



Psoriasis ve Psoriatik Artrit Hastalarında ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması

Investigation of ADAMTS9 and ADAMTS15 mRNA Expression Levels in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients

Mehmet Ali TEKİN¹ , Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR^{2,3} 

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

³Dicle Üniversitesi, Kanser Araştırma Merkezi, Diyarbakır, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, ADAMTS9 ve ADAMTS15' in psoriasis (PsO) ve psoriatik artrit (PsA) hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerindeki (PBMC) mRNA ekspresyon düzeylerini ve bu genlerin ekspresyonlarının regülasyonunda TNF- α /MAPK ve IL-1 β /NF κ B sinyal yollarının etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: 15 PsO ve 15 PsA hastaları ile 15 sağlıklı birey (kontrol) çalışmaya dahil edildi. PBMC hücreleri venöz kandan izole edildikten sonra, ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri Eş Zamanlı-Kantitatif qPCR (RT-qPCR) ile ölçüldü.

Bulgular: PBMC hücrelerinde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun gruplar arasında farklılık göstermediği, ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinin ise PsA grubunda kontrol ve PsO gruplarına oranla önemli bir artış gösterdiği bulunmuştur. TNF- α stimülasyonu sonucu ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun kontrol ve PsA gruplarında değişmediği, ancak PsO grubunda azalış gösterdiği gözlemlenmiştir. ADAMTS15 mRNA ekspresyonunun ise TNF- α stimülasyonu sonucu kontrol grubunda artış gösterdiği ancak PsO ve PsA gruplarında değişmediği saptanmıştır. TNF- α yanıtının oluşması ve buna bağlı ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyonundaki değişikliklerin MAP kinaz genleri (Erk1/2, p38 ve JNK) tarafından regüle edildiği ortaya konmuştur. IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS9 ekspresyonunda farklılık oluşturmadığı, ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda ise sadece PsA grubunda azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, IL-1 β yanıtının oluşması ve ADAMTS15 ekspresyonunun regülasyonunda NF κ B sinyal molekülünün etkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: PsA hastalarının PBMC hücrelerinde artış gösteren ADAMTS15 mRNA ekspresyonu IL-1 β /NF κ B sinyal yolu tarafından regüle edilmektedir. ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyindeki artış PsA patogenezinde rol oynayabilir. Ayrıca, ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinin PsO hastaları için PsA gelişim riskinin takibinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeli vardır.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS9, ADAMTS15, Psoriasis, Psoriatik Artrit

Abstract

Background: In this study, we aimed to investigate the mRNA expression levels of ADAMTS9 and ADAMTS15 in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA) patients and the effects of TNF- α /MAPK and IL-1 β /NF κ B signaling pathways on the regulation of the expression of these genes.

Materials and Methods: 15 PsO and 15 PsA patients and 15 healthy individuals (control) were included in the study. After PBMCs were isolated from venous blood, ADAMTS9 and ADAMTS15 mRNA expression levels were measured by Real-Time Quantitative PCR (RT-qPCR).

Results: It was found that ADAMTS9 mRNA expression in PBMCs did not change between groups, while the level of ADAMTS15 mRNA expression increased significantly in the PsA group compared to the control and PsO groups. ADAMTS9 expression was observed not changed in the control and PsA groups in response to TNF- α stimulation, but decreased in the PsO group. However; TNF- α stimulation led to an increase in ADAMTS15 expression in the control group but did not change in the PsO and PsA groups. It has been revealed that the formation of TNF- α response and related changes in ADAMTS9 and ADAMTS15 expressions were regulated by MAP kinase genes (Erk1/2, p38 and JNK). ADAMTS9 expression was determined not affected by IL-1 β stimulation, however; ADAMTS15 mRNA expression was decreased only in the PsA group. In addition, NF κ B signaling molecule was involved in the formation of the IL-1 β response and the regulation of ADAMTS15 expression.

Conclusions: ADAMTS15 expression increased in PBMCs of PsA patients is regulated by the IL-1 β /NF κ B signaling pathway. An increase in ADAMTS15 mRNA expression level may play a role in PsA pathogenesis. Furthermore, the expression level of ADAMTS15 has a potential to be used as an important biomarker in monitoring the risk of PsA development for PsO patients.

