

Original Article / 원저

# 네트워크 약리학을 활용한 심상성 건선에 대한 茵陳蒿의 잠재적 작용 기전 탐색 연구

김준동<sup>1</sup> · 서광일<sup>1</sup> · 김병현<sup>1</sup> · 이한림<sup>2</sup> · 김규석<sup>3</sup> · 김윤범<sup>3\*</sup>  
경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실(<sup>1</sup>수련의, <sup>2</sup>대학원생, <sup>3</sup>교수)

## A Network Pharmacology-based Study to Explore the Potential Mechanism of *Artemisia capillaris* Thunb. for Psoriasis Vulgaris

Jundong Kim · Hanlim Lee · Gwang-Yeel Seo · Byunghyun Kim · Kyu-Seok Kim · Yoon-Bum Kim

Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine,  
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

### Abstract

**Objectives** : The purpose of this study is to investigate the potential mechanism of *Artemisia capillaris* Thunb. for psoriasis vulgaris.

**Methods** : We conducted the network pharmacological analysis. It contains the process that search the compounds of the herb, the target proteins of the compounds, related genes of psoriasis vulgaris and the pathway/terms of the common protein lists between psoriasis vulgaris and *Artemisia capillaris* Thunb..

**Results** : 13 compounds and 30 protein targets of *Artemisia Capillaris* Herba were searched. And 997 psoriasis-related genes were searched. The common proteins were 11, and the core genes were 3: AKT1, CASP3, MAPK8. The related pathway/terms of 11 proteins were analyzed.  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway(60%), nitric oxide(NO) biosynthetic process(20%) were resulted. Also, 19 proteins of *Artemisia Capillaris* Herba were analyzed, and sterol homeostasis(78.95%), sterol biosynthetic process(15.79%), Type 2 diabetes mellitus(5.26%) were resulted.

**Conclusion** : The *Artemisia Capillaris* Herba can potentially act through the  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway and nitric oxide(NO) biosynthetic process for psoriasis. Also, the metabolism of sterol biosynthesis and homeostasis can be involved in a roundabout way for psoriasis.

**Key words** : Psoriasis; *Artemisia Capillaris* Herba; Network pharmacology.

## I. 서 론

건선은 대표적인 만성 염증성 피부 질환이며, 전 세계적으로 6천만 명 이상의 성인과 어린이에서 발생하여 큰 개인적, 사회적 부담을 야기하는 것으로 보고되고 있다. 특히 피부뿐만 아니라 관절염, 심혈관대사질환, 심리사회적 웰빙(well-being) 등의 주요한 건강 상태에도 연관되는 질환으로 알려져 그 병태생리에 대한 연구와 논의가 꾸준히 이루어지고 있다<sup>1)</sup>. 건선의 병태생리는 '환경적, 유전적 자극에 의해 촉발되는 면역계의 불균형'으로 요약할 수 있으며, 특히 IL(interleukin)-12, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$  등의 다양한 사이토카인이 관여하여 이들을 표적으로 하는 다양한 약물들이 개발되고 있는 실정이다<sup>2)</sup>. 그러나 건선 질환 자체의 복잡성에 말미암아 이러한 환원주의적인 치료 접근에는 한계가 있다. 따라서 보다 다층적인 수준의 치료 접근이 필요하다.

茵陳蒿(*Artemisia capillaris* Herba)는 국화과에 속한 사철쭉(*Artemisia capillaris* Thunb.)과 비쭉(*Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.)의 전초이다<sup>3)</sup>. 과거 문헌상에서는 발열, 황달, 배뇨곤란 등의 증상에 사용되었으며, 최근에는 건선을 포함한 다양한 염증성 피부 질환에 대해서도 연구되고 있다<sup>4)</sup>. 이외에도 간 기능 장애부터 바이러스성 간염, 간경변, 간암 등의 다양한 간 질환에 대하여 포괄적으로 연구되었으며, 대사증후군, 당뇨, *H. pylori* 등의 감염성 질환에 있어서도 다양한 보고가 이루어졌다<sup>5)</sup>. 이에茵陳蒿가 건선의 특정한 단일 면역 매개체에 작용할 가능성과 함께, 전신적으로 다양한 타겟을 경유하여 다층적인 수준에서의 약리 효과를 가질 것으로 기대할 수 있다.

