

Signaling pathways associated with interleukins 12 and 23 and epigenetic mechanism of sequential-specific regulation of expression of related genes by miRNAs as molecular markers for assessing the potential of anti-cytokine therapies

Ścieżki sygnalizacyjne związane z interleukiną 12 i 23 oraz epigenetyczny mechanizm sekwencyjnie specyficznej regulacji ekspresji związanych z nimi genów przez cząsteczki miRNA jako molekularne markery oceny potencjału terapii antycytokinowych

Beniamin O. Grabarek¹, Dominika L. Wcisło-Dziadecka², Urszula Mazurek¹

¹Department of Molecular Biology, School of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

²Skin Structural Studies Unit, Department and Chair of Cosmetology, School of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

¹Katedra Biologii Molekularnej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

²Zakład Kosmetologii Katedry Kosmetologii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 71–80
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83445>

ABSTRACT

The molecular targeted therapy is focused on blocking the activity of specific cytokines and the signalling cascades they activate. In the treatment of psoriasis, this type of therapy is based on treatment with anti-tumor necrosis factor drugs, anti-IL-12/23, anti-IL-17, inhibitors of JAK kinases. Interleukins 12 and 23 interact with the receptors to trigger the JAK/STAT signalling pathway, the end products of which are other cytokines, e.g. tumour necrosis factor, IL-17, interferon γ . These cytokines affect both IL-12/23 shaping their concentration profile, as well as trigger other signalling paths themselves. Gene expression is regulated by DNA methylation, miRNA molecules and histone protein modifications. The miRNA seems to be a promising model of a molecular marker system. Understanding the interrelationships between individual signalling pathways associated with IL-12 and IL-23 and the role of epigenetic mechanisms to regulate their expression is important for the development and implementation of new diagnostic-therapeutic schemes and the further development of personalized medicine.

STRESZCZENIE

Terapia ukierunkowana molekularnie skoncentrowana jest na blokowaniu aktywności określonych cytokin i aktywowanych przez nie kaskad sygnałowych. W łuszczycy opiera się ona na leczeniu wieloma grupami leków (leki anty-TNF, anty-IL-12/23, anty-IL-17, inhibitory kinaz JAK). Interleukiny 12 i 23 poprzez interakcje z receptorami uruchamiają ścieżkę sygnalizacyjną JAK/STAT, której

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Dominika L. Wcisło-Dziadecka
Zakład Kosmetologii
Katedra Kosmetologii
Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej w Sosnowcu
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Kasztanowa 3
41-200 Sosnowiec
tel.: +48 32 25 91 58
e-mail: ddziadecka@sum.edu.pl

końcowymi produktami są inne cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworu, interleukina 17, interferon γ . Cytokiny te wpływają zarówno na interleukiny 12 i 23, kształtując ich profil stężeń, jak i uruchamiają inne ścieżki sygnalizacyjne. Ekspresja genów jest regulowana poprzez metylację DNA, cząsteczki miRNA oraz modyfikacje białek histonowych. MiRNA są obiecującym modelem molekularnego systemu markerowego. Zrozumienie wzajemnych zależności między poszczególnymi ścieżkami sygnałowymi związanymi z interleukinami 12 i 23 oraz rolą epigenetycznych mechanizmów regulacji ich ekspresji jest istotne dla opracowywania i wdrażania nowych schematów diagnostyczno-terapeutycznych oraz dalszego rozwoju medycyny spersonalizowanej.

Key words: signaling pathways, epigenetic, molecular marker, anti-cytokine therapies, inflammatory process.

Słowa kluczowe: ścieżki sygnalizacyjne, epigenetyka, marker molekularny, terapie antycytokinowe, stan zapalny.

INTRODUCTION

An anti-cytokine therapy is a kind of treatment strategy directed towards molecular targets. It becomes increasingly more important thanks to development of molecular biology methods, genetic engineering, and individual approach towards patients as well as their diseases. This type of treatment is associated with blocking an activity of a given cytokine or particular component of a signalling cascade. Consequently, a factor level important in a given disease is lowered down to a level observed under physiological conditions [1].

Psoriasis is an example of a disease in whose treatment drugs inactivating cytokines are used: tumour necrosis factor (TNF), and interleukins (IL) 12, 23, 17 (IL-12, IL-23, IL-17). Thus, there exist the following anti-cytokine drugs: ustekinumab (anti-IL-12/23 (p40)), infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab (anti-TNF), ixekizumab, secukinumab, and brodalumab (anti-IL-17) [2, 3].

Biological drugs constitute a group of biologically active substances such as: peptides and proteins that have been prepared by applying molecular biology and genetic engineering techniques. Currently, several groups of biological drugs are available: recombinant human proteins, fusion proteins, and monoclonal antibodies [4, 5].

Molecular targeted therapies are used in oncology [6, 7], Crohn's disease [8], psoriasis, and autoimmune arthritis [9, 10].

WPROWADZENIE

Terapia antycytokinowa to rodzaj strategii leczenia ukierunkowanego na cele molekularne. Zyskuje ona na znaczeniu ze względu na rozwój metod biologii molekularnej i inżynierii genetycznej, a także indywidualne podejście do pacjenta i jego choroby. Ten rodzaj leczenia wiąże się z blokowaniem działania określonej cytokiny lub określonej składowej kaskady sygnałowej. W konsekwencji poziom czynnika istotnego w danej chorobie obniża się do poziomu obserwowanego w warunkach fizjologicznych [1].

Łuszczyca jest przykładem choroby, w której leczeniu wykorzystuje się leki inaktywujące cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukiny 12, 23, 17 (IL-12, IL-23, IL-17). W związku z tym wyróżnia się leki antycytokinowe, takie jak ustekinumab (anty-IL-12/23 (p40)), infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab (anty-TNF), iksekizumab, sekukinumab, brodalumab (anty-IL-17) [2, 3].

Mianem leków biologicznych określa się grupę substancji biologicznie czynnych, takich jak peptydy, białka, które zostały przygotowane dzięki technikom biologii molekularnej i inżynierii genetycznej. Aktualnie dostępnych jest kilka grup leków biologicznych – rekombinowane białka ludzkie, białka fuzyjne, przeciwciała monoklonalne [4, 5].

