



- © Fatih Mehmet Keni,  
 © Sevim Karakaş Çelik\*,  
 © Nilgün Solak\*\*,  
 © Güneş Çakmak Genç\*\*\*,  
 © Ahmet Dursun\*\*\*

## TLR2 ve TLR4 Gen Polimorfizmlerinin Psoriasis ile İlişkisi

### Relationship Between TLR2 and TLR4 Gene Polymorphisms with Psoriasis

#### Öz

**Amaç:** Psoriasis; sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen, kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Psoriasisin etiopatogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da en çok desteklenen mekanizma, herhangi bir etkenle tetiklenen inflamasyondur. Son yıllarda tanımlanan toll benzeri reseptör (TLR) ailesinin oldukça geniş çeşitlilikteki patojenlere karşı konakçı bağışıklığında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda, bu hasta grubunda bazı TLR gen polimorfizmlerinin, psoriasis ile olan muhtemel ilişkilerinin ortaya konmasını amaçladık.

**Yöntemler:** Psoriasis tanısı almış 100 hasta ile otoimmün veya inflamatuvar hastalığı olmadığı bilinen 173 hasta içeren sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş olup TLR2 geni Arg677Trp, Arg753Gln, -196-174 del ve TLR4 geni Asp299Gly, Thr399Ile polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi yöntemi ile belirlenmiş, hasta ve kontrol grubu sözü edilen gen polimorfizmleri açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışma ile psoriasisın, TLR2 Arg753Gln polimorfizminde GA genotipi ve A aleli ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkide olduğu saptanmıştır. Ayrıca -196-174 del gen polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, ins/del genotipine sahip olmanın koruyucu etki yaptığı belirlenmiştir.

**Sonuç:** TLR2 genindeki varyant alellerin, psoriasisın moleküler etiopatogenezinde önemli rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Alel, psoriasis, polimorfizm, PCR-RFLP, TLR2, TLR4

#### Abstract

**Objective:** Psoriasis is a common, chronic and recurrent disease which can affect skin and also joints. Although the etiopathogenesis of psoriasis has not precisely determined, the most supported mechanism is inflammation triggered by any factor. Toll like receptors (TLRs) family described in recent years is known to play a critical role in host immunity against a wide variety of pathogens. In our study, we aimed to reveal possible relationships of some TLR gene polymorphisms with psoriasis in this patient group.

**Methods:** A hundred patients who diagnosed with psoriasis and 173 healthy controls were included in the study which known to be without inflammatory disease, TLR2 gene Arg677Trp, Arg753Gln, -196-174 del and TLR4 gene Asp299Gly, Thr399Ile polymorphisms were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method, patient and control groups were compared in terms of gene polymorphisms mentioned.

**Results:** In this study, it was determined psoriasis has a statistically significant relationship with GA genotype and A allele in TLR2 Arg753Gln polymorphism. Furthermore, when the patient and control groups were compared for -196-174 del gene polymorphism, it was determined that ins/del genotype had a protective effect.

**Conclusion:** We think that variant alleles in the TLR2 gene may play an important role in the molecular etiopathogenesis of psoriasis.

**Keywords:** Allel, psoriasis, polymorphism, PCR-RFLP, TLR2, TLR4

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

\*\*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

\*\*\*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Güneş Çakmak Genç,  
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
Tel.: +90 372 261 32 21  
E-posta: gunes.cak@hotmail.com  
ORCID ID:  
orcid.org/0000-0001-7222-0377  
Geliş Tarihi/Submitted: 29.09.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 29.10.2017

## Giriş

Psoriasis, genel popülasyonda %1-3 oranında gözlenen kronik seyirli ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedif-beyaz skuamlarla karakterizedir (1). Yaşam kalitesini sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesi, ömür boyu tedavi gerektirmesi ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (2,3). Histopatolojide temel olarak hücresel inflamasyon, epidermal proliferasyon ve vasküler değişiklikler gözlenmektedir (4).

