

ASPECTE EPIGENETICE ÎN PSORIAZIS
EPIGENETIC ASPECTS IN PSORIASISMIHAIL ALECU*, GABRIELA COMAN**, IONICA RĂDULESCU*, IOACHIM PREDNA-NAUMESCU***,
ALINA MUȘETESCU*,**

Rezumat

Studiul nostru, efectuat pe baza datelor din literatura de specialitate din ultimii ani, urmărește o serie de aspecte ale modificărilor epigenetice întâlnite în psoriazis. S-au luat în considerare metilarea ADN, alterări ale histonelor (metilare, acetilare) și modificări microARN.

Criteriul de selecție a fost frecvența anumitor tipuri de modificări epigenetice întâlnite în psoriazis și asocierea lor cu elemente cunoscute din patogenia psoriazisului. Modificările epigenetice prezentate, interferează cu principalele procese patologice din psoriazis: proliferarea keratinocitelor și modificările imunologice de la nivelul limfocitelor T, cu alterarea răspunsului imun cutanat. Sunt prezentate principalele modificări din cursul metilării ADN, a acetilării și metilării histonelor și modificările diverselor tipuri de microARN.

Studiul nostru s-a orientat spre explicarea mecanismelor epigenetice și pe impactul pe care îl au aceste modificări în patogenia psoriazisului. Acolo unde a fost posibil, s-a prezentat și impactul pe care aceste modificări epigenetice îl au asupra evoluției clinice a psoriazisului și asupra răspunsului la terapie.

În prezent, epigenetica deschide un nou câmp de cercetare în patogenia, evoluția clinică și terapia psoriazisului.

Cuvinte cheie: psoriazis, metilare ADN, alterarea histonelor, microARN

Intrat în redacție: 18.01.2022

Acceptat: 24.02.2022

Summary

Our study, based on data from the literature in recent years, looks at a number of aspects of the epigenetic changes encountered in psoriasis. DNA methylation, histone alterations (methylation, acetylation) and microRNA changes were considered.

The selection criterion was the frequency of certain types of epigenetic changes encountered in psoriasis and their association with known elements in the pathogeny of psoriasis. The epigenetic changes presented interfere with the main pathogenic processes in psoriasis: the proliferation of keratinocytes and the immunological changes in the level of T lymphocytes, with the alteration of the cutaneous immune response. The main changes in DNA methylation, acetylation and histone methylation and changes in various types of microRNAs are presented.

Our study focused on explaining the epigenetic mechanisms and the impact that these changes have on the pathogenesis of psoriasis. Where possible, the impact of these epigenetic changes on the clinical course of psoriasis and on the response to therapy has also been presented.

At present, epigenetics opens a new field of research in the pathogenesis, clinical evolution and therapy of psoriasis.

Keywords: psoriasis, DNA methylation, histone alteration, microRNA.

Received: 18.01.2022

Accepted: 24.02.2022

* Universitatea „Titu Maiorescu”, Facultatea de Medicină, București.

„Titu Maiorescu” University, Faculty of Medicine, Bucharest.

** Spitalul De Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, București.

Hospital Of Infectious And Tropical Diseases „Dr. V. Babeș”, Bucharest.

*** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

„Carol Davila” University Of Medicine And Pharmacy, Bucharest.

Sinteza proteică în celulele eucariote este un proces complex în care informația genetică inclusă în ADN-ul nuclear este transmisă la ribozomi prin intermediul ARN mesager (ARNm). Acest proces complex poate fi sintetizat în trei faze: transcripția, translația și sinteza proteică, ultima având loc în ribozomi.

În cursul transcripției, ADN nuclear primește un semnal care "identifică" porțiunea de ADN care urmează să fie copiată de ARN polimerază, care formează ARNm. În final, ARN polimeraza primește un semnal de oprire (stop codon) și transcripția se încheie. Rezultatul transcripției este formarea de ARNm care conține informația genetică copiată din nucleu, de pe un fragment de ADN (gena) de către ARN polimerază și este eliminat din nucleu [1].

Translația presupune transportul ARNm prin citoplasmă până la ribozomi. Ribozomii sunt formați din proteine ribozomale și ARN ribosomal. În ribozomi ARNm se cuplează cu ARN de transfer care "traduce" mesajul din secvențele nucleotidelor din ARNm în secvențe de aminoacizi, care ulterior se unesc formând structuri proteice [1,2,3].

Atât transcripția cât și translația sunt modulate de numeroase mecanisme de tip feedback sau check-point. S-au pus în evidență o serie de molecule dar și produse bacteriene care acționează post transcripție și care pot modula până la inhibare transcripția unei gene. Importanța acestor molecule și procese în biosinteza proteinelor celulare și perturbările care apar la acest nivel, cu implicațiile clinice care apar, au făcut ca acest nou domeniu să constituie un domeniu aparte al geneticii denumit "epigenetică" (epi - în afară). Procesele și moleculele incluse în domeniul epigenetic nu se referă la secvența nucleotidelor în ADN și pot sau nu pot să se transmită ereditar altor celule sau la nivel de individ. Dieta și poluanții pot duce frecvent la alterarea proceselor incluse în domeniul epigenetic. [2,4]

Cele mai importante modificări incluse în domeniul epigenetic sunt: metilarea ADN, modificări la nivelul histonelor și alterarea acțiunii fragmentelor de ARN necodificator (ARNnc). Aceste modificări se întâlnesc în numeroase procese patologice, cele mai importante

Protein synthesis in eukaryotic cells is a complex process in which genetic information from nuclear DNA is transmitted to ribosomes via messenger RNA (mRNA). This complex process can be synthesized in three phases: transcription, translation and protein synthesis, the latter taking place in ribosomes.

During transcription, nuclear DNA receives a signal that "identifies" the portion of DNA to be copied by RNA polymerase, which forms mRNA. Finally, the RNA polymerase receives a stop signal (codon stop) and the transcription ends. The result of transcription is the formation of mRNA containing the genetic information copied from the nucleus, from a fragment of DNA (gene) by RNA polymerase and is removed from the nucleus [1].

Translation involves the transport of mRNA through the cytoplasm to the ribosomes. Ribosomes are made up of ribosomal proteins and ribosomal RNA. In ribosomes, mRNA binds to transfer RNA, which "translates" the message from the nucleotide sequences in the mRNA into amino acid sequences, which subsequently bind together to form protein structures [1,2,3].

Both transcription and translation are modulated by numerous feedback or checkpoint mechanisms. A number of molecules and bacterial products that act after transcription have been identified and can modulate the transcription of a gene to the point of inhibition. The importance of these molecules and processes in cell protein biosynthesis and the disturbances that occur at this level, with the clinical implications that occur, have made this new field a special field of genetics called "epigenetics" (epi-out). The processes and molecules included in the field of epigenetics do not refer to the nucleotide sequence in DNA and may or may not be inherited to other cells or at the individual level. Diet and pollutants can frequently alter the processes included in the field of epigenetics. [2,4]

The most important changes included in the field of epigenetics are: DNA methylation, changes in histones and alteration of the action of non-coding RNA fragments (ncRNA). These changes are found in many pathogenic processes, the most important being: tumor development, inflammation, autoimmunity [5, 6, 7].

fiind: dezvoltarea tumorală, inflamația, autoimunitatea [5, 6, 7].