Terapię skierowaną na cele molekularne stosuje się m.in. w onkologii [6, 7], chorobie Leśniowskiego-Crohna [8], łuszczycy i autoimmunologicznych zapaleniach stawów [9, 10].

SIGNIFICANCE OF MOLECULAR LESIONS IN PSORIASIS AND DEVISING NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHMS

The course of psoriasis is observed to involve changes in cytokine concentration profiles, including interleukins: IL-12, IL-17, IL-23, IL-6, TNF, transforming growth factor β (TGF- β) [11], and biogenic amines, e.g. histamine [12]. Immunocompetent cells' presence in psoriasis, e.g. fibroblasts, keratinocytes, and vascular endothelial cells [11, 12], make recognition and comprehension of molecular phenomena associated with this disease necessary to diagnose and treat psoriasis successfully.

Given the above, seeking new molecular markers that would allow for determining treatment efficacy and notice the lack of adequate response to the applied therapeutic strategy at an early stage, regardless of the therapy or drug type, is of the essence [4, 5, 13].

The aim of the paper is to analyse regularities between significant factors in psoriasis and signalling pathways activated by them [14–19]. Furthermore, the role of epigenetic mechanism of gene expression regulation by miRNA, which could constitute an independent marker system in diagnostics and assessment of treatment efficacy, will be discussed [16, 19].

Molecular markers are perfectly integrated into the aforementioned idea of individualized treatment and early detection of adequate loss of drug sensitivity, because molecular changes precede phenotypical changes [14, 20, 21].

Our previous works regarded the role of cytokines: TNF [15], IL-12/23 [16], IL-17 [17], TGF- β [14, 18], histaminergic system [19], and the role of miRNA in pathogenesis of inflammatory diseases [16, 19]. Apart from analysing a single signalling pathway, another important matter is seeking mutual dependencies between signalling cascades activated by particular cytokines and recognizing mechanisms of expression regulation of their genes [22]. Searching for mutual connections between cytokines and signalling pathways is significant in psoriasis, where changes in concentration profiles of a wide range of cytokines are observed [11, 12]. In our last work we emphasized the occurrence of expression correlation between IL-12/23 and histamine receptors: *HRH1-4* [23].

A comparison of issues mentioned herein will contribute to improving existing anti-cytokine therapeutic strategies and devising new diagnostic and therapeutic schemes. Such a thorough analysis will allow for recognizing a complex nature of influences, and showing that interference into expression profile of one cytokine and a signalling pathway activated by it by applying a given anti-cytokine drug will result in changing the concentration of other cytokines and the activity of signalling cascades that they activate. It

ZNACZENIE ZMIAN MOLEKULARNYCH W ŁUSZCZYCY I OPRACOWYWANIU NOWYCH ALGORYTMÓW DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNYCH

W przebiegu łuszczycy stwierdza się zmiany profilu stężeń cytokin, m.in. IL-12, IL-17, IL-23, IL-6, TNF, transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) [11], amin biogennych, np. histaminy [12]. Udział w łuszczycy komórek immunokompetentnych oraz np. fibroblastów, keratynocytów, komórek śródbłonna naczyń [11, 12] powoduje, że poznanie i zrozumienie molekularnych zjawisk związanych z tą chorobą stanowi element konieczny do skutecznej diagnostyki i leczenia.

Z tego względu niezwykle istotne jest poszukiwanie nowych molekularnych markerów, które niezależnie od rodzaju terapii i wyboru leku pozwoliłyby określić efektywność leczenia oraz na wczesnym etapie wychwycić brak adekwatnej odpowiedzi na stosowaną strategię terapeutyczną [4, 5, 13].

Celem niniejszej pracy jest analiza zależności między czynnikami odgrywającymi ważną rolę w łuszczycy i aktywowanymi przez nie szlakami sygnałowymi [14–19]. Omówiona zostanie również rola epigenetycznego mechanizmu regulacji ekspresji genów przez cząsteczki miRNA, które mogłyby stanowić samodzielne systemy markerowe w diagnostyce i ocenie skuteczności terapii [16, 19].

Molekularne markery idealnie wkomponowują się we wspomnianą ideę indywidualizacji leczenia i wczesnej detekcji adekwatnej utraty wrażliwości na lek ze względu na to, że zmiany molekularne wyprzedzają zmiany fenotypowe [14, 20, 21].

Poprzednie nasze prace dotyczyły roli cytokin TNF [15], IL-12/23 [16], IL-17 [17], TGF- β [14, 18], układu histaminergicznego [19] oraz roli cząsteczek mikroRNA (miRNA) w patogenezie chorób o podłożu zapalnym [16, 19]. Oprócz analizy pojedynczej ścieżki sygnałowej ważnym zagadnieniem jest poszukiwanie wzajemnych zależności między kaskadami sygnalizacyjnymi aktywowanymi przez poszczególne cytokiny i poznanie mechanizmów regulacji ekspresji ich genów [22]. Poszukiwanie wzajemnych związków pomiędzy cytokinami i szlakami sygnałowymi jest istotne w łuszczycy, gdzie obserwuje się zmiany profilu stężeń szerokiego panelu cytokin [11, 12]. W ostatniej naszej pracy zwróciliśmy uwagę na występowanie współzależności ekspresji między IL-12/23 a receptorami histaminowymi *HRH1-4* [23].

Zagadnienia poruszane w niniejszej pracy przyczynią się do udoskonalenia dotychczasowych antycytokinowych strategii terapeutycznych oraz opracowywania nowych schematów diagnostyczno-terapeutycznych. Taka całościowa analiza pozwoli dostrzec złożony charakter oddziaływań oraz zobrazuje, że ingerencja w profil ekspresji jednej cytokiny i uruchamianego

will translate into better understanding of molecular changes that are at the bottom of psoriasis and occur during treatment of this disease.

In Poland biological treatment is dedicated to patients with moderate or severe psoriasis. Contraindications to commence a biological therapy include: hypersensitivity to a given drug or its components, pregnancy, and lactation. Moreover, immunosuppressive aspect of the treatment should also be taken into account as it translates into a possible occurrence of more frequent exacerbation of concurrent diseases such as liver and bile duct diseases, hepatitis, circulatory insufficiency, HIV infections, collagenoses, or occurrence of infections caused by: *Nocardia* sp., *Pneumocystis carinii*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* sp., *Listeria monocytogenes* [4, 5].