Key Words: ADAMTS9, ADAMTS15, Psoriasis, Psoriatic arthritis

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR
Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
21280, Diyarbakır, TÜRKİYE

E-mail: irtegunsevgi@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.02.2023

Kabul tarihi / Accepted: 20.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1253551

Giriş

Psoriasis (PsO), genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı immün aracılı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). PsO' de genellikle deride bitişik beyaz skuamöz-eritematöz oval plaklar görülür, lezyonlar remisyon ve alevlenmelerle seyrederek (2). Psoriatik artrit (PsA), psoriatik lezyonların tipik eklem tutulumu ile birlikteliği ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). PsA, gelişme aşamasında PsO ile yakından ilişkilidir ve PsO hastalarının çoğunluğu, özellikle erken başlangıçlı hastalar, çok yüksek bir PsA insidansına sahiptir (%10-30) (4). PsO' de olduğu gibi, PsA' nın patogenezinde de genetik, immünojenik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (5). PsA' nın ortaya çıkmasında etkili olan moleküler ve kimyasal mediatörler tam olarak aydınlatılmamıştır. PsA' nın patogenezinde rol alan hücre ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması hastalıkla savaşmak için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) proteazları ekstrasellüler matriks (ECM) oluşumu, remodellenmesi ve homeostatik adaptasyonunun regülasyonundan dolayı organ gelişimi ve doku homeostazında major rol oynarlar (6). ADAMTS proteaz ailesi geniş substrat ve fonksiyonel spektruma sahip 19 tane salgılanmış metallo proteazdan oluşmaktadır (7). Birçok ADAMTS üyesinin hücre proliferasyonu, migrasyon, anjiyogenez ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol aldığı ve artrit, kanser ve kardiyovasküler gibi çeşitli insan hastalıkları ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (8-10). ADAMTS genlerinin ekspresyonu çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve moleküler mediatörler tarafından regüle edilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada nükleus pulposus hücrelerinde TNF- α ve IL-1 β ' nin ADAMTS4 ekspresyonunu MAPK ve NFkB sinyal yollarını aktive ederek module ettiği bildirilmiştir (12). Yakın bir zamanda yapılan diğer bir çalışmada da osteoblast hücrelerinde ADAMTS genlerinin ekspresyonlarının MAPK sinyal yolağı tarafından regüle edildiği gösterilmiştir (13).

ADAMTS9 ekspresyonunun bağırsak kanseri hücrelerinde proliferasyon ve metastazı inhibe ettiği (14) ve ADAMTS9 delesyonunun PsA gelişme riski ile ilişki olduğu bildirilmiştir (15). ADAMTS15' in ekspresyonundaki değişikliklerin prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesinde rol aldığı tespit edilmiştir (16,17). Ayrıca ADAMTS15' in meme ve kolorektal kanserde tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı (18,19) ve ADAMTS15 ekspresyonundaki artışın meme kanseri hücrelerinde migrasyon ve anjiyogenezin azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir (20). Bilgimiz dahilinde ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin PsO ve PsA hastalarının PBMC hücrelerindeki mRNA ekspresyon profilleri bilinmemektedir. Bu çalışmada, ADAMTS9 ve ADAMTS15 in PsO ve PsA hastalarının PBMC hücrelerindeki mRNA ekspresyon düzeylerini ve bu genlerin ekspresyonlarının regülasyonunda TNF- α /MAPK ve IL-1 β /NFkB sinyal yollarının etkilerini araştırmayı amaçladık .

Materyal ve Metod

Hastalar ve sağlıklı kontroller

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında PsA ve PsO tanısı koyulmuş 15 PsA (8 Kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: 46,26 \pm 14,77) ve 15 PsO hastası (8 Kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: 35,93 \pm 17,46) çalışmaya dahil edildi. Her bir PsA ve PsO hastası ile cinsiyet ve yaş açısından uyumlu 15 sağlıklı birey (8 kadın, 7 Erkek, yaş ortalaması: 39,33 \pm 10,79) kontrol olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Periferik kandan PBMC' lerin izolasyonu ve örnek hazırlanması

10 ml kan heparinli tüplere alındıktan sonra PBMC hücreleri Ficoll-Paque Plus yoğunluk gradient santrifüjleme yöntemi ile izole edildi (21). PBMC izolasyonundan sonra hücre peleti, %1 penisilin streptomisin içeren serumuz RPMI 1640 ortamında süspansiyon edildi. 0.5×10^6 hücre yirmi dört kuyucuklu plakaya yerleştirildi ve %5 CO₂ içeren nemli bir atmosferde 37 °C' de 24 saat inkübe edildi. Serum starvasiyonundan sonra, hücrelere 10 μ M spesifik Erk1/2, p38, JNK, ve NFkB inhibitörleri (sırasıyla PD98059, SB203580, SP600125, sm7368) 2 saat uygulandı ve hücreler TNF- α (100 ng/ml) ve IL-1 β (20 ng/ml) ile stimüle edildikten sonra %5 CO₂ içeren nemli bir atmosferde 37 °C' de 24 saat inkübe edildi . İnkübasyondan sonra hücreler toplandı ve analiz için hücre peletleri elde edildi.

RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve Eş Zamanlı-Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri Eş Zamanlı-Kantitatif qPCR (RT-qPCR) ile ölçüldü. PBMC' den total RNA izolasyonu High Pure RNA Isolation kiti (Roche) kullanılarak ve firmanın talimatlarına uyularak gerçekleştirildi. Elde edilen RNA' lar spektrofotometrede (Biodrop, Biochrom) 260/280 nm dalga boyunda ölçülerek μ l' deki μ g değerleri belirlendi. cDNA sentezi, her bir örnek için 1 μ g RNA' dan Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kiti (Roche) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Ticari olarak temin edilebilen qPCR primerleri ve problemleri (Real-Time Ready assay, Taqman) Roche firmasından satın alındı. Hedef genlerin normalizasyonu için GAPDH referans gen olarak kullanıldı. RT-qPCR reaksiyonları, Light Cycler 480 (Roche) cihazında Light Cycler 480 Probes Master kiti (Roche) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Tüm örnekler üç tekrarlı olarak yapıldı. Relatif mRNA değişiklikleri 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

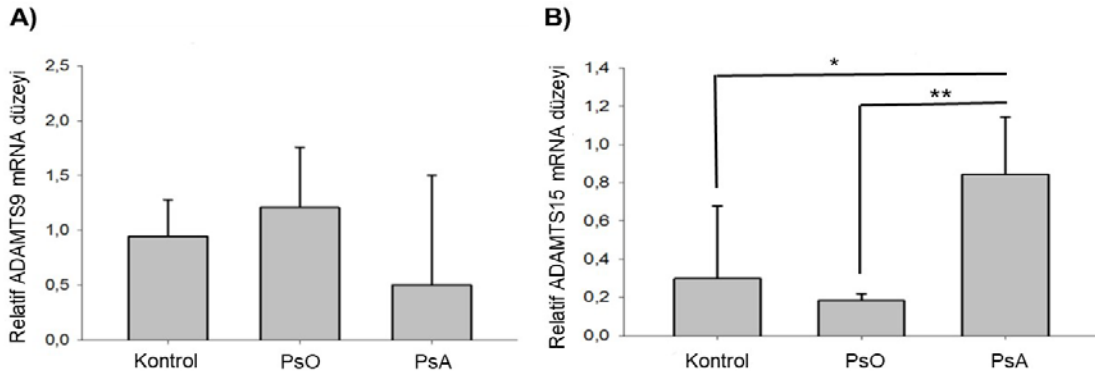
PBMC hücrelerinde ADAMTS9 ve ADAMTS15 ekspresyon düzeylerinin çok düşük olduğunu gözlemledik. Bazı örneklerde ekspresyon saptanmamasından dolayı, ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin mRNA ekspresyonları için incelenen kontrol ve hasta sayıları her bir grup için 15 ile sınırlı kaldı. PBMC hücrelerinde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun gruplar arasında farklılık göstermediği (Şekil 1A), ADAMTS15 mRNA

ekspresyon düzeyinin ise PsA grubunda kontrol ve PsO gruplarına oranla istatistiksel açıdan önemli bir artış gösterdiği bulunmuştur (Şekil 1B).

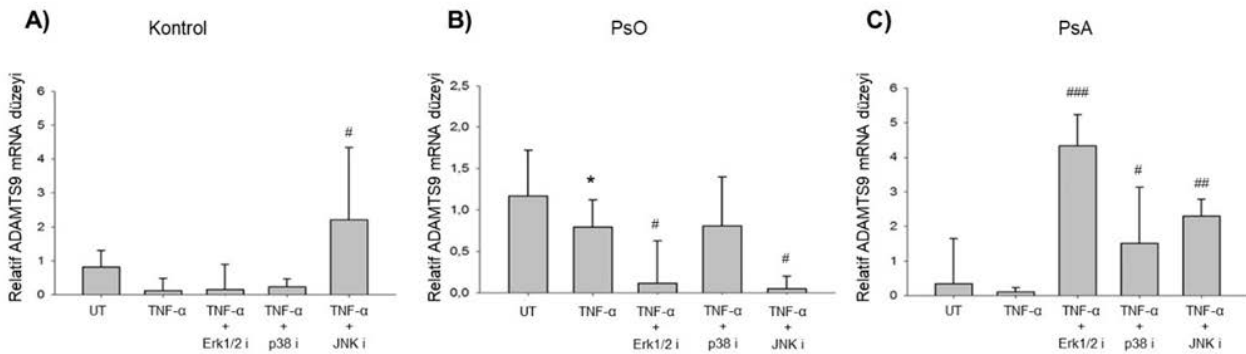
Çalışmamızda MAPK (Erk1/2, p38 ve JNK) sinyal yollarının ADAMTS genlerinin ekspresyonu üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için sağlıklı ve hasta (PsO ve PsA) bireylerden elde edilen PBMC hücreleri Erk1/2, p38 ve JNK spesifik inhibitörlerle muamele edildi ve TNF- α ile stimüle edildikten sonra ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri analiz edildi. Kontrol grubunda, ADAMTS9 gen ekspresyonunun TNF- α stimülasyonu sonucu değişmediği, JNK inhibisyonu sonrası ise TNF- α uyarımına bağlı olarak ADAMTS9 ekspresyonunda bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 2A). PsO grubunda, ADAMTS9 gen ekspresyon düzeyi TNF- α stimülasyonu sonucu azalış göstermiş ve TNF- α 'nın baskılayıcı etkisi Erk1/2 ve JNK inhibisyonlarıyla daha da artmıştır (Şekil 2B). PsA grubunda, ADAMTS9 gen ekspresyonunun TNF- α stimülasyonu sonucu değişmediği, ancak Erk1/2, p38 ve JNK inhibisyonlarının TNF- α uyarımına yanıt olarak ADAMTS9 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olduğu bulunmuştur (Şekil 2C). Kontrol grubunda, ADAMTS15 mRNA ekspresyonunun TNF- α stimülasyonu sonucu upregüle olduğu ortaya konmuştur. Erk1/2 ve p38 inhibisyonlarının TNF- α 'nın indükleyici etkisini ortadan kaldırarak ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalışlara sebep oldukları gözlemlenmiştir.