Psoriazisul este o afecțiune inflamatorie cronică în care există o proliferare și diferențiere anormală a keratinocitelor, în care există o activare anormală a limfocitelor T, posibil prin mecanisme autoimune, factori ambientali (stresul) infecțiile, care interacționează cu modificări genetice, contribuie la apariția și severitatea bolii [8,9,10]. Principalele modificări epigenetice, respectiv metilarea ADN, modificările la nivelul histonelor ca și alterare a acțiunii fragmentelor de ARN necodificabile se întâlnesc și în psoriazis [11].

Metilarea ADN

În sens larg, metilarea presupune atașarea unei grupări metil (-CH₃) sau unei grupări de atomi care conține și gruparea metil.

În cazul ADN, gruparea metil se atașează unei grupări de baze pirimidinice formate din citozină care precede o moleculă de guanina. Perechea citozina/guanină se găsește peste tot în structura ADN dar densitatea cea mai mare este la nivelul promotorului mai multor gene. Adiția unei grupări metil la promotorul unei gene (metilare) prin intermediul unei metil transferaze inhibă expresia acestei gene [11]. În celulele normale, grupările (insulele) citozina/guanină nu sunt metilate dar pot fi metilate și se pot întâlni sporadic în structura ADN [11]. Se admite în prezent că hipermetilarea ADN, în special în zona promotorului uneia sau a alteia dintre regiunile ADN inhiba transcripția genei respective, în timp ce hipometilarea induce expresia genei respective. Prin hipometilare se facilitează atașarea unui factor de transcripție la nivelul zonei promotor (zona în care se începe transcripția), cu începerea efectivă a transcripției [12,13].

În psoriazis s-au făcut studii privind metilarea întregului genom cât și punctiform, pentru una sau mai multe gene. S-au comparat biopsiile efectuate la pacienții cu psoriazis cu indivizi sănătoși. Pacienții cu psoriazis au prezentat zone hipermetilate dar și zone hipometilate la nivel nuclear care nu s-au evidențiat la indivizii normali, ceea ce sugerează implicarea metilării anormale în patogenia psoriazisului.

Psoriasis is a chronic inflammatory condition in which there is an abnormal proliferation and differentiation of keratinocytes, in which there is an abnormal activation of T lymphocytes, possibly by autoimmune mechanisms, environmental factors (stress) infections, interacting with genetic changes contribute to the appearance and severity of the disease [8,9,10]. The main epigenetic changes, namely DNA methylation, changes in histones and alteration of the action of non-coding RNA fragments are also found in psoriasis [11].

DNA methylation

Broadly speaking, methylation involves the attachment of a methyl group (-CH₃) or a group of atoms that also contains the methyl group.

In the case of DNA, the methyl group attaches to a cytosine pyrimidine base group that precedes a guanine molecule. The cytosine/guanine pair is found everywhere in the DNA structure but the highest density is at the level of the promoter of several genes. The addition of a methyl group to the promoter of a gene (methylation) via a methyl transferase inhibits the expression of this gene [11]. In normal cells, cytosine/guanine groups (islands) are not methylated but may be methylated and may be found sporadically in the DNA structure [11]. It is now accepted that DNA hypermethylation, especially in the promoter area of one or other of the DNA regions, inhibits the transcription of that gene, while hypomethylation induces the expression of that gene. Hypomethylation facilitates the attachment of a transcription factor to the promoter area (the area where transcription begins), with the actual onset of transcription [12,13].

In psoriasis, studies have been performed on methylation of the entire genome as well as punctiform, for one or more genes. Biopsies performed in psoriasis patients with healthy individuals were compared. Patients with psoriasis had hypermethylated areas but also hypomethylated areas at the nuclear level that did not show in normal individuals, suggesting the involvement of abnormal methylation in the pathogenesis of psoriasis. Abnormal methylation has been observed especially in the DNA of

Metilarea anormală a fost observată în special în ADN-ul keratinocitelor dar și al celulelor cu funcții imune [14]. S-a demonstrat că metilarea keratinocitelor în leziunile de psoriazis este corelată cu evoluția și gradul de severitate al bolii (PASI) dar este puțin corelată cu metilarea ADN-ului din celulele mononucleate din sângele periferic [15]. Mai mult, îmbunătățirea simptomelor prin tratament cu anticorpi monoclonali (anti TNF) tinde să se reducă gradul de metilare până la nivelul întâlnit în pielea sănătoasă [16]. S-a observat că metilarea ADN-ului are grade diferite pe diverse zone ale corpului: extremități, abdomen, spată [17].

O serie de studii au încercat să evidențieze metilarea unor gene cunoscute ca importante în patologia psoriazisului. Astfel, metilarea promotorului genei p16ink4a a fost întâlnită în 30% dintre pacienții cu psoriazis cu valori crescute ale PASI [18]. Alte gene investigate au fost genele din regiunea PSORS respectiv S100A9, SECENBP1, CARD14, KAZN și PTPN22. S-a putut stabili o corelație inversă între gradul de metilare și exprimarea acestor gene. Mai mult, s-a putut stabili că metilarea implică și controlul progresiei bolii ca și apariția leziunilor histopatologice clasice din psoriazis [21,22].

Alte studii au evidențiat faptul că metilarea genelor PDCD5 și TIMP2, implicate în proliferarea keratinocitelor trebuie corelată cu expresia ARNm și cu metilarea întregului ADN [19].

Hipometilarea a fost identificată la nivelul mai multor gene cum ar fi promotorul genelor p15, p16, p21. A fost identificată și hipometilarea acestor gene și în celulele stem hematopoietice la pacienții cu psoriazis. Genele p15, p16, și p21 sunt gene care controlează ciclul celular și proliferarea celulară [20]. De asemenea, hipometilarea genelor OAS2, S100A7, S100A12 a fost corelată cu creșterea severității psoriazisului [14,15].

S-au evidențiat o serie de perturbări ale ADN metiltransferazei care transferă gruparea metil la dinucleotidul citozină/guanină. Există o familie de ADN transferaze care se găsesc și în keratinocite. Cea mai importantă este DNMT1 care se opune diferențierii keratinocitelor. Inhibarea exprimării DNMT1 are un puternic antiproliferativ prin supresia căii de transmisie wnt/beta catenină [24,25].

keratinocytes but also of cells with immune functions [14].

Keratinocyte methylation in psoriasis lesions has been shown to correlate with disease progression and severity (PASI) but is poorly correlated with DNA methylation in peripheral blood mononuclear cells [15]. Monoclonal antibodies (anti-TNF) tend to reduce methylation to healthy skin [16]. It has been observed that DNA methylation has different degrees on various areas of the body: extremities, abdomen, back [17].