IL-12- AND IL-23-ACTIVATED SIGNALLING PATHWAY

Interleukin 12 (IL-12) is composed of subunits p35 and p40, whereas IL-23 is composed of p19 and p40. Thereby, p40 is a common subunit for both interleukins.

Interleukins are expressed by: monocytes, macrophages, keratinocytes, Langerhans cells, and skin fibroblasts [24–27]. Interleukin-12 biosynthesis may occur in two ways. The first one is associated with participation of Toll-like receptors, and the second one is associated with influence of CD40 ligand and its CD40 receptor, what leads to differentiation of lymphocyte Th₀ population to Th₁ [24].

Tumour necrosis factor (TNF) and interferon γ (IFN- γ) contribute to an increased IL-12 expression, whereas histamine [28], IL-10, IL-11, and IL-13 contribute to inhibition of IL-12 biosynthesis [24]. Interleukin-23 function in shaping an immunological response is associated with its influence through IL-23 receptor onto a differentiated subpopulation of Th₁₇ lymphocytes. Transformation of Th₀ lymphocyte population into Th₁₇ phenotype takes places under the influence of joint IL-6 and TGF- β activity. IL-23 influences only such a differentiated lymphocyte population and contributes to changes in expression profiles of other cytokines, especially IL-17 [29, 30].

A signalling cascade activated directly by an interaction of IL-12 and IL-23 with receptors is JAK/STAT signalling pathway. The first stage of the cascade involves phosphorylation and activation of JAKs, which later phosphorylate STAT proteins. Thanks to that, in the subsequent stage proteins from STAT family are transported from cytoplasm into cell nucleus, where they play a role of transcription factors, while influencing expression patterns of a number of cytokines, mainly IFN- γ , TNF, and IL-17 [16, 24].

przez nią szlaku sygnałowego poprzez zastosowanie danego leku antycytokinowego skutkuje zmianą stężenia innych cytokin i aktywnością uruchamianych przez nie kaskad sygnałowych. Przełoży się to na lepsze zrozumienie zmian molekularnych leżących u podstaw łuszczycy i zachodzących podczas jej leczenia.

W Polsce leczenie biologiczne przeznaczone jest dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których w wyniku terapii konwencjonalnej. Przeciwwskazaniami do rozpoczęcia terapii biologicznej są: nadwrażliwość na daną substancję czynną lub pozostałe składniki leku, ciąża, okres laktacji. Należy również uwzględnić immunosupresyjny aspekt leczenia, co przekłada się na możliwość częstszego występowania zaostrzeń chorób współwystępujących, takich jak choroby wątroby i dróg żółciowych, wirusowe zapalenie wątroby, niewydolność krążenia, zakażenie wirusem HIV, kolagenozy czy zakażenia wywołane przez *Nocardia* sp., *Pneumocystis carinii*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* sp., *Listeria monocytogenes* [4, 5].

ŚCIEŻKA SYGNALIZACYJNA AKTYWOWANA PRZEZ IL-12 I IL-23

Interleukina 12 (IL-12) zbudowana jest z podjednostki p35 oraz p40, a IL-23 z podjednostek p19 i p40. Wspólną dla obu interleukin podjednostką jest p40.

Interleukiny są eksprymowane przez monocyty, makrofagi, keratynocyty, komórki Langerhansa, fibroblasty skóry [24–27]. Biosynteza IL-12 może się odbywać na dwa sposoby. Pierwszy związany jest z udziałem receptorów Toll-podobnych, natomiast drugi – z oddziaływaniem ligandu CD40L z receptorem CD40, co prowadzi do różnicowania populacji limfocytów Th₀ do Th₁ [24].

Czynnik martwicy nowotworu (TNF) oraz interferon γ (IFN- γ) przyczyniają się do wzmożenia ekspresji IL-12, podczas gdy histamina [28], IL-10, IL-11, IL-13 – do zahamowania biosyntezy IL-12 [24]. Funkcja IL-23 w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej wiąże się z jej oddziaływaniem poprzez receptor IL-23R na zróżnicowaną subpopulację limfocytów Th₁₇. Przekształcenie subpopulacji limfocytów Th₀ do fenotypu Th₁₇ zachodzi pod wpływem wspólnego działania IL-6 i TGF- β . Dopiero na tak zróżnicowaną populację limfocytów wpływa IL-23, co powoduje zmiany profilu ekspresji innych cytokin, zwłaszcza IL-17 [29, 30].

Kaskadą sygnalizacyjną bezpośrednio aktywowaną poprzez interakcję IL-12 i IL-23 z receptorami jest ścieżka sygnałowa JAK/STAT. Pierwszy etap kaskady obejmuje fosforylację oraz aktywację kinaz JAK, które następnie fosforylują białka STAT. Dzięki temu w kolejnym etapie następuje transport białek z rodziny STAT z cytoplazmy do jądra komórkowego,

Consequently, a “vicious circle” appears, in which activation of one signalling pathway influences expression profile of other cytokines, intensifies inflammation, and prevents its inhibition [31].

TUMOR NECROSIS FACTOR-ACTIVATED SIGNALLING CASCADES

Tumor necrosis factor (TNF) shows biological activity as a homotrimer when it is in a soluble (sTNF) or transmembrane (tmTNF) form [32]. Especially macrophages, monocytes, T- and B-lymphocytes as well as synoviocytes exhibit an ability to secrete the aforementioned cytokine. Initiation of signalling pathways, in which TNF participates, takes place through TNFR1 and TNFR2.

TNFR1 expression is observed on the surface of all karyocytes; it shows affinity to soluble TNF and transmembrane TNF. TNFR2 is found on the surface of fibroblasts, endothelial cells, monocytes or macrophages; it shows affinity to transmembrane TNF. Apart from transmembrane receptors, TNF interacts with soluble receptors: sTNFR55 and sTNFR75 [32, 33].

