. Expression of COX-2, NF-kappaB-p65, NF-kappaB-p50 and IKKalpha in malignant and adjacent normal human colorectal tissue. *Br J Cancer.* 2009 Jul 7;101(1):106-15. doi: 10.1038/sj.bjc.6605120. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19513071; PMCID: PMC2713702.
121. Shao T, Xie Y, Shi J, Yang C, Zou H, Li Y, et al. Surveying lncRNA-lncRNA cooperations reveals dominant effect on tumor immunity cross cancers. *Commun Biol.* 2022 Dec 3;5(1):1324. doi: 10.1038/s42003-022-04249-0. PMID: 36463330; PMCID: PMC9719535.

122. Deng J, Schieler C, Borghans JAM, Lu C, Pandit A. Finding Gene Regulatory Networks in Psoriasis: Application of a Tree-Based Machine Learning Approach. *Front Immunol.* 2022 Jul 7;13:921408. doi: 10.3389/fimmu.2022.921408. PMID: 35874668; PMCID: PMC9301015.
123. Lin J, Li X, Zhang F, Zhu L, Chen Y. Transcriptome wide analysis of long non-coding RNA-associated ceRNA regulatory circuits in psoriasis. *J Cell Mol Med.* 2021 Jul;25(14):6925-6935. doi: 10.1111/jcmm.16703. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34080300; PMCID: PMC8278092.
124. Li H, Yang C, Zhang J, Zhong W, Zhu L, Chen Y. Identification of potential key mRNAs and LncRNAs for psoriasis by bioinformatic analysis using weighted gene co-expression network analysis. *Mol Genet Genomics.* 2020 May;295(3):741-749. doi: 10.1007/s00438-020-01654-0. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125527.
125. Fukunaga T, Iwakiri J, Ono Y, Hamada M. LncRRsearch: A Web Server for lncRNA-RNA Interaction Prediction Integrated With Tissue-Specific Expression and Subcellular Localization Data. *Front Genet.* 2019 May 28;10:462. doi: 10.3389/fgene.2019.00462. PMID: 31191601; PMCID: PMC6546843.
126. Abdallah HY, Tawfik NZ, Soliman NH, Eldeen LAT. The lncRNA PRINS-miRNA-mRNA Axis Gene Expression Profile as a Circulating Biomarker Panel in Psoriasis. *Mol Diagn Ther.* 2022 Jul;26(4):451-465. doi: 10.1007/s40291-022-00598-y. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35761165; PMCID: PMC9276574.
127. Bienkiewicz J, Romanowicz H, Szymańska B, Domańska-Senderowska D, Wilczyński M, Stepowicz A, et al. Analysis of lncRNA sequences: FAM3D-AS1, LINC01230, LINC01315 and LINC01468 in endometrial cancer. *BMC Cancer.* 2022 Mar 29;22(1):343. doi: 10.1186/s12885-022-09426-2. PMID: 35351056; PMCID: PMC8966281.
128. Ghafouri-Fard S, Taheri M. The expression profile and role of non-coding RNAs in obesity. *Eur J Pharmacol.* 2021 Feb 5;892:173809. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173809. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33345852.