A number of studies have attempted to highlight the methylation of genes known to be important in the pathology of psoriasis. Thus, p16ink4a gene promoter methylation was found in 30% of psoriasis patients with elevated PASI values [18]. Other genes investigated were the genes from the PSORS region, respectively S100A9, SECENBP1, CARD14, KAZN and PTPN22. An inverse correlation could be established between the degree of methylation and the expression of these genes. Moreover, it has been established that methylation also involved the control of disease progression as well as the appearance of classic histopathological lesions in psoriasis [21,22].

Other studies have shown that the methylation of the PDCD5 and TIMP2 genes involved in keratinocyte proliferation must be correlated with mRNA expression and whole DNA methylation [19].

Hypomethylation has been identified in several genes such as the p15, p16, p21 gene promoter. Hypomethylation of these genes has also been identified in hematopoietic stem cells in patients with psoriasis. The p15, p16, and p21 genes are genes that control the cell cycle and cell proliferation [20]. Also, hypomethylation of the OAS2, S100A7 genes. S100A12 has been shown to increase the severity of psoriasis [14,15].

A number of DNA methyltransferase disruptions have been found that transfer the methyl group to the cytosine / guanine dinucleotide. There is a family of DNA transferases that are also found in keratinocytes. The most important is DNMT1, which opposes keratinocyte differentiation. Inhibition of DNMT1 expression has a strong antiproliferative effect by suppressing the wnt / beta catenin pathway [24,25].

În afară de keratinocite, s-au semnalat modificări de metilare și la celulele mononucleate din single periferic (PMBC). S-a observat că există diferență între metilarea globală la pacienții cu psoriazis, comparativ cu cei sănătoși, cu creșterea DNMT1 la pacienții cu psoriazis [26]. Limfocitele CD4+, de la pacienții cu psoriazis, au prezentat un profil de metilare diferit de subiecții sănătoși [14,26]. În cazul limfocitelor Treg, genele FOX3, au avut un nivel de metilare crescut față de indivizii sănătoși, ceea ce implică o scădere a activității celulelor T reg [27].

Alterări ale histonelor

Histonele sunt proteine alcaline care se găsesc în nucleul celulelor eucariote, participând la formarea nucleosomilor, fiind principalele componente ale nucleosomilor. Au rolul de a menține ADN-ul spiralat și de a evita alterarea structurii de dublu helix. Conțin în cantități mari arginină și lizină și în funcție de conținutul în acești aminoacizi se împart în mai multe clase: H1/H5, H2, H3, H4. Prin acțiunea unor enzime diverse, histonele pot suferi mai multe modificări chimice care pot influența transcripția la nivelul genelor. Cele mai importante modificări la acest nivel sunt metilarea și acetilarea. Metilarea se realizează prin legarea unei sau mai multor grupări metil la nivelul lizinei sau argininei din molecula histonei iar acetilarea se face prin adăugarea grupării acetyl la nivelul lizinei. Aceste modificări alterează interacțiunea histone/ADN sau histone/histone alterând activitatea factorilor de transcripție și în final, întregul proces de transcripție [28, 29].

În psoriazis s-au evidențiat atât metilări cât și acetilări ale histonelor. În cazul metilării s-a observat că metilarea histonei H3K9me2 în leziunea de psoriazis poate modifica expresia IL-23 în keratinocite. Scăderea demetilării H3K9 la nivelul promotorului genei IL-23 duce la creșterea expresiei IL-23 în keratinocitele din leziunea de psoriazis [30]. În celulele din sângele periferic, histona H3K4 este crescută la pacienții cu psoriazis comparativ cu cei sănătoși. Pacienții tratați cu diverse terapii biologice și care nu au răspuns la tratament după trei/șase luni, prezintă niveluri diferite de metilare ale acestor histone [31]. Metil transferaza EZH2 care produce

In addition to keratinocytes, methylation changes have also been reported in single peripheral mononuclear cells (PMBCs). It has been observed that there is a difference between global methylation in psoriasis patients compared to healthy ones, and an increase in DNMT1 in psoriasis patients [26]. CD4 + lymphocytes from patients with psoriasis had a different methylation profile than healthy subjects [14,26]. In the case of Treg lymphocytes, the FOXP3 genes had a higher level of methylation compared to healthy individuals, which implies a decrease in the activity of T reg cells [27].

Histone alterations

Histones are alkaline proteins that are found in the nucleus of eukaryotic cells, participating in the formation of nucleosomes, being the main components of nucleosomes. Their role is to keep the DNA stranded and to avoid altering the double helix structure. They contain large amounts of arginine and lysine and depending on the content of these amino acids are divided into several classes: H1 / H5, H2, H3, H4. Through the action of various enzymes, histones can undergo several chemical changes that can influence the transcription of genes. The most important changes at this level are methylation and acetylation. Methylation is accomplished by binding one or more methyl groups to the lysine or arginine in the histone molecule and acetylation is done by adding the acetyl group to the lysine. These changes alter the histone / DNA or histone / histone interaction by altering the activity of transcription factors and ultimately the entire transcription process [28, 29].

Both methylation and acetylation of histones have been reported in psoriasis. In the case of methylation, it has been observed that methylation of histone H3K9me2 in psoriasis lesion can alter IL-23 expression in keratinocytes. Decreased H3K9 demethylation in the IL-23 gene promoter increases IL-23 expression in keratinocytes in the psoriasis lesion [30]. In peripheral blood cells, histone H3K4 is elevated in patients with psoriasis compared to healthy ones. Patients treated with various biologic therapies who did not respond to treatment after three/six months have different levels of

o trimetilare în componenta H3K27, este supra-exprimată în pielea lezională crescând proliferarea keratinocitelor [32]. Pe de altă parte, dimetilarea H3K7 prin creșterea nivelului dime-tilazei jmjd3 conduce la diferențierea celulelor Th17 [33]. Se observă că metilarea/demetilarea histonelor intervine în două procese cheie în patogenia psoriazisului. Acetilarea, se realizează prin transferul grupării acetyl la lizina din componenta acestora, prin intermediul unei enzime (histon acetyl transferaza). Există și procesul invers, deacetilarea, realizat de enzime de tipul deacetilazelor. Adăugarea unei grupări acetyl sau pierderea acestei grupări de către histone, modifică raportul acestora cu ADN-ul celular, favorizând sau inhibând expresia mai multor gene.

În psoriazis, în pielea lezională, dar în PBMC, deacetilarea HDAC-1 este supra exprimată, fără să fie diferită între diversele forme clinice de psoriazis. O altă deacetilază, SIRTUIN-1, cu efect antiinflamator și antiproliferativ, este scăzută în psoriazis [34]. Există o opoziție între HDAC-1 și SIRTUIN-1 în psoriazis. Astfel, HDAC-1 suprimă expresia genelor cu acțiune inflamatorie și proliferativă, SIRTUIN-1 induce în keratinocite efecte antiinflamatorii și apoptoză putând acționa și la nivelul genei p53 [14, 34].