Interaction of TNF with TNFR1 results in an activation of caspase pathway, programmed cell death, and the MAP kinase cascade. Then, the reaction of TNF with TNFR2 leads to activating nuclear factor κ B (NF- κ B) signalling cascade [33].

Triggering of a death pathway is associated with activation of caspase-3, -6, and -7 (effector caspases) as well as caspase-8 and -10 (initiator caspases) [34]. Caspases represent cysteine proteases [35]. Dysfunctions of a caspase signalling pathway results in an inhibition or intensified activity of biological processes important for maintaining homeostasis of an organism [34].

Activation of NF- κ B proteins may occur in a classic way (as a result of TNF, IL-1, LPS stimulation) or alternative (through CD40, LT β , BAFF receptor) [36, 37]. Cytoplasm contains a biologically inactive NF- κ B form that is connected to an inhibitor of nuclear factor κ B. Under the influence of stimulating factors, active NF- κ B forms emerge that are subsequently transported into a cell nucleus, where they influence an expression profile of other genes while acting as transcription factors [36].

Moreover, TNF activates JNK (jun N-terminal protein kinase) through TRADD (TNFR-associated death domain) – RIP (receptor-interacting protein) – TRAF2 (TNF-associated factor 2) complex by stimulating a MAP kinase complex [38].

gdzie odgrywają rolę czynników transkrypcyjnych, co wpływa na wzór ekspresji licznych cytokin, głównie IFN- γ , TNF i IL-17 [16, 24].

Konsekwencją jest powstanie błędnego koła, w którym aktywacja jednego szlaku sygnałowego wpływa na profil ekspresji innych cytokin, wzmacniając stan zapalny i uniemożliwiając jego zahamowanie [31].

KASKADY SYGNAŁOWE AKTYWOWANE PRZEZ CZYNNIK MARTWICY NOWOTWORÓW

Czynnik martwicy nowotworów (TNF) cechuje się aktywnością biologiczną jako homotrimer, będąc w formie rozpuszczalnej (*soluble* TNF – sTNF) oraz związanej z błoną komórkową (*transmembrane* TNF – tmTNF) [32]. Przede wszystkim makrofagi, monocyty, limfocyty T i B oraz synoviocyty mają zdolność do sekrecji wspomnianej cytokiny. Inicjacja szlaków sygnałowych, w których uczestniczy TNF, odbywa się poprzez receptory TNFR1 i TNFR2.

Ekspresję TNFR1 obserwuje się na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych i wykazuje on powinowactwo do formy rozpuszczalnej i transbłonowej TNF, podczas gdy TNFR2 występuje na powierzchni fibroblastów, komórek śródbłonna, monocytów oraz makrofagów i ma powinowactwo do postaci transbłonowej TNF. Poza receptorami błonowymi TNF wchodzi w interakcje z rozpuszczalnymi formami receptorów – sTNFR55 i sTNFR75 [32, 33].

Interakcja TNF z TNFR1 skutkuje aktywacją szlaku kaspaz i uruchomieniem programowanej śmierci komórki oraz kaskady kinaz MAP. Z kolei oddziaływanie TNF z TNFR2 prowadzi do aktywacji kaskady sygnalizacyjnej czynnika nuklearnego κ B (*nuclear factor κ B* – NF- κ B) [33].

Uruchomienie szlaku śmierci wiąże się z aktywacją kaspaz 3, 6 i 7 (kaspazy efektorowe) oraz kaspaz 8 i 10 (kaspazy inicjatorowe) [34]. Kaspazy to przedstawiciele proteaz cysteinowych [35]. Zaburzenie szlaku sygnalizacyjnego kaspaz skutkuje zahamowaniem lub wzmożoną aktywnością procesów biologicznych ważnych dla utrzymania homeostazy organizmu [34].

Aktywacja białek NF- κ B może zachodzić klasycznie (w wyniku stymulacji TNF, IL-1, LPS) lub alternatywnie (przez receptor CD40, LT β , BAFF) [36, 37]. W cytoplazmie występuje związana z inhibitorem jądrowego czynnika κ B (I κ B) nieaktywna biologicznie forma NF- κ B. Pod wpływem czynników stymulujących powstają aktywne formy NF- κ B, które są następnie transportowane do jądra komórkowego, gdzie – działając jako czynniki transkrypcyjne – wpływają na profil ekspresji innych genów [36].

INTERLEUKIN 17 AND IL-17-INITIATED SIGNALLING PATHWAYS

So far, six IL-17 isoforms have been recognized and characterized: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (also known as IL-25), and IL-17F; however, IL-17A is described best. It may occur as a homodimer or heterodimer in connection with IL-17F. Cells that show an ability to express IL-17 are Th₁₇ lymphocytes that developed as a result of Th₀ subpopulation differentiation, in which IL-6 and TGF- β participated. Interleukin-23, in turn, influences Th₁₇ lymphocytes, and intensifies secretion of IL-17 [39]. Interleukin-17 contributes to an increase in the level of expression of granulocyte colony-stimulating factor and macrophages, IL-6, and vascular growth factor [40, 41], while falling into the pattern of a "vicious circle" [31].

Interleukin-17 promotes a signalling cascade with NF- κ B and mitogen-activated protein kinases (MAPK). TRAF6 (tumour necrosis factor receptor associated factor 6), which together with E3 ubiquitin ligase activates NF- κ B and MAPK, plays a key role for the aforementioned pathways [40, 42].

A past analysis indicated that IL-12 and IL-23 activity is not limited only to JAK/STAT signalling pathway, but encompasses a significantly wider range of interfluent signalling pathways. Thus, it is important to look into cytokine-activated signalling cascades holistically, including IL-12 and IL-23. However, not only should signalling pathways and connections between them be taken into consideration, but also mechanisms participating in regulation of gene expression of the analysed components should be considered.

EPIGENETIC MECHANISMS OF REGULATING GENE EXPRESSION

Gene expression is regulated at various levels [43], whereas epigenetic regulation of gene expression is becoming more and more significant [44, 45]. It involves: methylations, sequential-specific regulation of expression by miRNA, and post-translational modifications of histones. The first process occurs most often in DNA regions rich in dinucleotide CG (CpG islands) found within promoter sequences of genes [43, 46]. Then, the second mechanism is associated with specific qualities of oligonucleotide (19–23 nt) miRNA sequences that bind with target mRNA [47]. Post-translational modifications of histones, in turn, are associated with e.g. acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination, and sumoylation [48].