JNK inhibisyonunun ise ADAMTS15 mRNA ekspresyonu üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (Şekil 3A). PsO ve PsA gruplarında, ADAMTS15 gen ekspresyon düzeylerinin TNF- α stimülasyonu ve Erk1/2, p38 ve JNK inhibisyonları sonucu değişmediği gözlemlenmiştir (Şekil 3B, C).

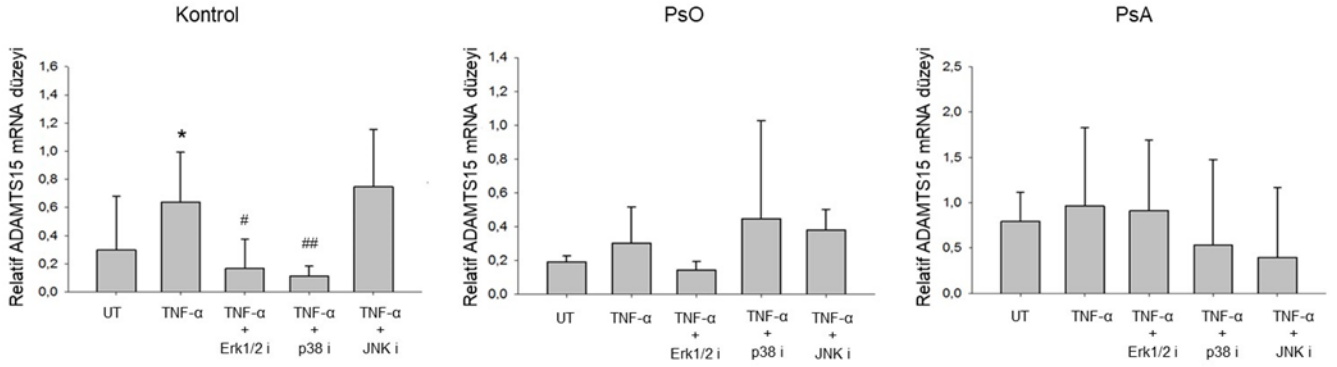
Son olarak, NFkB sinyal yolağının ADAMTS genlerinin ekspresyonu üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için sağlıklı ve hasta (PsO ve PsA) bireylerden elde edilen PBMC hücreleri NFkB spesifik inhibitör (sm7368) ile muamele edildi ve IL-1 β ile stimüle edildikten sonra ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri analiz edildi. Kontrol, PsO ve PsA gruplarının hepsinde IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS9 mRNA ekspresyonunda değişikliğe neden olmadığı, ancak NFkB inhibisyonu varlığında IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS9 mRNA ekspresyonunu upregüle ettiği bulunmuştur (Şekil 4A, B, C). Hem kontrol hemde PsO gruplarında, IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda değişikliğe neden olmadığı, ancak NFkB inhibisyonu varlığında IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5A, B). PsA grubunda ise IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda azalmaya neden olduğu, fakat NFkB inhibisyonu varlığında IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonu üzerindeki baskılayıcı etkisinin ortadan kalktığı bulunmuştur (Şekil 5C).