HDAC-1 are efect și la nivelul sistemului imun. Astfel, inhibiția HDAC-1 crește expresia genelor Foxp-3 cu supra producția și exacerbară funcțiilor T regulator [35].

Ca și în cazul metilării, raportul între acetilare/deacetilarea histonelor este foarte important pentru expresia unei gene. Variația acestui raport este supusă unor factori interni celulari și unui micro ambient celular în care un rol important îl are constelația de citokine și factori de creștere.

ARN necodificator

ARN-ul necodificator (ARN/nc-non coding RNA) reprezintă o moleculă de ARN care nu conține informație genetică capabilă să ducă la formarea de proteine. Există un număr mare de aceste molecule de ARN care nu sunt implicate direct în transmiterea informației genetice la ribozomi și care nu contribuie direct la sinteza proteică. Rolul acestor molecule de ARN este în

methylation of these histones [31]. Methyl transferase EZH2, which produces a trimethylation in the H3K27 component, is overexpressed in the lesional skin increasing keratinocyte proliferation [32]. On the other hand, demethylation of H3K7 by increasing the level of demethylase jmjd3 leads to the differentiation of Th17 cells [33]. It is observed that histone methylation/demethylation is involved in two key processes in the pathogenesis of psoriasis. Acetylation is performed by transferring the acetyl group to the lysine of their component, by means of an enzyme (histone acetyl transferase). There is also the reverse process, deacetylation, performed by enzymes such as deacetylases. The addition of an acetyl group or the loss of this group by histones alters their relationship to cellular DNA, favoring or inhibiting the expression of several genes.

In psoriasis, in the lesional skin, but in PBMC, deacetylation of HDAC-1 is overexpressed, without being different between various clinical forms of psoriasis. Another deacetylase, SIRTUIN-1, with anti-inflammatory and anti-proliferative effect, is low in psoriasis [34]. There is an opposition between HDAC-1 and SIRTUIN-1 in psoriasis. Thus, HDAC-1 suppresses the expression of genes with inflammatory and proliferative action, SIRTUIN-1 induces anti-inflammatory effects in keratinocytes and apoptosis can also act on the p53 gene [14, 34].

HDAC-1 also has an effect on the immune system. Thus, inhibition of HDAC-1 increases Foxp-3 gene expression with overproduction and exacerbation of regulatory T functions [35].

As with methylation, the ratio of acetylation/deacetylation of histones is very important for gene expression. The variation of this ratio is subject to internal cellular factors and a cellular microenvironment in which the constellation of cytokines and growth factors play an important role.

Non-coding RNA

Non-coding RNA (RNA) is a non-RNA molecule that does not contain genetic information that can lead to the formation of proteins. There are a large number of these RNA molecules that are not directly involved in the transmission of genetic information to ribosomes and that do not

reglarea post transcripțională a expresiei genelor, intervenind în procesul de transmitere a informației genetice de la nucleu la ribozomi.

Se cunosc în prezent trei clase de molecule de ARN de acest tip (ARNnc) diferențiate prin numărul de nucleotide care intră în compoziția lor:

1. ARNnc-lung, cu peste 200 nucleotide (ARN ribozomal RNA propriu-zis).
2. ARNnc-scurt, care conține între 40 și 200 de nucleotide (ARN de transfer, ARNsnc, ARNsn)
3. ARNnc mai scurt de 40 nucleotide (micro ARN, ARNpi).

O categorie aparte de ARN lung o reprezintă ARN circular, care are o specificitate de țesut și care apare în anumite condiții fiziologice specifice [36,37].

Aceste patru forme de ARNnc prezintă expresii diferite în diverse procese patologice din organism (inflamație, procese tumorale etc), fapt care se reflectă în activitatea de transcripție a diverselor gene. Există tendința de a identifica o serie de modificări ale acestor molecule de ARNnc care ar putea sugera o serie de modificări la nivel clinic pentru diverse afecțiuni. Pe de altă parte, există numeroase molecule de ARNnc fără o funcție clar definită în prezent [37,38].

În psoriazis s-au identificat disfuncții la nivelul micro ARN (ARNmi) și ARNnc care prezintă importanță clinică [39].

MICRO ARN (miARN). Reprezintă un mic fragment de ARN care nu conține informație genetică, având în jur de 22 nucleotide. Are capacitatea de a regla post transcripțional expresia a numeroase gene prin cuplarea cu baze complementare din structura ARN mesager. Cuplarea are ca rezultat distrugerea ARN mesager cu blocarea transmiterii informației genetice de la gena la ribozomi. În acest fel se suprimă activitatea unei gene după ce s-a realizat transcripția genei. Tot o dată, miARN poate contribui la metilarea unei gene sau modificări al histonelor [1,2,40].

Până în prezent au fost identificate în jur de 250 de tipuri de miARN care au o importanță mai mare sau mai mică în patogenia psoriazisului. Investigarea acestor tipuri de miARN s-a efectuat în special în keratinocitele din leziunile de psoriazis comparativ cu pielea sănătoasă a

directly contribute to protein synthesis. The role of these RNA molecules is in the post-transcriptional regulation of gene expression, intervening in the process of transmitting genetic information from the nucleus to ribosomes.

Three classes of RNA molecules of this type (ncRNA) are currently known, differentiated by the number of nucleotides that make up their composition:

1. long ncRNA with over 200 nucleotides (ribosomal RNA proper RNA)
2. short ncRNA, containing between 40 and 200 nucleotides (transfer RNA, sncRNA),
3. ncRNA shorter than 40 nucleotides (microRNA, RNApi).

A special category of long RNA is circular RNA, which has a tissue specificity and appears under certain specific physiological conditions [36,37].

These four forms of ncRNA show different expressions in various pathological processes in the body (inflammation, tumor processes, etc.), which is reflected in the transcription activity of various genes. There is a tendency to identify a number of changes in these ncRNA molecules that could suggest a number of changes at the clinical level for various conditions. On the other hand, there are many ncRNA molecules without a clearly defined function at present [37,38].

In psoriasis, dysfunctions have been identified at the level of microRNAs (mRNAs) and ncRNAs of clinical importance [39].

MICRO RNA (miRNA). Represents a small fragment of RNA that does not contain genetic information, having about 22 nucleotides. It has the ability to regulate post-transcriptional expression of numerous genes by coupling with complementary bases in the messenger RNA structure. Coupling results in the destruction of messenger RNA by blocking the transmission of genetic information from the gene to the ribosomes. This suppresses the activity of a gene after the gene has been transcribed. At the same time, miRNA may contribute to gene methylation or histone modification [1,2,40].