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar psoriasisın, sitokin ve sitokin reseptörleri, antijen sunumu, hücre sinyalleme ve transkripsiyonel düzenlenme gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan çoklu risk varyantlarını içeren karmaşık bir genetik bozukluk olduğunu ortaya koymuştur. Genetik yakınlığı olan kişilerde enfeksiyon, travma, stres, alkol, sigara ve ilaçlar gibi çeşitli tetikleyici faktörlerin de etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. Hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, T hücre aracılı otoimmün ya da otoinflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (5,6).

Deri dokusu vücudun korunmasında fiziksel bir bariyer sağlamanın yanı sıra, patojenlerin tespitinde önemli immünolojik role sahiptir. Toll benzeri reseptörler (TLR) çeşitli patojenik mikroorganizmalara karşı konak savunma mekanizmalarında yer alan kalıp tanıma reseptörleri grubudur. Bu reseptörler mikroorganizma bileşenlerini tespit ederek ve çeşitli doğal ve adaptif bağışıklık tepkileri düzenleyen farklı gen programlarını aktive ederek kutanöz bağışıklık yanıtında anahtar rol oynarlar. Patojenle ilişkili moleküler modellerle TLR'lerin uyarılması, hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve anti-mikrobiyal genlerin ve inflamatuvar sitokinlerin indüksiyonuna yol açar. TLR'lerin atopik dermatit, akne vulgaris, sarkoidozis, vitiligo, Lyme hastalığı, lepra, psoriasis, sifiliz ve pyojenik bakteriyel enfeksiyonlar gibi pek çok dermatolojik hastalıkta rol alabileceği öne sürülmüştür. TLR'ler bakteri veya virüs gibi ekzojen moleküller dışında ısı-şok proteinleri, apoptotik hücreler, artmış oksidatif stres gibi endojen moleküllerin bileşenlerini de tanımaktadırlar. Bu endojen uyarıların etkisiyle başlattıkları bağışıklık yanıt sonucunda otoinflamatuvar veya otoimmün yollar tetiklenir (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla TLR'nin psoriatik lezyonlardan eksprese edildiği ortaya konmuştur. Ayrıca TLR'lerin etkinliklerinin, patojenler ile reseptörler arasındaki etkileşim bölgelerindeki genetik polimorfizmlerden etkilendiği düşünülmektedir. TLR reseptörlerinde gözlenen polimorfizmlerin patojene bağlanma spesifikliğini veya afinitesini değiştirerek, reseptörün tanıma fonksiyonlarını bozabileceği öne sürülmüştür (4,8). *TLR2* gen polimorfizmlerinin vitiligo, atopik dermatit; *TLR4* gen polimorfizmlerinin ise psoriatik artrit, Crohn, ülseratif kolit gibi otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,9).

Biz de daha önceki araştırmalardan yola çıkarak *TLR2* ve *TLR4* gen polimorfizmlerinin psoriasis ile muhtemel ilişkisini ortaya koymak amacıyla, psoriasis hastalarında *TLR2* Arg677Trp, Arg753Gln, -196-174 del ve *TLR4* Asp299Gly, Thr399Ile gen polimorfizmlerini araştırdık.

## Yöntemler

Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'nde tanısı konulmuş 100 psoriasis hastası ile yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer özelliklere sahip otoimmün veya inflamatuvar hastalığı olmadığı bilinen 173 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Tüm hastalardan ve sağlıklı kontrollerden bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurul Komitesi (no: 2012-32-06/03) tarafından onaylanmıştır.

## DNA İzolasyonu ve Genotip Analizi

Hasta ve kontrollerden 2 cc periferik kan alınıp üretici firmanın prosedürlerine göre E.Z.N.A® Blood DNA izolasyon kiti kullanılarak yaklaşık 40-60 ng/µL konsantrasyonda 200 µL DNA elde edildi. *TLR2* (Arg753Gln, Arg677Trp) ve *TLR4* (Asp299Gly, Thr399Ile) polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı restriksiyon parça uzunluk polimorfizm yöntemi kullanılarak; *TLR2*'nin -196-174 del polimorfizmi ise alel spesifik PCR yöntemi kullanılarak genotiplendi. Her bir polimorfizm için kullanılan primer dizileri, restriksiyon enzimleri ve sıcaklıklar Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1. Her polimorfizm için primer dizileri, restriksiyon enzim ve sıcaklıkları**