이에 본 연구에서는 네트워크 약리학의 방법론을 활용하였다. 네트워크 약리학은 한약 특유의 '다성분-다중타겟'의 작용 특성을 분석하기에 유용한 도구로,

'herb-compounds-targets-pathways'를 구성하는 일련의 과정을 포함한다<sup>6)</sup>. 위 과정을 통해茵陳蒿의 건선에 대한 잠재적인 특정 작용 기전을 도출하여 유의미한 결과를 얻었으며, 이에 보고하는 바이다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1.茵陳蒿의 유효성분 확인

茵陳蒿의 유효성분을 확인하기 위하여, The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology database and analysis platform(TCMSP)를 활용하였다. 검색을 위한 기원 식물로는 중국과 한국에서 공통으로 활용하는 사철쭉(*Artemisia capillaris*)을 선정하였으며, 검색하여 도출된 유효성분에 대하여 경구생체이용률(oral bioavailability, OB)은 30% 이상을 기준으로, 약물 유사도(drug-likeness, DL)는 0.18 이상을 기준으로 하여 OBDL 스크리닝을 진행하였다. 이는 TCMSP 에서 권장하는 OBDL 스크리닝 기준에 해당한다<sup>7)</sup>.

### 2. 유효성분의 타겟 단백질 검색

유효성분의 타겟 단백질을 확인하기 위하여, STITCH database version 5.0을 활용하였다. 위에서 도출한 유효성분을 입력하고, 검색 조건상 organism은 *Homo sapiens*로, confidence score 은 0.7 이상 (high confidence)으로 제한하여 검색하였다. 다수의 네트워크 약리학 연구에서는 0.4 이상의 confidence score를 기준으로 하나, 본 연구에서는 보다 명확한 상호작용이 밝혀진 타겟을 추출하고자 0.7을 기준으로 하였다<sup>8)</sup>.

### 3. 심상성 건선 연관 유전자 검색

심상성 건선 질환에 연관되는 것으로 밝혀진 유전자를 검색하기 위한 목적으로, GeneCard database

Corresponding author : Yoon-Bum Kim, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Korea. (Tel : 02-958-9177, E-mail : kyb0517@khu.ac.kr)

•Received 2022/7/1 •Revised 2022/7/19 •Accepted 2022/7/26

version 5.9를 활용하였다.

#### 4. PPI network 구성 및 위상학적 분석 (topologic analysis)

위 검색 과정을 통해 추출한 심상성 건선 연관 유전자와 茵陳蒿 타겟 단백질을 활용하여 벤다이어그램을 작성하였다. 이를 통해 확인한 두 부위의 공통 유전자를 활용하여 단백질-단백질 상호작용 네트워크 (protein-protein interaction network, PPI network)를 구성하였다. PPI network 구성을 목적으로 cytoscape software(version 3.8.2.)를 활용하였으며, STRING plugin을 통하여 시각화하였다. Confidence score cutoff는 0.7로 설정하여 높은 수준의 상호작용을 가진 경우에만 엣지로 연결하도록 설정하였다.

이렇게 구성한 네트워크에 대하여 위상학적 분석을 시행하였으며, 핵심 단백질을 추출하기 위하여 CytoNCA plugin을 활용하였다. 이를 통해 각 단백질의 네트워크 내 degree, betweenness, closeness를 확인하였으며, 위 세 지표가 모두 평균값을 넘는 단백질을 핵심 단백질로 선정하였다.

#### 5. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) Pathway 및 Gene Ontology(GO) terms 분석

심상성 건선과 茵陳蒿의 공통 단백질로 확인된 단백질 리스트를 대상으로, Pathway/term 분석을 수행하였으며 Cytoscape의 ClueGO application(version 2.5.8.)을 활용하였다. ClueGO application은 단백질 리스트와 연관되는 KEGG pathway와 GO term을 검색하여 제공할 뿐만 아니라, 기능적으로 유사한 Pathway들을 함께 분류하여 시각화한다<sup>9)</sup>. 이러한 기능을 활용하여, 茵陳蒿와 심상성 건선에 공통되는 단백질의 잠재적 Pathway/term을 확인하였다. 또한 한의 학은 인체에 대한 유기체적인 접근을 특징으로 한다.

따라서 심상성 건선과 직접적인 관련이 없는 茵陳蒿의 타겟 단백질들이 어떠한 Pathway/Term에 관여할 수 있는지 또한 확인하였다.

전반적인 연구의 개요는 Fig. 1. 에서 확인할 수 있다.