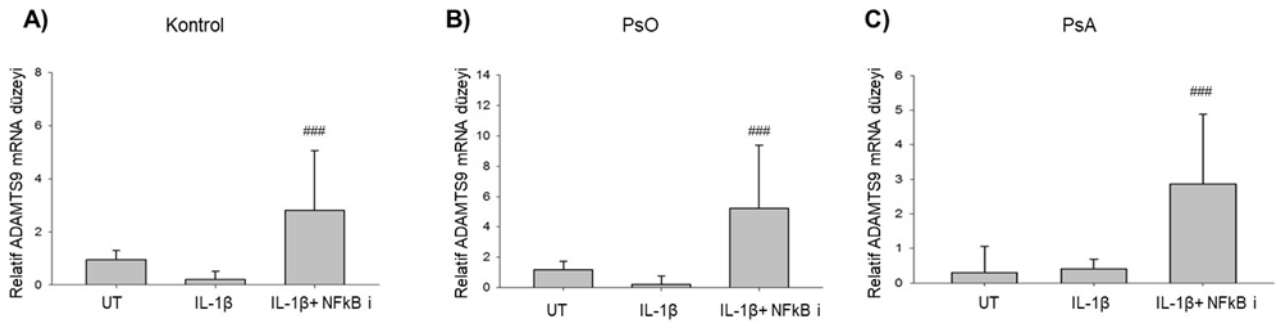
Şekil 1. ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyi PsA hastalarının PBMC hücrelerinde artış göstermiştir. PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC'lerde ADAMTS9 ve ADAMTS15' in mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. * = p < 0, 05 ** = p < 0, 01



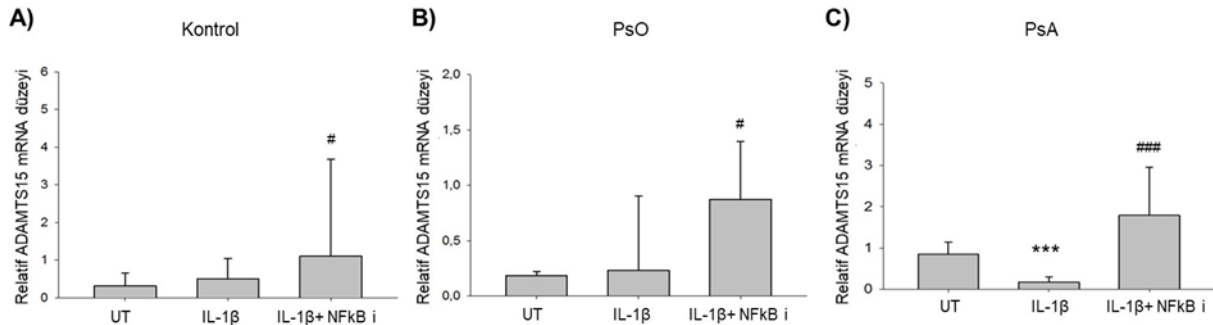
Şekil 2. ADAMTS9 ekspresyonu MAPK tarafından regüle edilmektedir. PBMC'ler, TNF- α (100 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 μ M Erk1/2, p38 ve JNK'ya özgü inhibitörler (Erk1/2 i: PD98059, p38 i: SB203580 ve JNK i: SP600125) ile muamele edildi. TNF- α stimülasyonundan sonra, PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC'lerde ADAMTS9 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. * = p < 0, 05 muamele edilmemiş (Untreated, UT) hücrelerine kıyasla. # = p < 0.05 ## = p < 0, 01 ### = 0, 001 TNF- α ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.



Şekil 3. ADAMTS15 ekspresyonu sağlıklı bireylerde TnF-α ve MAPK tarafından regüle edilmektedir. PBMC' ler, TNF-α (100 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 µM Erk1/2, p38 ve JNK' ya özgü inhibitörler (Erk1/2 i: PD98059, p38 i: SB203580 ve JNK i: SP600125) ile muamele edildi. TNF-α stimülasyonundan sonra PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC' lerde ADAMTS9 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. * = p < 0, 05 muamele edilmemiş (Untreated, UT) hücrelerine kıyasla. # = p < 0.05 ## = p < 0, 01 TNF-α ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.



Şekil 4. ADAMTS9 ekspresyonu NfκB tarafından regüle edilmektedir. PBMC' ler, IL-1β (20 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 µM NfκB ya özgü inhibitör (NfκB i: sm7368) ile muamele edildi. IL-1β stimülasyonundan sonra, PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC' lerde ADAMTS9 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. ### = 0, 001 IL-1β ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.



Şekil 5. ADAMTS15 ekspresyonu IL-1β ve NfκB tarafından regüle edilmektedir. PBMC' ler, IL-1β (20 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 µM NfκB ya özgü inhibitör (NfκB i: sm7368) ile muamele edildi. IL-1β stimülasyonundan sonra, PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC' lerde ADAMTS15 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. *** = p < 0, 001 muamele edilmemiş (Untreated, UT) hücrelerine kıyasla. ### = 0, 001 IL-1β ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.