SNP	SNP referans numarası	İleri primer Geri primer	Restriksiyon enzimi	Kesim sıcaklığı (°C)
<i>TLR2</i> del -196 to-174		5'-CACGGAGGCAGCGAGAAA-3' 5'-CTGGGCCCGTGCAAAGAAG-3'	-	-
<i>TLR2</i> Arg753Gln <i>TLR2</i> Arg677Trp	rs5743708 rs121917864	5'-GCCTACTGGGTGGAGAACCT-3' 5'-GCCTACTGGGTGGAGAACCT-3'	<i>Aci I</i>	37 °C
<i>TLR4</i> Asp299Gly	rs4986790	5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3' 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTCCCAC-3'	<i>Nco I</i>	37 °C
<i>TLR4</i> Thr399Ile	rs4986791	5'-GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTGGGAGAA-3' 5'-CCTGAAGACTGGAGAGTGAGTTAAATGCT-3'	<i>Hinf I</i>	37 °C

TLR: Toll benzeri reseptör, SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for Windows 12.0 programına aktarılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı ve analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirilerek  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Polimorfizmler için alel sıklığı ve genotip frekansı hem hasta grubu hem de kontrol grubu için hesaplandı.

## Bulgular

Yaşları 20-80 arasında değişen (ortalama yaş  $39,50 \pm 13,41$ ) 44'ü erkek (%44) ve 56'sı kadın (%56) toplam 100 psoriasis hastası ve kontrol grubu olarak ise yaşları 15-80 arasında (ortalama yaş  $38,0 \pm 13,97$ ) değişen, 78'i erkek (%45,1) ve 95'i kadın (%54,9); toplam 173 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı ( $p = 0,862$ ) ve ortalama yaş ( $p = 0,166$ ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasis hastalarındaki ve kontrol grubundaki *TLR2* Arg677Trp, Arg753Gln, -196-174 del polimorfizmi genotip dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. *TLR2* Arg753Gln gen polimorfizmi incelendiğinde genotip dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi [ $p < 0,001$ ; rölatif risk (OR)=6,80; güven aralığı (CI)=1,26-48,46; Tablo 2]. Alel dağılımları açısından incelendiğinde de gruplar arasında dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ; OR=15,9; CI=3,5-101,2; Tablo 3). GA genotipinin hastalık riskini 6,8 kat ( $p < 0,001$ ), A alelinin

ise 15,9 kat ( $p < 0,01$ ) artırdığı belirlendi. *TLR2* Arg677Trp gen polimorfizmi incelendiğinde genotip dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p = 0,366$ ; OR=N/A; CI=N/A; Tablo 2). *TLR2*-196-174 del gen polimorfizmi incelendiğinde, genotip dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,001$ ; OR=0,36; CI=0,18-0,71; Tablo 2). Kontrol grubunda ins/del genotipi sıklığının hasta grubuna oranla yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). *TLR4* Asp299Gly ve *TLR4* Thr399Ile gen polimorfizmleri hem genotip hem de alel dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2 ve 3).

## Tartışma

Psoriasis etiyopatogenezi günümüzde hala aydınlatılamamıştır. Psoriatik keratinositlerdeki *TLR2* ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (9). Başka bir çalışmada psoriatik artrit hastalarının dendritik hücrelerindeki *TLR2* ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığı ortaya konmuştur (10). Garcia-Rodriguez ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada psoriasisli hastalarda *TLR2* ve *TLR4* gen ekspresyonlarının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda *TLR* gen varyasyonlarının psoriasisle ilişkisini ortaya koymak amacıyla, ülkemizdeki psoriasis hastalarında *TLR2* Arg677Trp, Arg753Gln, -196-174 del ve *TLR4* Asp299Gly, Thr399Ile gen polimorfizmlerini araştırdık.