Ponadto TNF za pośrednictwem kompleksu TRADD (*TNFR associated death domain*) – RIP (*receptor-interacting protein*) – TRAF2 (*TNF-associated factor 2*) poprzez pobudzenie kompleksu kinaz MAP uczestniczącego w regulacji śmierci komórki aktywuje kinazę JNK (*jun N-terminal protein kinase*) [38].

INTERLEUKINA 17 I INICJOWANE PRZEZ NIĄ ŚCIEŻKI SYGNALIZACYJNE

Dotychczas poznano i scharakteryzowano sześć izoform IL-17: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (znana również jako IL-25) oraz IL-17F, jednak izoforma IL-17A jest najlepiej scharakteryzowana. Może występować jako homodimer lub heterodimer w połączeniu z IL-17F. Komórkami posiadającymi zdolność ekspresji IL-17 są limfocyty Th₁₇, które powstały w wyniku różnicowania subpopulacji Th₀, w czym uczestniczą IL-6 i TGF- β . Z kolei IL-23, oddziałując na limfocyty Th₁₇, nasila sekrecję IL-17 [39]. Interleukina 17 przyczynia się do wzrostu poziomu ekspresji czynnika wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów, IL-6, naczyniowego czynnika wzrostu [40, 41], wpisując się w schemat błędnego koła [31].

Interleukina 17 promuje kaskadę sygnałową z udziałem NF- κ B oraz kinaz aktywowanych mitogenami MAPK. Istotną rolę we wspomnianych szlakach odgrywa czynnik TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor associated factor 6*), który razem z ligazą ubikwityny E3 aktywuje NF- κ B oraz MAPK [40, 42].

Dotychczasowa analiza wskazuje, że aktywność IL-12 i IL-23 nie ogranicza się tylko do ścieżki sygnałowej JAK/STAT, ale obejmuje znacznie szerszy panel wzajemnie przenikających się szlaków sygnalizacyjnych. Z tego względu istotne jest holistyczne rozpatrywanie kaskad sygnałowych aktywowanych przez cytokiny, w tym przez IL-12 i IL-23. Należy jednak brać pod uwagę nie tylko ścieżki sygnalizacyjne i powiązania między nimi, lecz także mechanizmy uczestniczące w regulacji ekspresji genów analizowanych składowych.

EPIGENETYCZNE MECHANIZMY REGULACJI EKSPRESJI GENÓW

Ekspresja genów jest regulowana na różnych poziomach [43], przy czym aktualnie epigenetyczna regulacja ekspresji genów zyskuje na znaczeniu [44, 45]. Zalicza się do niej: metylację, zjawisko sekwencyjnie specyficznej regulacji ekspresji przez cząsteczki miRNA oraz potranslacyjne modyfikacje białek histonowych. Pierwszy proces zachodzi najczęściej w rejonach DNA bogatych w dinukleotydy CG (wyspy CpG), zlokalizowanych w obrębie sekwencji promotorowych genów [43, 46]. Natomiast drugi mechanizm związany jest ze specyficznymi właściwościami

MIRNA – A NEW CLASS OF MOLECULAR MARKERS

MiRNA are used and examined thoroughly as supplemental molecular markers, what emphasizes their role and meaning in routine diagnostics and the process of genetic information flow [49–51].

A feature that advocates the use of miRNA as markers of treatment efficacy and disease diagnostics is their stability, and high resistance to ribonuclease (RNase), pH changes and temperature [52]. Moreover, an analysis of their expression may be assessed on the basis of a basic tool of molecular biology – RT-qPCR or microarrays [16, 19, 53]. MiRNA expression is tissue-specific although an influence on their expression is conditioned by the type of cell, pace of metabolism, pathophysiological changes associated with the disease, and activated or fading out signalling pathways in the cell [54, 55]. Also, an occurrence of correlation between a disease advancement and miRNA expression profile [56] should be taken into account, what constitutes an unquestionable advantage of using these molecular as molecular indicators.

MiRNA are used as markers in diagnostic and therapeutic schemes for psoriasis, including efficacy assessment of anti-cytokine therapy [57–60].

Pivarcsi *et al.* observed a change in expression of 38 miRNA after 12 weeks of etanercept therapy and emphasized a potential use of miRNA as biomarkers of response to treatment [61]. Then, Fujioka *et al.* determined the influence of infliximab onto miRNA expression profile. They concluded that expression of let-7d, let-7e, miR-28-5p, miR-221, and miR-224 undergoes statistically significant changes ($p < 0.05$). Simultaneously, they suggested that let-7d and let-7e would be the best markers of adequate response to treatment involving infliximab [62]. Changes of miRNA expression profile were also observed with adalimumab. Researchers highlighted the possibility for potential introduction of miRNA as molecular markers for treatment efficacy, and the time after which it would be reasonable to examine their concentrations [63]. Finally, miR-320a-c and miR-9, which is credited with a key role in differentiating T-lymphocytes to Th₁₇ phenotype, are promising molecules that could be used as markers of response to treatment involving anti-IL-12/23 and anti-IL-17 [64].

CONCLUSIONS

Introducing modern treatment methods that are “tailor-made” and molecular targeted requires simultaneous development and introduction of new molecular markers into routine diagnostics. The complexity of reactions between particular signalling pathways and role of epigenetic mechanisms in regulation of

miRNAs (19–23 nt) sequences miRNA – binding to target mRNA [47]. Posttranslational modifications of histone proteins have a complex of e.g. acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination, sumoylation [48].

MIRNA JAKO NOWA KLASA MARKERÓW MOLEKULARNYCH

Cząsteczki miRNA wykorzystuje się i intensywnie bada jako uzupełniające markery molekularne, co podkreśla ich rolę i znaczenie w rutynowej diagnostyce oraz procesie przepływu informacji genetycznej [49–51].