Tartışma

Bu çalışmada, PsO ve PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin mRNA ekspresyon profilleri ve bu genlerin ekspresyonlarının regülasyonunda görev alan moleküler sinyal yolları araştırılmıştır. Bilgimiz dahilinde, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS15 geninin ekspresyon düzeyinin sağlıklı bireyler ve PsO hastalarıyla kıyaslandığında önemli derecede artış gösterdiği ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca ADAMTS15 geninin

ekspresyonunun PsA hastalarının PBMC hücrelerinde spesifik olarak IL-1β/NfκB sinyal yolağı tarafından kontrol edildiği bulunmuştur.

ADAMTS' ler ekstrasellular proteaz ailesini oluşturmaktadırlar. ADAMTS proteazları membrana bağlı olmadan salgılanan enzimlerdir ve prokollojen, hiyalektan, kırık oligomerik matris protein gibi ECM bileşenleri ile etkileşime girerek bu proteinlerin degradasyonunu gerçekleştirirler.

ADAMTS proteazları gelişimsel regülasyon, inflamasyon, hücre adezyonu, hücre sinyali ve angiogenesis gibi bir çok farklı fizyolojik prosese katkıda bulunmaktadır. Bu proteazlar astım, artrit, kanser ve aterosklerosis gibi birçok yaygın hastalığın patofizyolojisinde önemli roller üstlenmektedirler (6-8). Daha önceki çalışmalarda ADAMTS9 ve ADAMTS15' in tümör supresör gibi davrandığı, bu proteazların ekspresyonundaki azalmanın meme ve prostat kanserinde rol aldığı gösterilmiştir. Bilgimiz dahilinde, literatürde PsA hastalarında ADAMTS9 ve ADAMTS15 ekspresyon profillerini ve bu proteazların ekspresyonlarının regülasyonunda görev alan sinyal yolları ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Ancak ADAMTS9 ve ADAMTS15 ekspresyonlarının diğer artrit türlerinde gösterildiği çeşitli çalışmalar vardır. Daha önceki bir çalışmada osteoartrit (OA) hastalarının kıkırdak dokusunda ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin ekspresyon düzeylerinin normal kıkırdak dokusuna göre önemli derecede azaldığı rapor edilmiştir (22). Başka bir çalışmada, OA' li hastaların sinovial sıvısında ADAMTS9 düzeylerinin azaldığı ve intraartiküler tedaviye yanıtın izlenmesinde ADAMTS9 düzeylerinin belirteç olabileceği ifade edilmiştir (23). Kronik inflamatuvar romatoik bir hastalık olan Spondilarthrit (SpA) de, hastaların dentritik hücrelerinde ADAMTS15 gen ekspresyonunun artış gösterdiği ve bu artışın doku inflamasyonu ve hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (24). Çalışmamızda ADAMTS9 gen ekspresyonu için PsA hastalarıyla kontrol ve PsO grupları arasında bir farklılık olmadığını; ancak, PsA grubunda ADAMTS15 ekspresyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik. Bu sonuç, ADAMTS15' in PsA patogenezinde potansiyel bir rolü olabileceğini ifade etmektedir.

OA' li hastaların sinoviyal sıvılarında artış gösteren inflamatuvar sitokinler, kondrositlerde ADAMTS ve matriks metallo proteinazların (MMP) ekspresyonunu indükler (25). Yapılan bir çalışmada inflamatuvar sitokinlerin (TNF α +IL-1 β) ADAMTS9 ekspresyonunu ADAMTS4 ve ADAMTS5' e göre daha yüksek düzeyde indüklediği ve OA gelişmesinde önemli rol aldığı rapor edilmiştir (26). Bulgularımıza göre, TNF- α stimülasyonu sonucu ADAMTS15 ekspresyonunun kontrol grubunda arttığı, ancak PsO ve PsA hastalarında değişmediği, ADAMTS9 ekspresyonunun ise PsO grubunda azaldığı gözlenmiştir. TNF- α yanıtının sağlıklı ve hasta bireyler arasında farklılık göstermesi, inflamatuvar hastalıklar olan PsO ve PsA' da inflamatuvar yanıtın dereğüle olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. TNF- α stimülasyonu sonucu ADAMTS9 gen ekspresyonunun PsO grubunda düşüş göstermesi, TNF- α ' nın PsO' de bu genlerin inhibisyonundan sorumlu inhibitörleride aktifleştirmiş olabileceğini düşündürmektedir.