Çalışmamız sonucunda, *TLR2* Arg753Gln gen polimorfizmi için GA genotipi ve A aleli frekansının psoriasisli hastalarda

**Tablo 2. *TLR2* ve *TLR4* gen polimorfizmlerinin psoriasis hasta ve kontrol grubundaki genotip frekansları**

Genotip	Kontrol (%)	Hasta (%)	$\chi^2$ p değeri	OR (%95 CI)
<b><i>TLR2</i> Arg677Trp</b>				
CC	173 (%100,0)	99 (%99)	0,366	Referans
CT	0 (%0)	1 (%1)		N/A
TT	0 (%0)	0 (%0)		N/A
<b><i>TLR2</i> Arg753Gln</b>				
GG	171 (%98,8)	88 (%88,0)	<0,001*	Referans
GA	2 (%1,2)	7 (%7,0)		6,80 (1,26-48,46)
AA	0 (%0)	5 (%5,0)		N/A
<b><i>TLR2</i> -196-174 del</b>				
ins/ins	114 (%65,9)	80 (%80,0)	<0,001*	Referans
ins/del	56 (%32,4)	14 (%14,0)		0,36 (0,18-0,71)
del/del	3 (%1,7)	6 (%6,0)		2,85 (0,61-14,88)
<b><i>TLR4</i> Asp299Gly</b>				
AA	162 (%93,6)	92 (%92,0)	0,113	Referans
AG	10 (%5,8)	4 (%4,0)		0,70 (0,18-2,53)
GG	1 (%0,6)	4 (%4,0)		7,04 (0,7-67,9)
<b><i>TLR4</i> Thr399Ile</b>				
CC	170 (%98,3)	97 (%97,0)	0,360	Referans
CT	3 (%1,7)	2 (%2,0)		1,17 (0,13-8,76)
TT	0 (%0)	1 (%1,0)		N/A

TLR: Toll benzeri reseptör, OR: Rölatif risk, CI: Güven aralığı, \*İstatistiksel anlamlı

kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve GA genotipinin hastalık riskini 6,8 kat, A alelinin ise 15,9 kat artırdığı belirlendi. Sistemik inflamatuvar hastalıklarla *TLR2* gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup; ailesel akdeniz ateşi, akut romatizmal ateş ve Akut Respiratuvar Distres sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda A alel sıklığının çalışılan hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla görüldüğü bildirilmiştir (12-14). Karaca ve ark. (7) tarafından vitiligo ile *TLR2* Arg753Gln gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, kontrol grubuna oranla vitiligo hastalarında GA genotip frekansının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve GA genotipinin hastalık riskini 5,7 kat artırdığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde atopik dermatit ile *TLR2* Arg753Gln polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu gösteren Salpietro ve ark. (15) da GA genotipinin atopik dermatit riskini 2,9 kat artırdığını göstermişlerdir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda *TLR2* Arg753Gln polimorfizminin sitokin ekspresyonu üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Niebuhr ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada A alelinin interlökin (IL)-6 ve IL-12 seviyelerinin artması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Psoriasis lezyonlarında gözlenen klasik patogeneze de bu sitokinlerin fazla salınımları ile oluşan inflamasyon ve keratinosit hiperproliferasyonu mevcuttur (17,18). Shi ve ark. (19) yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında *TLR2* rs3804099 polimorfizmini psoriasisle yakınlıkla ilişkili bulmuşlardır. Tüm bu sonuçlar *TLR2* Arg753Gln polimorfizminin psoriasis hastalığının immünopatolojik mekanizmalarında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Arg753Gln polimorfizmi hücre sinyal yolları aracılığıyla dendritik hücrelerde keratinosit hiperproliferasyonuna ve sitokin ekspresyonunda artışa yol açarak psoriasisle yakınlığı artırmaktadır.