Cechą przemawiającą za możliwością wykorzystania miRNA jako markerów skuteczności leczenia i w diagnostyce chorób jest ich stabilność, wysoka odporność na działanie rybonukleaz (RNaz), zmian pH i temperatury [52]. Ponadto analiza ich ekspresji może być oceniona za pomocą podstawowych narzędzi biologii molekularnej, takich jak reakcja RTqPCR czy technika mikromacierzy [16, 19, 53]. Ekspresja miRNA jest tkankowo specyficzna, choć wpływa na nią również rodzaj komórki, tempo jej metabolizmu, zmiany patofizjologiczne związane z chorobą, a także aktywowane lub wyciszane szlaki sygnalizacyjne w komórce [54, 55]. Należy pamiętać także o występowaniu zależności między zaawansowaniem choroby a profilem ekspresji miRNA [56], co stanowi niewątpliwą zaletę wykorzystania tych cząsteczek jako indykatorów molekularnych.

MiRNA są wykorzystywane jako markery w schematach diagnostyczno-terapeutycznych łuszczycy, m.in. do oceny skuteczności terapii antycytokinowych [57–60].

Pivarcsi i wsp. zaobserwowali zmianę ekspresji 38 miRNA po 12 tygodniach terapii etanerceptem, co wskazuje na potencjalne użycie cząsteczek miRNA jako biomarkerów odpowiedzi na leczenie [61]. Fujioka i wsp. określali wpływ infliksymabu na profil ekspresji miRNA. Stwierdzili, że ekspresja cząsteczek let-7d, let-7e, miR-28-5p, miR-221 i miR-224 zmieniła się istotnie statystycznie ($p < 0.05$). Sugerują oni jednocześnie, że spośród wymienionych cząsteczek let-7d i let-7e byłyby najlepszymi markerami adekwatnej odpowiedzi na leczenie infliksymabem [62]. Zmiany profilu ekspresji cząsteczek miRNA zaobserwowano także pod wpływem adalimumabu. Badacze zwracają uwagę nie tylko na możliwość wprowadzenia miRNA jako markerów molekularnych skuteczności leczenia, lecz także na czas, po którym zasadne byłoby badanie zmian ich stężeń [63]. Obiecującymi cząsteczkami, które mogłyby zostać wykorzystane jako markery odpowiedzi na leczenia anty-IL-12/23 oraz anty-IL-17, są cząsteczki miR-320a-c i miR-9, którym przypisuje się ważną rolę w różnicowaniu limfocytów T do fenotypu Th₁₇ [64].

gene expression should be taken into account. It appears that an analysis of changes in gene transcriptional activity of genes and miRNA constitutes a promising diagnostic and therapeutic tool in pro-inflammatory diseases, including psoriasis.

A better recognition and comprehension of reactions at the molecular level are a key to developing new therapeutic strategies and it will allow for a more thorough analysis of phenotype lesions observed in patients prior, during, and after the treatment termination or change, with regard to molecular changes conditioning lesions at the phenotype level.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia opartych na modelu „terapii szytej na miarę”, ukierunkowanej molekularnie wymaga jednoczesnego opracowywania i wprowadzania do rutynowej diagnostyki nowych markerów molekularnych. Należy pamiętać o złożoności oddziaływań między poszczególnymi szlakami sygnalizacyjnymi oraz uwzględnić rolę mechanizmów epigenetycznych w regulacji ekspresji genów. Wydaje się, że analiza zmian aktywności transkrypcyjnej genów oraz miRNA stanowi obiecujące narzędzie diagnostyczno-terapeutyczne chorób prozapalnych, w tym łuszczycy.

Lepsze poznanie i zrozumienie oddziaływań na poziomie molekularnym jest kluczem do opracowania nowych strategii terapeutycznych oraz pozwoli na bardziej wnikliwą analizę zmian fenotypowych obserwowanych u pacjentów przed leczeniem, w jego trakcie oraz po zakończeniu lub po zmianie sposobu leczenia z uwzględnieniem zmian molekularnych warunkujących zmiany na poziomie fenotypu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Drutskaya M.S., Efimov G.A., Kruglov A.A., Nedospasov S.A.: Can we design a better anti-cytokine therapy? *J Leuk Biol* 2007, 102, 783-790.
2. Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak M., Wcisło-Brzezińska L., Mazurek U.: Anti-cytokine therapy for psoriasis – not only TNF blockers. Overview of reports on the effectiveness of therapy with IL12/IL23 and T and B lymphocyte inhibitors. *Post Hig Med Dosw* 2016, 70, 1198-1205.
3. Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak-Nylec M., Brzezińska-Wcisło L., Bębenek A.K., Kaźmierczak A.: Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ter* 2017, 30, doi: 10.1111/dth.12555.
4. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., et al.: Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część druga: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej. *Dermatol Rev* 2014, 101, 455-472.
5. Reich A., Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., et al.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Dermatol Rev* 2018, 105, 329-357.
6. Zagulski M.: Medycyna spersonalizowana. *Menedżer Zdrowia* 2010, 11, 1-4.
7. Aarnoutse R., de Vos-Geelen J.M., Penders J., Boerma E.G., Warmerdam F.A., Goorts B., et al.: Study protocol on the role of intestinal microbiota in colorectal cancer treatment: a pathway to personalized medicine 2.0. *Int J Colorectal Dis* 2017, 32, 1077-1084.
8. Furfaro F., Gilardi D., Allocca M., Cicerone C., Correale C., Fiorino G., et al.: IL-23 Blockade for Crohn's disease: next generation of anti-cytokine therapy. *Exp Rev Clin Immunol* 2017, 13, 457-467.
9. Caldarola G., De Simone C., Morreta G., Poscia A., Peris K.: Role of personalized medication training in improving efficacy and adherence to a topical therapy in psoriatic patients. *J Dermatol Treat* 2017, 28, 722-725.
10. Conrad C., Gilliet M.: Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018, 54, 102-113.
11. Litvinov I.V., Bizet A.A., Binamer Y., Jones D.A., Sasseville D., Philip A.: CD109 release from the cell surface in human keratinocytes regulates TGF-beta receptor expression, TGF-beta signalling and STAT3 activation: relevance to psoriasis. *Exp Dermatol* 2011, 20, 627-632.
12. Shahid M., Tripathi T., Sobia F., Moin S., Siddiqui M., Khan R.A.: Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic review. *Open Immunol J* 2009, 2, 9-41.
13. Bruno R., Ali G., Fontanini G.: Molecular markers and new diagnostic methods to differentiate malignant from benign mesothelial pleural proliferations: a literature review. *J Thorac Dis* 2018, 10, S342-S352.