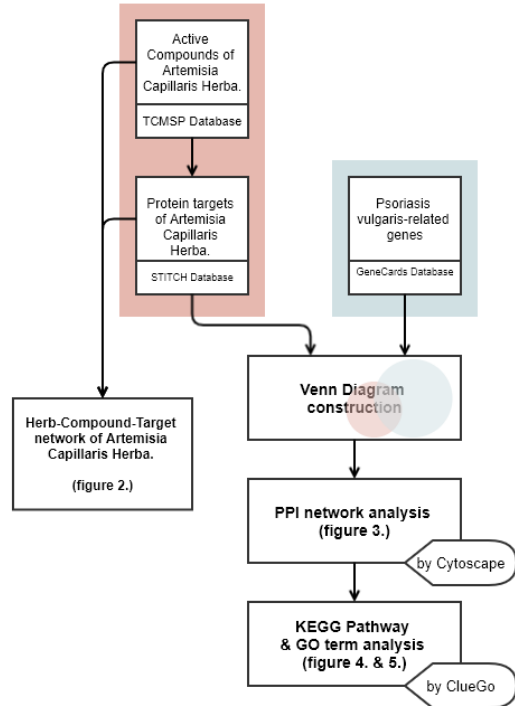


Fig. 1. Flowchart of the Study

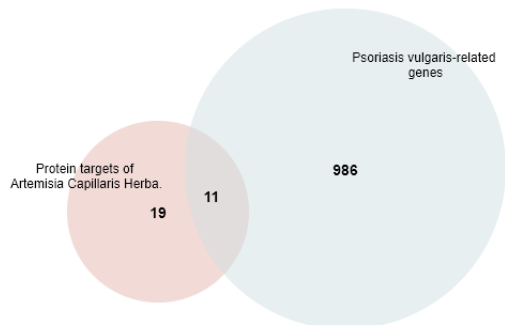


Fig. 2. Venn-diagram of Target Proteins of *Artemisia capillaris* and Related Genes of Psoriasis Vulgaris



process(20%), cellular response to cadmium ion(6.67%), response to food(6.67%), AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications (6.67%)의 순으로 분류되었다(Fig. 5. B).

Table. 1. Result of Topologic Analysis of 11 Proteins

	Degree	Betweenness	Closeness
^CASP3	3*	12*	0.16129*
^AKT1	3*	8*	0.15873*
CYP1A2	2*	0	0.111111
CYP1B1	2*	0	0.111111
CYP1A1	2*	0	0.111111
^MAPK8	2*	8*	0.15625*
SREBF1	2*	0	0.15625*
DUSP1	1	0	0.147059*
NOS2	1	0	0.149254*
APOE	0	0	0.090909
ICAM1	0	0	0.090909
Average	1.636364	2.545455	0.131271

^ means the core genes. \* means the values which over the average value.

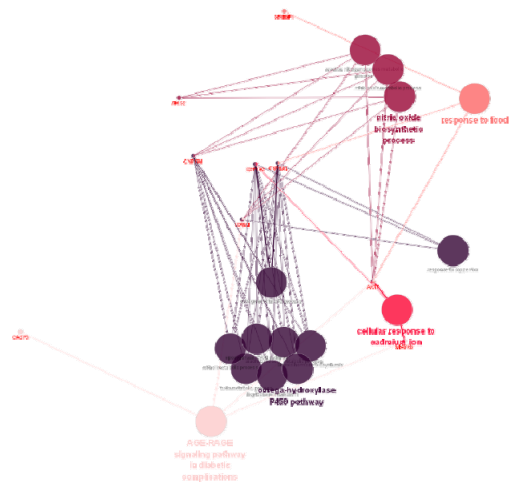
茵陳蒿는 심상성 건선의 직접적인 병리에 관여할 수도 있지만, 전신적인 대사 경로를 통해서 간접적으로 작용할 가능성 또한 있다. 따라서, 茵陳蒿의 총 30개의 타겟 단백질을 중에서, 심상성 건선과 공통되는 11개의 단백질을 제외한 19개의 단백질은 어떠한 Pathway/term과 연관성을 가지는지 확인하여 시각화하였다(Fig. 6. A). 총 19개의 연관된 Pathway/term이 분석되었으며, 기능적 분류에 따르면 sterol homeostasis (78.95%), sterol biosynthetic process(15.79%), Type 2 diabetes mellitus(5.26%) 순으로 도출되었다(Fig. 6. B).