To date, about 250 types of miRNAs have been identified that are of greater or lesser importance in the pathogenesis of psoriasis. The investigation of these types of miRNAs was performed mainly in keratinocytes from psoriasis

aceluiși pacient. Rezultatele au fost comparate cu indivizi sănătoși. Metodele de investigare au fost de tipul PCR [12,41]. Evident s-au făcut corelații între expresia crescută sau scăzută a unui anumit tip de miARN, cu perturbări ale transcripției unei anumite gene și aspectele clinice și evolutive ale bolii. Unele dintre aceste perturbări ale miARN pot fi verigi importante în patogenia psoriazisului.

miARN-203. Reprezintă un tip de miRNA cu mare specificitate pentru piele. Expresia miRNA203 este crescută în keratinocitele leziomale din psoriazis [41] miRNA-203 de a activa semnalele induse de citokine activând factorii de transcripție pentru aceste molecule.[42]

miARN -125. Are capacitatea de a supresa proliferarea keratinocitelor fiind scăzut în leziunile de psoriazis. Totodată, poate regla expresia receptorului pentru EGF (EGFR2) exacerbând diferențierea keratinocitelor [43].

miARN-210. Este un alt tip de miARN care este masiv crescut în leziunile de psoriazis cât și în limfocitele CD4+. Pe modele animale, pe leziuni de psoriazis induse de imiquimod, leziunile de psoriazis s-au ameliorat semnificativ. Ameliorarea fiind colerată cu scăderea miARN în leziune cât și la nivelul limfocitelor T [39]. Totodată, miARN-210 inhibă diferențierea limfocitelor Th2, scade nivelul de ARNm pentru IL-17, interferon, producând dezechilibre imunologice importante la nivelul limfocitelor Th1, Th2, Th17 [39,47].

miARN-200. Prezintă valori crescute atât în plasmă cât și în leziunile de psoriazis .Valorile crescute în plasma pacienților cu psoriazis sunt corelate pozitiv cu severitatea bolii și cu riscul cardiovascular [46,47].

miARN-135b. Este un tip de ARN bine corelat cu evoluția psoriazisului în cursul terapiei biologice. Un studiu efectuat pe pacienți cu psoriazis, cu PASI peste 10, care a urmărit expresia mai multor tipuri de miARN după tratament biologic (anti TNF, anti IL-17), a evidențiat faptul că numai miARN-135b a revenit la nivel bazal în zona lezională. Scăderea nivelului miARN-135b a fost corelată cu scăderea PASI [45].

miARN-146a. Keratinocitele din leziunea de psoriazis, PBMC ca și componentele din dermul lezional, exprimă niveluri crescute de miARN -

lesions compared to the healthy skin of the same patient. The results were compared with healthy individuals. The methods of investigation were of the PCR type [12,41]. Obviously, correlations were made between the increased or decreased expression of a certain type of miRNA, with disturbances in the transcription of a certain gene and the clinical and evolutionary aspects of the disease. Some of these miRNA disruptions may be important links in the pathogenesis of psoriasis.

miRNA-203. It is a type of miRNA with high specificity for the skin. MiRNA203 expression is increased in lesional keratinocytes in psoriasis [41] miRNA-203 to activate cytokine-induced signals by activating transcription factors for this molecule. [42]

miRNA-125. It has the ability to suppress keratinocyte proliferation and is low in psoriasis lesions. At the same time, it can regulate the expression of the EGF receptor (EGFR2) by exacerbating keratinocyte differentiation [43].

miRNA-210. It is another type of miRNA that is massively increased in psoriasis lesions as well as in CD4 + lymphocytes. In animal models of psoriasis lesions induced by imiquimod, the psoriasis lesions were significantly ameliorated. The improvement being cholerized by the decrease in miRNA in the lesion as well as in the T lymphocytes [39]. At the same time, miRNA-210 inhibits Th2 lymphocyte differentiation, decreases the level of mRNA for IL-17, interferon, producing important immunological imbalances in Th1, Th2, Th17 lymphocytes [39, 47].

miRNA-200. There are elevated values in both plasma and psoriasis lesions. Elevated plasma values in patients with psoriasis are positively correlated with disease severity and cardiovascular risk [46,47].

miRNA-135b. It is a type of RNA well correlated with the evolution of psoriasis during biological therapy. A study of patients with psoriasis, with PASI over 10, which looked at the expression of many types of miRNAs after biological treatment (anti TNF, anti IL-17), showed that only miRNA-135b returned to baseline in lesional area. The decrease in miRNA-135b level was correlated with the decrease in PASI [45].

146a [47]. Totodată, miARN-146a este corelat pozitiv cu expresia de IL-17, fiind un reglator negativ al autoimunității și inflamației [48]. Reglează negativ factorul de transcripție NF-κB la nivelul celulelor B fiind implicat în producția de citokine proinflamatorii [47,48,49]. Pe de altă parte, miARN-146a poate supresa inflamația pielii mediată de IL-17, acest rol fiind legat și de polimorfismul unui singur nucleotid la nivelul genei ce codifică promotorul genei miARN-146a [49]. Reducerea activității IL-17 a fost observată pe modele animale și în cazul miARN -340 care reduce expresia acestei citokine [50].

miARN-21. Valori crescute ale miARN-21 au fost depistate în keratinocite și infiltratul inflamator în leziunile din psoriazis. Aceste valori crescute au fost corelate cu creșterea expresiei miARN al TNF alfa [51,52]. miARN-21 are o puternică acțiune imunologică promovând inflamația, suprimând apoptoza celulelor T și alterând funcțiile celulelor T reglatoare. Scăderea expresiei miARN în celulele T reglatoare este asociată cu reducerea funcțiilor normale ale acestor celule. De asemenea, miARN-21 scade expresia IL-17 și IL-10. În unele cazuri, s-a observat că miARN-21 poate acționa pe funcții opuse ale celulelor T reglatoare [53].

miARN -31. La nivel lezional s-a evidențiat o supra expresie miARN-31. Supresia miARN-31 inhibă semnalele produse de factorul de transcripție NF-κB, cu scăderea producției de IL-1 beta și a mai multor citokine. miARN-31 acționează asupra genelor care codifică enzimele din categoria serin treonin kinazelor, producând proliferarea keratinocitelor și au un rol reglator asupra migrării acestora. În ansamblu, supra expresia de miARN-31 promovează masiv inflamația la nivelul pielii lezionale, reglând producția de citokine și chemochine. Totodată, miARN-31 este implicat în proliferarea, diferențierea, migrarea celulară ca și în apoptoză [54,55]. Alte tipuri de miARN cum este miARN -155 prezintă niveluri crescute în psoriazis, influențază direct expresia de mediatori în leziunile de psoriazis [56].

ARN necodificator lung (ARNncl) este un tip de ARN care nu transmite informație genetică, care are în compoziția sa un număr de peste 200 de nucleotide. Se cunosc câteva mii de ARNncl fără să se cunoască bine funcțiile fiecărui tip [57].

miRNA-146a. Keratinocytes from the psoriasis lesion, PBMC as well as components from the lesion dermis, express elevated levels of miRNA -146a [47]. At the same time, miRNA-146a is positively correlated with IL-17 expression, being a negative regulator of autoimmunity and inflammation [48]. It negatively regulates the transcription factor NF-κB in B cells and is involved in the production of proinflammatory cytokines [47,48,49].