*TLR2* geni -196-174 del polimorfizmi için ins/del genotip frekansının kontrol grubunda hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ve ins/del genotipinin psoriasis için koruyucu etki yaptığı belirlendi. *TLR2* geni -196-174 del polimorfizmi ile ilgili olarak yayınlanmış az sayıda çalışmadan Noguchi ve ark.'ninki (20) del alelinin azalmış transkripsiyonel aktivite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. *TLR2* geni -196-174 del polimorfizminin inflamatuvar süreçteki rolü tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde ins/del genotipinin sitokin salınım dengesini koruyarak inflamasyonu azalttığı, bunun sonucunda da psoriasis riskinde azalma sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda; *TLR4* Asp299Gly ve Thr399Ile gen polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; sarkoidoz, multiple skleroz, periodontit ve tip 2 diyabet hastaları ile yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızla benzer şekilde, *TLR4* gen polimorfizimleri ile hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (21-24). Karaca ve ark.'nın (7) vitiligo hastaları ile yaptığı çalışmada *TLR4* Thr399Ile gen polimorfizmi için anlamlı farklılık saptanamazken; Asp299Gly gen polimorfizmi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Traks ve ark.'nın (25) yine vitiligo hastalarında TLR polimorfizmini araştırdıkları çalışmada *TLR4* polimorfizimleri ile vitiligo arasında direkt bir ilişki saptanamazken; tek bir polimorfizm için klinik alt gruplardan birinde anlamlı bulunmuştur. Diğer yandan *TLR4* Asp299Gly polimorfizminin romatoid artrit ve ülseratif kolit oluşmasını engellediğini ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur (26,27). *TLR4* gen polimorfizminin otoinflamatuvar hastalıklara yakınlıkla ilişkisi konusunda literatürde farklı sonuçlar mevcut olup, otoinflamasyon-*TLR4* ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır.

**Tablo 3. *TLR2* ve *TLR4* gen polimorfizmlerinin psoriasis hasta ve kontrol grubundaki alel sıklıkları**

Alel	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	$\chi^2$ p Değeri	OR (%95 CI)
<b><i>TLR2</i> 677</b>				
C	346 (%100)	99 (%99,5)	0,366	Referans
T	0 (%0)	1 (%0,5)		N/A
<b><i>TLR2</i> 753</b>				
G	344 (%99,4)	183 (%91,5)	<0,01	Referans
A	2 (%0,6)	17 (%8,5)		15,9 (3,5-101,2)
<b><i>TLR2</i>-196-174del</b>				
ins	284 (%82,1)	174 (%87)	0,132	Referans
del	62 (%17,9)	26 (%13)		0,68 (0,40-1,15)
<b><i>TLR4</i> 299</b>				
A	334 (%96,5)	188 (%94)	0,241	Referans
G	12 (%3,5)	12 (%6)		1,78 (0,73-4,32)
<b><i>TLR4</i> 399</b>				
C	343 (%99,1)	196 (%98)	0,266	Referans
T	3 (%0,9)	4 (%2)		2,33 (0,44-13,25)

OR: Rölatif risk, CI: Güven aralığı, TLR: Toll benzeri reseptör



Güney Çin'de psoriasis hastalarında çalışmamızda da yer alan *TLR2* ve *TLR4* gen polimorfizmlerini ve Japonya'da astım hastalarında *TLR4* Asp299Gly polimorfizmi içeren çalışmalara bakıldığında katılımcıların hiçbirinde bu polimorfizmlerin saptanmadığı dikkati çekmektedir (19,20). *TLR* gen polimorfizmlerinin dağılımında gözlenen bu farklar muhtemelen etnisite ile açıklanabilir.

Tüm bunlara ek olarak Romaní ve ark. (28) psoriasis hastalarında tedaviye yanıtın *TLR* gen polimorfizmleri ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma yapmışlar ve gelecekte psoriasis tedavisinin hastaların klinik özelliklerinden çok genetik profile dayanacağını ileri sürmüşlerdir.

## Sonuç

*TLR2* genindeki Arg753Gln polimorfizmi için artmış A alel frekansının, GA genotip sıklığının ve -196-174 del polimorfizmi için ise azalmış ins/del genotip sıklığının psoriasisin moleküler etiopatogenezinde rol oynadığını ve bu polimorfizmler sonucunda inflamatuvar sitokin seviyelerindeki artışın psoriasis zemin hazırlayan mekanizmalar arasında olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdan elde edilen verilerin doğrulanabilmesi ve tedaviye uyarlanabilmesi için aynı polimorfizmlerin gerek Türk popülasyonunda, gerekse farklı popülasyonlardaki psoriasis hastalarında araştırılarak verilerimizin daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir. Böylece *TLR* gen polimorfizmlerinin psoriasis patogenezindeki rolü aydınlatılarak yeni tedavi modellerinin de geliştirilmesi sağlanabilir.