14. Michalska-Bańkowska A., Wcisło-Dziadecka D., Grabarek B., Brzezińska-Wcisło L., Mazurek U., Salwowska N., et al.: Variances in the mRNA expression profile of TGFbeta1-3 isoforms and its TGFBR1-III receptors during treatment of psoriatic patients with cyclosporin A. *Adv Dermatol Allergol* 2018, 35, 502-509.
15. Grabarek B., Bednarczyk M., Mazurek U.: The characterization of tumor necrosis factor alpha (TNF), its role in cancerogenesis and cardiovascular system diseases and possibilities of using this cytokine as a molecular marker. *Acta Univ Lodz Folia Biol Oecol* 2017, 13, 1-8.
16. Grabarek B., Wcisło-Dziadecka D., Gola J., Kruszniewska-Rajs C., Brzezinska-Wcislo L., Zmarzły N., et al.: Changes in the expression profile of Jak/Stat signaling pathway genes and miRNAs regulating their expression under the adalimumab therapy. *Curr Pharm Biotechnol* 2018, 19, 556-565.
17. Kaźmierczak A., Grabarek B., Zmarzły N., Bednarczyk M., Wcisło-Dziadecka D.: Interleukin 17 (IL-17) as a target of molecularly directed therapy in psoriasis. [In:] *Badania i rozwój młodych naukowców w Polsce. Nauki medyczne i nauki o zdrowiu*. J. Nyckowiak, J. Leśny (eds.), Młodzi Naukowcy, Poznań 2017, Part V, 25-30.
18. Michalska-Bańkowska A., Wcisło-Dziadecka D., Grabarek B., Mazurek U., Brzezińska-Wcisło L., Salwowska N., et al.: Quantitative analysis of transforming growth factor beta isoforms mRNA TGF-beta1-3 in the patients with psoriasis. *Post N Med* 2018, 31, 29-32.
19. Wcisło-Dziadecka D., Grabarek B., Zmarzły N., Skubis A., Sikora B., Kruszniewska-Rajs C., et al.: Influence of adalimumab on the expression profile of genes associated with histaminergic system in the skin fibroblasts in vitro. *BioMed Res Int* 2018, 2018, 1582173. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1582173>.
20. Oplawski M., Michalski M., Witek A., Bogdan M., Zmarzły N., Jęda-Golonka A., et al.: Identification of a gene expression profile associated with the regulation of angiogenesis in endometrial cancer. *Mol Med Rep* 2017, 16, 2547-2555.
21. Le Tourneau C., Kamal M., Tsimberidou A.M., Bedard P., Pierron G., Callens C., et al.: Treatment algorithms based on tumor molecular profiling: the essence of precision medicine trials. *J Natl Cancer Inst* 2015, 108, djv362.
22. Roumen R.M., Hendriks T., van der Ven-Jongekrijg J., Nieuwenhuijzen G.A., Sauerwein R.W., van der Meer J.W., et al.: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 1999, 218, 769-776.
23. Grabarek B., Zmarzły N., Wojdas E., Bednarczyk M., Strzałka-Mrozik B., Juszczak K., et al.: Zależność między profilem ekspresji IL 12/23 a receptorami histaminowymi (HRH1-4) w przebiegu zakażenia *Borrelia* sp. [In:] *Stawonogi na początku nowego wieku. Arthropods at the beginning of the new century*. A. Buczek, C. Blaszcak (eds.), Koliber, Lublin, 2018, 105-112.
24. Watford W.T., Moriguci M., Morinobu A., O'Shea J.J.: The biology of IL-12: coordinating and adaptive immune responses. *Cytokine Growth F R* 2003, 14, 361-368.
25. Tang C., Chen S., Qian H., Huang W.: Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology* 2012, 135, 112-124.
26. Hackett T., Shaheen F., Zhou S., Wright J.L., Chung A.: Fibroblast signal transducer and activator of transcription 4 drives cigarette smoke-induced airway fibrosis. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2014, 51, 830-839.
27. Vancheri C., Mastruzzo C., Tomaselli V., Sortino M.A., D'Amico L., Bellistri G., et al.: Normal human lung fibroblasts differently modulate interleukin-10 and interleukin-12 production by monocytes: implications for an altered immune response in pulmonary chronic inflammation. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2001, 25, 592-599.
28. Elenkov I.J., Webster E., Papanicolaou D.A., Fleisher T.A., Chrousos G.P., Wilder R.L.: Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol* 1998, 161, 2586-2593.
29. Floss D.M., Schroder J., Franke M., Scheller J.: Insights into IL-23 biology: from structure to function. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015, 26, 569-578.
30. Duvalet E., Semerano L., Assier E.: Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011, 43, 503-511.
31. Netea M.G., Balkwill F., Dinarello C.A.: A guiding map for inflammation. *Nat Immunol* 2017, 18, 826-831.
32. Eder P., Łykowska-Szuber L., Stawczyk-Eder K., Krela-Kaźmierczak I., Linke K.: Blockers of tumour necrosis factor: mechanisms of action. *Gastroenterology Rev* 2011, 6, 290-298.
33. Brenner D., Blaster H., Mak T.W.: Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol* 2015, 15, 362-374.
34. McIlwain D.R., Berger T., Mark T.W.: Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013, 5, a008656.
35. Li J., Yuan J.: Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene* 2008, 27, 6194-6206.
36. Skórka K., Giannopoulos K.: Budowa i funkcje jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF-κB) oraz jego znaczenie w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematol Pol* 2012, 43, 54-62.
37. Szołtysek K., Janus P., Wiślak P.: Komórkowa ścieżka sygnałowa zależna od czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB i jej współzależności ze szlakami p53 i HSF1. *Post Biol Komórki* 2011, 38, 159-175.
38. Lubecka-Macura A., Kohut M.: Nadrodzina TNF - mechanizmy działania, funkcje biologiczne i możliwości terapeutyczne. *Prz Gastroenterol* 2010, 5, 303-309.
39. Ibrahim S., Girault A., Ohresser M., Lereclus E., Paintaud G., Lecomte T., et al.: Monoclonal antibodies targeting the IL-17/IL-17RA axis: an opportunity to improve the efficiency of anti-VEGF therapy in fighting metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectan Can* 2018, 17, e109-e113.
40. Amatya N., Garg A.V., Gaffen S.L.: IL-17 signaling: the yin and the yang. *Trends Immunol* 2017, 38, 310-322.
41. Abuhilal M., Walsh S., Shear N.: The role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis and update on IL-17 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2017, 20, 509-516.
42. Boutet M.A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C.: Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci* 2018, 19, 530.
43. Zmarzły N., Wojdas E., Skubis A., Sikora B., Mazurek U.: DNA methylation: gene expression regulation. *Acta Univ Lodz Folia Biol Oecol* 2016, 12, 1-10.