On the other hand, miRNA-146a can suppress IL-17-mediated inflammation, this role being related to the polymorphism of a single nucleotide in the gene encoding the miRNA-146a gene promoter [49]. Decreased IL-17 activity has also been observed in animal models with miRNA -340, which reduces the expression of this cytokine [50].

miRNA-21. Elevated values of miRNA-21 were found in keratinocytes and inflammatory infiltrate in psoriasis lesions. These elevated values were correlated with increased TNF-alpha miRNA expression [51,52]. miRNA-21 has a strong immunological action promoting inflammation, suppressing T cell apoptosis and altering the functions of regulatory T cells. Decreased miRNA expression in regulatory T cells is associated with reduced normal function of these cells. miRNA-21 also decreases IL-17 and IL-10 expression. In some cases, it has been shown that miRNA-21 can act on opposite functions of regulatory T cells [53].

miRNA-31. At the legislative level, an over-expression of miRNA-31 was highlighted. Suppression of miRNA-31 inhibits the signals produced by the transcription factor NF-κB, decreasing the production of IL-1 beta and several cytokines. miRNA-31 acts on genes encoding serine threonine kinase enzymes, producing keratinocyte proliferation and has a regulatory role in their migration. Overall, over-expression of miRNA-31 massively promotes inflammation in the lesional skin, regulating the production of cytokines and chemokines. At the same time, miRNA-31 is involved in proliferation, differentiation, cell migration as in apoptosis [54,55]. Other types of miRNAs, such as miRNA-155, have elevated levels in psoriasis, directly influencing the expression of mediators in psoriasis lesions [56].

Se consideră că ARNnci intervine post transcripțional în metilarea histonelor, reglează factorii de transcripție și translația proteinelor [58]. Totodată, ARNnci, prin blocarea mai multor gene, controlează ciclul celular și apoptoza. Există o corelație pozitivă între valorile crescute ale ARNnci și o serie de procese în care sunt implicate keratinocitele: vindecarea rănilor, psoriazis, cancere de piele [59,60]. În psoriazis s-au evidențiat peste 1000 de tipuri de ARNnci care sunt diferite în leziunea de psoriazis comparativ cu pielea sănătoasă [57,58,59].

ARNnci acționează și asupra genelor implicate în răspunsul imun fiind astfel implicate în componenta imună a patogeniei psoriazisului. Există câteva tipuri de ARNnci cu implicare evidentă în patogenia psoriazisului: ANCR și TINCR. ANCR (anti differentiation non-coding RNA) se opune diferențierii keratinocitelor în timp ce TINCR (terminal differentiation-induced non-coding RNA) promovează diferențierea keratinocitelor [61].

Un alt tip de ARNnci implicat în patogenia psoriazisului este PRINS [62,64]. Acesta este supra exprimat în pielea sănătoasă cât și în leziunea de psoriazis. Are un rol protector împotriva stresului lezional iar prezența nivelului crescut de PRINS în epiderm este corelată cu un risc crescut de a dezvolta psoriazis. Totodată, PRINS este un regulator al genei antiapoptotice G1P3. Expresia acestei gene este crescută în keratinocitele din leziunea de psoriazis și într-o anumită măsură și în pielea sănătoasă [62,63].

Deși până în prezent nu s-a putut stabili un profil al leziunilor de psoriazis din punct de vedere al modificărilor miARN cu valoare clinică, aceste molecule sunt puternic implicate în patogenia psoriazisului. Astfel, s-a observat că polimorfismul unui singur nucleotid întâlnit la microARN poate regla expresia EGFR influențând proliferarea keratinocitelor. Alte mutații la nivelul microARN-146 pot diminua masiv proliferarea keratinocitelor [64]. De asemenea, polimorfismul rs 290165G al miARN-146 constituie un factor de risc pentru psoriazis [64]. Se consideră că polimorfismul genetic la nivelul miARN duce la activarea genelor ce controlează răspunsul inflamator cutanat [65].

Există totuși o anumită specificitate a diferitelor tipuri de miARN pentru leziunile de psoria-

Long non-coding RNA (lncRNA) is a type of RNA that does not transmit genetic information, which are composed of more than 200 nucleotides. Several thousand lncRNAs are known without a good understanding of the functions of each type [57].

It is seen that lncRNA intervenes post-transcriptionally in histone methylation, regulates transcription factors and protein translation [58]. At the same time, lncRNA, by blocking several genes, controls the cell cycle and apoptosis.

There is a positive correlation between increased lncRNA values and a number of processes in which keratinocytes are involved: wound healing, psoriasis, skin cancers [59, 60]. In psoriasis, more than 1000 types of lncRNA have been found that are different in the psoriasis lesion compared to healthy skin [57,58,59].

lncRNA also acts on genes involved in the immune response, thus being involved in the immune component of the pathogenesis of psoriasis. There are several types of lncRNA with obvious involvement in the pathogenesis of psoriasis: ANCR and TINCR. ANCR (anti-differentiation non-coding RNA) opposes keratinocyte differentiation while TINCR (terminal differentiation-induced non-coding RNA) promotes keratinocyte differentiation [61].

Another type of lncRNA involved in the pathogenesis of psoriasis is PRINS [62,64]. It is over-expressed in healthy skin as well as in psoriasis lesion. It has a protective role against legislative stress and the presence of elevated levels of PRINS in the epidermis is correlated with an increased risk of developing psoriasis. At the same time, PRINS is a regulator of the G1P3 antiapoptotic gene. The expression of this gene is increased in keratinocytes from the psoriasis lesion and to a certain extent in healthy skin [62,63].

Although a profile of psoriasis lesions has not yet been established in terms of clinical miRNA changes, these molecules are strongly implicated in the pathogenesis of psoriasis. Thus, it has been observed that single nucleotide polymorphism encountered in microRNA can regulate EGFR expression by influencing keratinocyte proliferation. Other mutations in microRNA-146 may massively decrease keratinocyte pro-

zis. Astfel, miARN-21, miARN-31, miARN-146, miARN-125, sau miARN-155, sunt mai frecvent asociate leziunilor de psoriazis. În cele mai multe cazuri există o supra expresie a acestor tipuri de miARN în leziunea de psoriazis și în PBMC [51, 65].

O serie de miARN în special cele care au o expresie crescută în leziunea de psoriazis, au fost urmărite și după tratamentul biologic cu anti TNF, anti IL-2, și anti IL- 23 în leziunile reziduale. Numai miARN-135b. a revenit la valori scăzute după tratament [45]. Terapia cu methotrexat produce schimbări în exprimarea diverselor tipuri de miARN dar cu o specificitate și constanță redusă [66]. Sunt studii care sugerează că modificările care apar la nivelul miARN după tratament ar avea o anumită specificitate în funcție de tratamentul efectuat [45,66].