MAPK (Erk1/2, p38 ve JNK) sinyal yolağı inflamatuvar sitokinlerin indüklediği ADAMTS ekspresyonlarının regülasyonunda görev almaktadır. PsO hastalarının PBMC hücrelerinde TNF- α ' nın ADAMTS9 geni üzerindeki baskılayıcı etkisinin Erk1/2 ve JNK inhibisyonları varlığında daha da artış göstermesinin, ERK1/2 ve JNK aktivitesinin TNF- α yanıtının

oluşmasında baskılayıcı bir etkisi olduğunu ifade etmektedir. Buna karşın, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde TNF- α ' nın ADAMTS9 geni üzerindeki indükleyici etkisinin Erk1/2, p38 ve JNK inhibisyonları varlığında ortaya çıkmasının, MAPK sinyal yolağının PsA' da ADAMTS9 ekspresyonunu kontrol ettiğini işaret etmektedir. Hem PsO hemde PsA hastalarında ADAMTS15 ekspresyonunun TNF- α ve MAPK aktivitelerinin baskılanması sonucu değişmemesi, ADAMTS15 ekspresyonunun regülasyonunun TNF- α ve MAPK' dan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada IL-1 β ' nın kondrosit hücrelerinde ADAMTS9 ekspresyonunu indüklediği, IL-1 β ve TNF- α ' nın kostimülasyonun ise sinerjetik etki gösterip ADAMTS9 ekspresyonunda dahada fazla artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca MAPK sinyal yolağının inflamatuvar sitokinlerin indüklediği ADAMTS9 ekspresyonunun regülasyonunda görev aldığı tespit edilmiştir (27). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise IL-1 β ' nın OA' li farelerden elde edilen kondrosit hücrelerinde PI3K/Akt/NF κ B sinyal yolağını aktifleştirerek ADAMTS proteazlarının ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (28). Bulgularımıza, IL-1 β stimülasyonu ile hem PsO hemde PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunda değişiklik olmadığı gözlemlenirken, ilginç bir şekilde, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda önemli bir azalma olduğu tesbit edilmiştir. NF κ B inhibisyonuyla ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyonlarının ise upregüle olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum NF κ B' nın ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin regülasyonunda baskılayıcı rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu sonuçlar, PsA hastalarında, IL-1 β ' nın ADAMTS15 mRNA ekspresyonu üzerindeki baskılayıcı etkisinin NF κ B aktivitesine bağlı olduğunu önermektedir. Çalışmamızda kullandığımız hücre türleri ve çalışma materyalinin literatürdeki diğer çalışmalarda kullanılan farklı olması, ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin ekspresyonu ve regülasyonundan sorumlu sinyal yolları için literatürden farklı sonuçlar elde etmemize neden olabilir.

Sonuç

Sonuçlarımız, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde artış gösteren ADAMTS15 mRNA ekspresyonunun PsA patogenezinde rol aldığını ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinin PsO hastaları için PsA gelişim riskinin takibinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önermektedir. Ayrıca çalışmamız sınırlı sayıda hasta üzerinde yapıldığı için, gelecekte daha fazla hasta sayısının olduğu ekspresyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte çalışmamızın monosit veya makrofaj gibi daha homojen hücre tiplerinde tekrar edilmesinin ADAMTS' lerin mRNA ekspresyon düzeyindeki farklılıkların hücre spesifik olup olmadığını açıklayacaktır.

Teşekkür

Prof. Dr Kemal Nas, Prof Dr Remzi Çevik ve Prof. Dr. Bilal Sula' ya hasta örneklerini sağladıkları katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik onam: Yazar Katkıları: Çalışma için, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (26.04.2016 tarih ve 181 nolu karar) onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirisi' ne uygun olarak yapıldı.

Konsept: S.I.K

Literatür Tarama: S.I.K, M.A.T

Tasarım: S.I.K

Veri toplama: S.I.K, M.A.T

Analiz ve yorum: S.I.K, M.A.T

Makale yazımı: S.I.K, M.A.T

Eleştirel inceleme: S.I.K, M.A.T

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 214S024 nolu ve Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (DÜBAP) Tıp.16.024 nolu projeler ile desteklenmiştir