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

## Etik

**Etik Onay Kurulu:** Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurul Komitesi (no: 2012-32-06/03) tarafından onaylanmıştır.

**Hasta Onayı:** Tüm hastalardan ve sağlıklı kontrollerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.S., Konsept: F.M.K., S.K.Ç., Dizayn: F.M.K., Veri Toplama veya İşleme: F.M.K., N.S., Analiz veya Yorumlama: S.K.Ç., A.D., Literatür Arama: F.M.K., G.Ç.G., Yazan: G.Ç.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (no: 2012-20-00-07)

## Kaynaklar

- Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. Br J Dermatol 2006;155:729-36.
- Gürer MA, Adışen Esra. Psoriasis, Introduction, General Information, Epidemiology. TURKDERM 2008;42:15-7.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol 2007;25:535-46.
- Miller LS. Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol 2008;24:71-87.
- Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, et al. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. Curr Opin Immunol 2017;49:1-8.
- Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. Br J Dermatol 2004;151:3-15.
- Karaca N, Ozturk G, Gerceker BT, et al. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Turkish vitiligo patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:e85-90.
- Smirnova I, Poltorak A, Chan EK, et al. Phylogenetic variation and polymorphism at the toll-like receptor 4 locus (TLR4). Genome Biology 2000;1:RESEARCH002.
- Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, et al. Normal keratinocytes express toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2003;148:670-9.
- Candia L, Marquez J, Hernandez C, et al. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? J Rheumatol 2007;34:374-9.
- Garcia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandres-Lopez R, et al. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:242-50.
- Ozen S, Berdeli A, Türel B, et al. Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. J Rheumatol 2006;33:2498-500.
- Berdeli A, Celik HA, Ozyürek R, et al. TLR-2 gene Arg753Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children. J Mol Med 2005;83: 535-41.
- Xiang M, Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury. Mol Med 2010;16:69-82.
- Salpietro C, Rigoli L, Miraglia Del, et al. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24(Suppl 4):33-40.
- Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, et al. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. Allergy 2008;63:728-34.
- Bos JD, Rie MA, Teunissen MBM, et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol 2005;152:1098-107.
- Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. Clin Dermatol 2005;23:491-502.
- Shi G, Wang T, Li S, et al. TLR2 and TLR4 polymorphisms in Southern Chinese Psoriasis Vulgaris patients. J Dermatol Sci 2016;83:145-7.
- Noguchi E, Nishimura F, Fukai H, et al. An association study of asthma and total serum immunoglobulin E levels for Toll-like receptor polymorphisms in a Japanese population. Clin Exp Allergy 2004;34:177-83.
- Urcelay E, Blanco-Kelly F, de Las Heras V, et al. TLR4 haplotypes in multiple sclerosis: a case-control study in the Spanish population. J Neuroimmunol 2007;192:215-8.
- Berdeli A, Emingil G, Han Saygan B, et al. TLR2 Arg753Gly, TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile gene polymorphisms are not associated with chronic periodontitis in a Turkish population. J Clin Periodontol 2007;34:551-7.
- Schürmann M, Kwiatkowski R, Albrecht M, et al. Study of Toll-like receptor gene loci in sarcoidosis. Clin Exp Immunol 2008;152:423-31.
- Kolz M, Baumert J, Müller M, et al. Association between variations in the TLR4 gene and incident type 2 diabetes is modified by the ratio of total cholesterol to HDL-cholesterol. BMC Medical Genetics 2008;9:9.
- Traks T, Keermann M, Karelson M, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor genes are associated with vitiligo. Frontiers Genetics 2015;6:278.
- Shen X, Shi R, Zhang H, et al. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. Digestion 2010;81:69-77.
- Achyut BR, Ghoshal UC, Moorchung N, et al. Association of Toll-like receptor-4 (Asp299Gly and Thr399Ile) gene polymorphisms with gastritis and precancerous lesions. Hum Immunol 2007;68:901-7.
- Romaní J, Julià M, Lozano F, et al. Toll-like receptor 9 promoter polymorphism as a predictive factor of narrow-band UVB phototherapy response in patients with psoriasis. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2015;31:98-103.