Cu toate că expresia diverselor tipuri de ARN în leziune și PBMC este în multe studii variabilă, iar aprecierea este de tipul crescut/scăzut, este posibil ca diverse grupe de miARN să se potențeze sau să se inhibe între ele. Studiul miARN poate deschide noi posibilități terapeutice.

liferation [64]. The rs 290165G polymorphism of miRNA -146 is also a risk factor for psoriasis [64]. It can be seen that genetic polymorphism in miRNAs leads to the activation of genes that control the skin's inflammatory response [65].

However, there is some specificity of different types of miRNAs for psoriasis lesions. Thus, miRNA-21, miRNA-31, miRNA-146, miRNA-125, or miRNA-155 are more commonly associated with psoriasis lesions. In most cases, there is an over-expression of these miRNA types in the psoriasis lesion and in PBMC [51, 65].

A number of miRNAs, especially those with increased expression in the psoriasis lesion, were also followed after biological treatment with anti-TNF, anti-IL-2, and anti-IL-23 in the residual lesions. Only miRNA-135b. returned to low values after treatment [45]. Methotrexate therapy produces changes in the expression of various types of miRNAs but with low specificity and consistency [66]. There are studies that suggest that changes in miRNA after treatment would have some specificity depending on the treatment performed [45,66].

Although the expression of various types of RNA in the lesion and PBMC is variable in many studies, and the appreciation is high/low, it is possible that various groups of miRNAs may potentiate or inhibit each other. The study of miRNA may open up new therapeutic possibilities.

Bibliografie / Bibliography

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al . How cells read the genome: From DNA to RNA Molecular biology of the cell 4th edition New York: Gerland Science 2002, 6, 299-354.
2. Webster M.V., Weixlbaumer A. The intricate relationship between transcription and translation PNAS 2021, 118 (21), e216282118.
3. Szavits-Nossan J. , Evans M R. Dynamics of ribosomes in mRNA translation under steady and non- steady state conditions. arXiv:2003.00141v3 May 2020.
4. Delic D., Wolk K., Schmid R., Gabrielyan O. Integrated microRNA/mRNA expression profiling of the skin of psoriasis patient. Journal of Dermatological Science 2020 97(1), 9-20.
5. Jueng Soo You, Peter A. Jones. Cancer genetics and epigenetics: Two sites of the same coin Cancer cell 2012, 22(1), 9-20.
6. Bayarsalhan D. Epigenetics in mechanism of inflammations. J. Dent Res 2011, 90 (1), 9-17.
7. Surace A.E.A. Hedrich C.M. The role of epigenetics in autoimmune /inflammatory disease. Front. Immunol. 2019/<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01525>.
8. Nestle P.O., Kapan D.H., Barker J. Psoriasis. N. Engl. J. Med 2009, 361 , 496-509.
9. Lowes M.A., Russel C.B. Martin D. A., Towne J.E. Krufger J. G. The Il-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte response Trend. Immunol 2013, 34 ,174-181.

10. Bergen L.T.T. Petrovic A. Aarebrot A.K. Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis Scand. J. Immunol 2020 ,92(4) e12945. Doi: 10.1111/sji.12945.
11. Jin B.,Yajun Li., Robertson K.D. DNA methylation : superior or subordinate in in the epigenetic hierarchy ? Genes Cancer 2011, 2(6):607617.
12. Shuai Shao., Gudjonsson J.E Epigenetics of Psoriasis In: Epigenetics in Allergy and immunology, Springer Nature Singapore, Chang C Lu Q (eds) 2020, 8,209-221.
13. Moore L.D. Le T., Fang G. DNA methylation and its basic function . Neuropsychopharmacology 2013,1 :23-38
14. Zeng C.Tsoi L C. , Gudjonsson J.E. ysregulated epigenetic modification in psoriasis Experimental Dermatology 2021 30(8) 1156-1166.
15. Zhang P. Su V. Chen H. Zhao M. Lu Q. Abnormal DNA methylation in skin lesion and PBMC of patients with psoriasis vulgaris. J. Dermatol Sci. 2010 60 :40 -42.
16. Robertson E.D. Li Y.Ryahn C. et al. A subset of methylated cpG sites differentiated psoriatic from normal skin. J . invest Dermatol 2012 ,132 (3pts) ,583-592.
17. Mingshun Wu., Xueying Li. Chaowen Zhang et al. DNA methylation profile of psoriatic skins from different body locations Epigenomics 2019 ,11(4). . org/102217/epi-2018-0225.
18. Chen M. Chen z-q. Qui p-g LI Y-M et al. The methylation pattern of p16ink4a gene promotor in psoriatic epidermis and its clinical signature. Br. J. Dermatol. 2008, 158(5):987-93.
19. Zhang P. Zhao M. Liang G.Yin G et al Whole-genome DNA methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris. J. Autoimmune. 2013 ,41 ,17-24.
20. Zhang K. Zhang R , Li X, Yin G ,Niu X et al The mRNA expression an and promotor methylation status of the p16 in colony-forming cells with high proliferative potential inpatients with psoriasis Clin Exp. Dermatol 2007 32(6) 702-708.
21. Chandra. Senapati S. Sudipta R. Chatterjee G Epigenome – with DNA methylation regulates cardinal pathogenically features of psoriasis, Clinical Epigenetics 2018.articol number108.
22. Dopytalska K. Ciechanowica P. Wiszniewski K.et al The role of epigenetic factors in psoriasis. Int. J. Mol. Sci 2021,22, 9294 <https://doi.org/103390/ijms22179294>.
23. Zhao F. Wana W. Shen C. Li H. Zuo X. et al Epigenome wide association analysis identified nine skin DNA methylation loci for psoriasis. J. Invest Dermatol 2016,136(4) 779-787.
24. Sen G.L. Reuter A.J. Webster D. E. Zhu et al DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. Nature,2010,28 463(7280):563-567.
25. Liu S. G. Luo P. G. Qu Y. B. Chen Y.F. Indirubin inhibits Wnt/beta-catenin signal pathway via promoter demethylation of WIF-1. BMC Complement med Ther. 2020 20(1):250 doi:10.1186/s12906-020-03045-9.
26. Park G.T. Han J. Park S G. Kim S. Kim T.Y. DNA analysis ofCD4+ T cells in patient with psoriasis Arch Dermatol Res. 2014 306(3):259-268.
27. Ngalamika O. Liang G. Zhao, Yu X. et al Peripheral whole blood FOX3 TSDR methylation: a potential marker in severity assessment of autoimmune diseases and chronic infections. Immunol invest 2015 44(2):126-136.
28. Shilman B. Histone modifications: insight into their influence on gene expression Cell 2018 175, 6-9.
29. Fenley A.T. Anandalcrishnan R., Kideane Y.H.Onufriev A. Modulation of nucleosomal DNA accessibility via change –altering post-translational modifications in histone core. Epigenetics Chromatin 2018 11(1):11-19.
30. Li H., Yao Q., Mariscal A.G. Wu X. et al. Epigenetic control of IL-23 expression in keratinocytes is important for chronic skin inflammation. Nat. Common. 2018 9(1) :1420-1429.
31. Ovejaro-Benito M.C., Reolid A. Jimenez-Sanchez P. et al Histone modifications associated with biological drug response in moderate- to -severe psoriasis. Exp Dermatol 2018 27(12)m:1361-1371.
32. Zhang T. Yang L. Ke Y. Lei J. et al. EZH-2 dependent epigenetic modulation of histone H3 lysine-27 contributes to psoriasis by promoting keratinocyte proliferation. Cell Death Dis 2020 11(10) :826 -842.
33. Liu Z. Cao W. Xu Longsia ,Chen X. et al The histone H3Lysine-27 demethylase Jmjd3 plays a critical role in specific regulation of Th17 cell differentiation J. Mol Cell Biol. 2015 7(6),505-516.
34. Hwang Y-J. Na J-I. Byun S-Y. Kwon S-H. Histone deacetylase 1and Sirtuin 1 expression in psoriatic skin: a comparison between guttate and plaque psoriasis Life 2020 10 :157-162.
35. Tao R., Zoltan F, F. Oz Kaynak E, Chen C. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells Nature Medicine 2007 13(11) : 1299-1309.
36. Matic J.S. Mahurin I.V. Non coding RNA Human Molecular Genetica 2006 15: R17-R29.