44. Kolarz B., Majdan M.: Epigenetic determinants in rheumatoid arthritis: the influence of DNA methylation and histone modifications. *Post Hig Med Dosw* 2017, 71, 1070-1079.
45. Oppermann U.: Why is epigenetics important in understanding the pathogenesis of inflammatory musculoskeletal diseases? *Arthritis Res Ther* 2013, 15, 209.
46. Paluszczak J., Baer-Dubowska W.: Zjawiska epigenetyczne w patogenezie nowotworów. Nowe możliwości profilaktyki i terapii? *Post Bioch* 2005, 51, 244-250.
47. Józwiak P., Lipińska A.: RNA interference as a potential tool for diagnosis and therapy of some human diseases. *Post Hig Med Dosw* 2010, 64, 504-512.
48. Kolarz B., Majdan M.: Epigenetic determinants in rheumatoid arthritis: the influence of DNA methylation and histone modifications. *Post Hig Med Dosw* 2017, 71, 1070-1079.
49. Zhang L., Yang M., Mayer T., Johnstone B., Les C., Frisch N., et al.: Use of microRNA biomarkers to distinguish enchondroma from low-grade chondrosarcoma. *Connect Tissue Res* 2017, 58, 155-161.
50. Cheng W.T., Rosario R., Muthukuruppan A., Wilson M.K., Payne K., Fong P.C., et al.: MicroRNA profiling of ovarian granulosa cell tumours reveals novel diagnostic and prognostic markers. *Clin Epigenetics* 2017, 9, 72.
51. Keshavarzi M., Sorayayi S., Jafar Rezaei M., Mohammadi M., Ghaderi A., Rostamzadeh A., et al.: MicroRNAs-based imaging techniques in cancer diagnosis and therapy. *J Cell Biochem* 2017, 118, 4121-4128.
52. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L., et al.: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105, 10513-10518.
53. Hessam S., Sand M., Skrygan M., Gambichler T., Bechara F.G.: Expression of miRNA-155, miRNA-223, miRNA-31, miRNA-21, miRNA-125b, and miRNA-146a in the inflammatory pathway of hidradenitis suppurativa. *Inflammation* 2017, 40, 464-472.
54. Recchioni R., Marcheselli F., Olivieri F., Ricci S., Procopio A.D., Antonicelli R.: Conventional and novel diagnostic biomarkers of acute myocardial infarction: a promising role for circulating microRNAs. *Biomarkers* 2013, 18, 547-558.
55. Fic P., Kowalczyk K., Grabarska A., Stepulak A.: Mikro-RNA – nowe szanse diagnostyczne w chorobie niedokrwiennej i zawale serca. *Post Hig Med Dosw* 2014, 68, 410-418.
56. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J., et al.: The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010, 56, 1733-1741.
57. Liu Q., Wu D.H., Han L., Deng J.W., Zhou L., He R., et al.: Roles of microRNAs in psoriasis: immunological functions and potential biomarkers. *Exp Dermatol* 2017, 26, 359-367.
58. Rostami Mogaddam M., Safavi Ardabili N., Shafaei Y., Maleki N., Jafari N., Jafari A.: Overexpression of Drosha, DiGeorge syndrome critical region gene 8 (DGCR8), and Dicer mRNAs in the pathogenesis of psoriasis. *J Cosmet Dermatol* 2017, 16, e48-e53.
59. Sonkoly E.: The expanding microRNA world in psoriasis. *Exp Dermatol* 2017, 26, 375-376.
60. García-Rodríguez S., Arias-Santiago S., Blasco-Morente G., Orgaz-Molina J., Rosal-Vela A., Navarro P., et al.: Increased expression of microRNA-155 in peripheral blood mononuclear cells from psoriasis patients is related to disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 312-322.
61. Pivarsci A., Meisgen F., Xu N., Stähle M., Sonkoly E.: Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor-therapy. *Br J Dermatol* 2013, 169, 563-570.
62. Fujioka S., Nakamichi I., Esaki M., Asano K., Matsumoto T., Kitazono T.: Serum microRNA levels in patients with Crohn's disease during induction therapy by infliximab. *J Gastroenterol Hepatol* 2014, 29, 1207-1214.
63. Raaby L., Langkilde A., Kjellerup R.B., Vinter H., Khatib S.H., Hjuler K.F., et al.: Changes in mRNA expression precede changes in microRNA expression in lesional psoriatic skin during treatment with adalimumab. *Br J Dermatol* 2015, 173, 436-447.
64. Majd M., Hosseini A., Ghaedi K., Kiani-Esfahani A., Tanhaei S., Shiralian-Esfahani H., et al.: MiR-9-5p and miR-106a-5p dysregulated in CD4+ T-cells of multiple sclerosis patients and targeted essential factors of T helper17/regulatory T-cells differentiation. *Iran J Basic Med Sci* 2018, 21, 277-283.

Received: 15.07.2018

Accepted: 19.10.2018

Otrzymano: 15.07.2018 r.

Zaakceptowano: 19.10.2018 r.

How to cite this article

Grabarek B.O., Wcisło-Dziadecka D.L., Mazurek U.: Signaling pathways associated with interleukins 12 and 23 and epigenetic mechanism of sequential-specific regulation of expression of related genes by miRNAs as molecular markers for assessing the potential of anti-cytokine therapies. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 71-80. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83445>.