Kaynaklar

- Boehncke WH, Schon M.P. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386: 983-94.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007; 25(6): 535-46
- Haberman R, Perez-Chada LM, Merola JF, Scher J, Ogdie A, Reddy SM. Bridging the Gaps in the Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: the Role of Combined Clinics. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(12): 76
- Butt AQ, McArdle A, Gibson DS, FitzGerald O, Pennington SR. Psoriatic arthritis under a proteomic spotlight: application of novel technologies to advance diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(5): 35
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391(10136): 2273-84.
- Rose KWJ, Taye N, Karoulias SZ, Hubmacher D. Regulation of ADAMTS Proteases. *Front. Mol. Biosci*. 2021; 8: 701959. doi: 10.3389/fmolb.2021.701959
- Apte SS. ADAMTS Proteins: Concepts, Challenges, and Prospects. *Methods Mol. Biol*. 2020; 2043: 1-12.
- Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders. *Matrix Biol*. 2018; 71-72: 225-239.
- Dancevic CM, McCulloch DR. Current and emerging therapeutic strategies for preventing inflammation and aggrecanase-mediated cartilage destruction in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5): 429
- Zhong Y, Lu YT, Sun Y, Shi ZH, Li NG, Tang YP et al. Recent opportunities in matrix metalloproteinase inhibitor drug design for cancer. *Expert Opin Drug Discov*. 2018; 13(1) 75-87. 11.
- Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2016; 455: 161-171.
- Tian Ye, Yuan W, Fujita N, Wang J, Wang H, Shapiro IM and Risbud MV. Inflammatory Cytokines Associated with Degenerative Disc Disease Control Aggrecanase-1 (ADAMTS-4) Expression in Nucleus Pulposus Cells through MAPK and NF- κ B. *Am J Pathol*. 2013; 182(6): 2310-21
- Ding X, Xiang W, Meng D, Chao W, Fei H, Wang W. Osteoblasts Regulate the Expression of ADAMTS and MMPs in Chondrocytes through ERK Signaling Pathway. *Z Orthop Unfall*. 2021; doi: 10.1055/a-1527-7900. Online ahead of print.
- Chen L, Tang J, Feng Y, Li S, Xiang Q, He X et al. ADAMTS9 is Silenced by Epigenetic Disruption in Colorectal Cancer and Inhibits Cell Growth and Metastasis by Regulating Akt/p53 Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(4):1370-80.
- Julia A, Pinto JA, Gratacos J et al. A deletion at ADAMTS9-MAG1 locus is associated with psoriatic arthritis risk. *Ann. Rheu Dis*. 2015; 74(10): 1875-81.
- Molokwu CN, Adeniji OO, Chandrasekharan S, Hamdy FC, Buttle DJ. Androgen Regulates ADAMTS15 Gene Expression in Prostate Cancer Cells. *Cancer Invest*. 2010; 28(7): 698-710.
- Binder MJ, McCoombe S, Williams ED, McCulloch DR, Ward AC. ADAMTS-15 Has a Tumor Suppressor Role in Prostate Cancer. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 682.
- Porter S, Span PN, Sweep FC, Tjan-Heijnen VC, Pennington CJ et al. ADAMTS8 and ADAMTS15 expression predicts survival in human breast carcinoma. *Int J Cancer*. 2006; 118(5): 1241-47.
- Viloria CG, Obaya AJ, Moncada-Pazos A, Llamazares M, Astudillo A, Capella G. Genetic inactivation of ADAMTS15 metalloprotease in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 2009; 69(11): 4926-34.
- Kelwick R, Wagsta L, Decock J, Roghi C, Cooley LS, Robinson SD et al. Metalloproteinase-dependent and -independent processes contribute to inhibition of breast cancer cell migration, angiogenesis and liver metastasis by a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-15. *Int J Cancer*. 2015; 136: E14-E26.
- Irtegin S, Pektanc G, Akkurt ZM, Bozkurt M, Turkcu FM and Kalkanli-Tas. Pharmacological Inactivation of Src Family Kinases Inhibits LPS-Induced TNF- α Production in PBMC of Patients with Behçet's Disease. *Mediators of Inflamm*. 2016; 2016: 5414369.
- Kevorkian L, Young DA, Darrah C, Donell ST, Shepstone L et al. Expression Profiling of Metalloproteinases and Their Inhibitors in Cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1): 131-41.
- Özler K. The utility of synovial fluid levels of ADAMTS9 and ADAMTS4 in predicting treatment responses to intraarticular steroid injections in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 1330-36
- Talpin A, Costantino F, Bonilla N, Leboime A, Letourneur F, Jacques S et al. Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27+ axial spondyloarthritis (SpA) patients display altered functional capacity and deregulated gene expression. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16:417.
- Yamamoto K, Okano H, Miyagawa W, Visse R, Shitomi Y, Santamaria S et al. MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1. *Matrix Biol*. 2016; 56: 57-73.
- Ohtsuki T, Asano K, Inagaki J, Shinaoka A, Kumagishi-Shinaoka K, Cilek ZM. High molecular weight hyaluronan protects cartilage from degradation by inhibiting aggrecanase expression. *J. Orthop. Res*. 2018; 36: 3247-55.
- Demircan K, Hirohata S, Nishida K, Hatipoğlu OF, Oohashi T, Yonezawa T et al. ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. *Arthritis Rheumatol*. 2005; 52: 1451-60.
- He L, Pan Y, Yu J, Wang B, Dai G, Ying X. Decursin alleviates the aggravation of osteoarthritis via inhibiting PI3K-Akt and NF- κ B signal pathway. *Int. Immunopharmacol*. 2021; 97: 107657.