37. Young Peng Non coding RNAs In: Human cancer Doi:10.1016/j. Sem cancer 2021.04.010 J. Sem Cancer 2021, 75:1-2.
38. Alexander F. Palazzo Non-coding RNA: what is functional and what is junk ? https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/f_gene.2015.
39. Singhvi G. Manchanda P. Rupali V.K. et al. MicroRNAs as biological regulators in skin disorders *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018 108:996-1004.
40. Huang R-Y. Li L. Wang M-J Chen X-M et al. An Exploration of the role of microRNA in psoriasis *Medicine* 2015 94(45): e2030.
41. Sonkoly E. Wei T., Janson P.T.J. et al. MicroRNAs; a novel regulators involved pathogenesis of psoriasis ? 2007 *PLOS ONE* 2(7):e610.
42. Huang R-Y. Li L. Wang M-J. Chen X-M et al. An exploration of the role of micro RNAs in psoriasis. A systemic review of literature. *Medicine* 2015 94.a2030.
43. Xu N. Brodin P. Wei T. Meisgen F. Mir-125 a microRNA down regulated in psoriasis modulated keratinocyte proliferation by targeting FGFR2 *J. Invest. Dermatol* 2011, 131(7):1521- 1529.
44. Feng H. Wu R. Zheng S K. Topical administration of noncarrier miRNA antisense alleviates dermatitis in mice meliorates imiquimod induced psoriasis like dermatitis in mice *J. Dermatol* 47(2) :147-154.
45. Chicharro P. Rodriguez-Jimenez P., Llamas-Velasco M. et al. Expression of miR-135b in psoriatic skin and its association with disease improvement. *Cells* 2020,9,1609 -1623.
46. Wu R. zeng J. Jin Y. Xinjie D. et al Micro RNA-210 over expression promote psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation *J. Clin. Invest.* 126(6) 2551 -2568.
47. Xia P. Fang X. Zhang Z H. et al. Dysregulation of miRNA146a versus IRAK 1 induces IL17 persistence in the psoriatic skin lesions. *Immunol Lett.* 2012, 148,151-162.
48. O' Connel R.M. Rao D.S .Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses *Ann. Rev Immunol.* 2018 30, 295- 312.
49. Srivastava A. Nikamo P., Lohcharoenkal W. et al. MicroRNA -146a suppresses IL17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis *American Academy of Allergy Asthma & immunology* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.201607.025>.
50. Bian J. et al MiR-340 alleviates psoriasis in mice through direct targeting of IL-17A *J. Immunol.* 2018, 201 , 1412-1420.
51. Guinea -Viniegra J. Jimenel M., Schonthaler H.B. et al. Targeting MiR -21 to treat psoriasis *Sci. Trans. Med* 2014 6 225 re1.
52. Mesingen F. , Xu N. Weitianling I., Janson P.C. et al. Mir-21 is upregulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis *Exp. Dermatol* 2012, 21(4) :312 -314.
53. Sun J. Liu R. He X. Baian J. MicroRNA-21 regulates diametrically opposed biological function of regulatory T cells 2021, *PMCID: PMC8632542 Doi: 10.3389/2021.766757*.
54. Medezda A.S. Song J. A. Function and regulation of microRNA-31 in development and disease *Mol. Reprod. Dev* 2016 83(8):654-674.
55. Xu Ming. Meisgen F. Britler M.L. Han G. et al. Micro RNA-31 is over expressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serin/threonine kinase 40. *J. Immunol.* 2013 190(2) 678-688.
56. Ei-Komy M. Amin I. Ei Hawary M.S. et al. Upregulation of the miRNA-155, miRNA-210, and miRNA-20b in psoriasis patients and their relation to IL-17 *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2020, 34:1-9.
57. Gupta R. et al. Long non coding RNA in psoriasis and healthy *J. Invest. Dermatol.* 2016, 36, 603-609.
58. Statello I. Guo C-J. Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological function *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021, 22(2) :96-118.
59. Song J-K. Yin S. Y. , Li W. Li X.D. An update on the role of long non-coding RNAs in psoriasis *Chinese Medical Journal* 2021 134(4): 379-384.
60. Tang C., Liang Y. Xie N. Yang X. et al Long non non coding RNA in cutaneous biology and proliferative skin disease advances and perspectives *Cell Prolif* 2019, 53, e12689.
61. Kretz M. Siprashvili Z. Chu C. Webster D et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non coding RNAs *Nature* 2012, 493 :231-235.

62. Szegedi K. Sonkali E . Nagy N. Nemeth I. B. et al The antiapoptotic protein GIP3 is over expression in psoriasis and regulated by non coding RNA PRINS Exp. Dermatol 2010 19: 269-279.
63. Jian Jun. Yong J. Qiao M. Zhao X. Long non coding RNA expression profile and function analysis in psoriasis Mol. Med.Rep. 2019 19(5) :3421-3430.
64. Zhang W., Yi X. Guo S, Shi Q. et al. A single- nucleotide polymorphism of miR-146a and psoriasis: an associations and functional study J. CELL Mol. Med. 201418(11):2226-2234.
65. Pivarcsi A. Stahle M. Soncoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis-a key to solve the puzzle of missing heritability Experimental Dermatology 2014 23(9): 620-624.
66. Hawkens J.E. Nguyen G.H. Fujita M. et al. Micro RNA in psoriasis J. Invest Dermatol 2016 ,136 :365-371.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Coman Gabriela
noime85@yahoo.com

Correspondance address: Coman Gabriela
noime85@yahoo.com