#### IV. 고찰

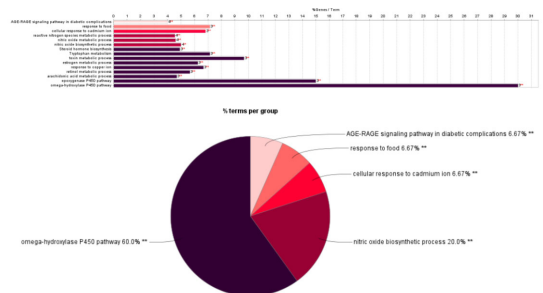
건선은 그 병태생리가 복잡한 질환이며, 한약 또한

다성분-다중타겟의 특성을 가진다. 따라서 본 연구에서는 네트워크 방법론을 활용하여 茵陳蒿의 심상성 건선에 대한 잠재적인 타겟과 Pathway/term을 확인하고자 하였다.

먼저 茵陳蒿의 유효성분을 검색하였으며, 그 중 2개 이상의 타겟을 가지는 유효성분을 추출하였다: genkwanim, quercetin, isorhamnetin,  $\beta$ -sitosterol. 네 개의 유효 성분 모두 공통적으로 항염 효과가 보고되었다. 특히, Quercetin은 건선 마우스모델에서 TRAF3의 상향 조절을 통하여 NF- $\kappa$ B pathway에 관여하였으며, 결과적으로 PASI(Psoriasis area and severity index) 점수의

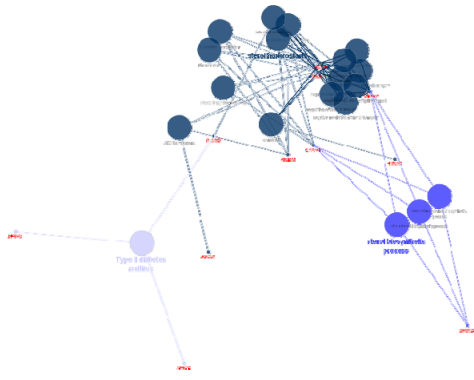


A. Network of the KEGG Pathway/GO Term Analysis

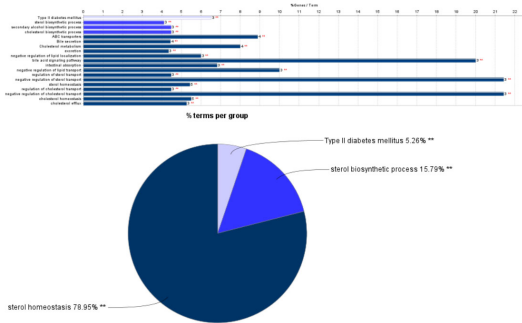


B. Percentages of Genes per Group and Terms per Group

Fig. 5. The Analysis of KEGG Pathways and GO Terms of 11 Protein Targets



A. Network of the KEGG Pathway/GO Term Analysis



B. Percentages of Genes per Group and Terms per Group  
 Fig. 6. The Analysis of KEGG Pathways and GO Terms of 19 Protein Targets

유의한 개선과 함께 혈청 내 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 수 준을 저하시켰다<sup>10</sup>.  $\beta$ -sitosterol은 섬유아세포에서 히알루론산(hyaluronic acid) 합성효소의 발현 및 생합 성을 증가시키며, 각질세포 내의 피부 장벽 기능성 단 백(aquaporin 3, loricrin, filaggrin, involucrin)의 발현을 증가시키는 것으로 피부 내 수분 보유에 기여함 이 보고되어, 건선의 임상증상 개선과 상호작용을 가질 가능성이 있다<sup>11</sup>.

이어서 茵陳蒿와 심상성 건선의 공통 단백질(유전자) 을 확인한 결과 총 11개의 단백질이 추출되었으며, 이 들 중 핵심 단백질(core gene)은 AKT1, CASP3, MAPK8의 세 가지로 분석되었다. 특히, AKT1는 PI3K/AKT/FOXO signaling pathway에 관여하는 단 백질로, 자가포식과 연관되어 건선에서 각질세포의 과

증식을 유발하는 것으로 알려져있다<sup>12,13</sup>. CASP3는 세 포 자멸(apoptosis)에서 주요한 역할을 하는 단백질이 며, 건선 환자에서 CASP3의 발현이 강할수록 PASI 점 수가 유의하게 높아지는 양의 상관관계가 있음이 확인 되었다<sup>4</sup>. MAPK8(Mitogen-activated protein kinase 8) 은 c-Jun N-terminal protein kinase 1(JNK1)을 전 사하는 유전자 중 하나로, 염증, 항미생물 작용, 면역신 호의 전달 등에 전반적으로 관여하여, 피부에서는 특히 건선 및 진균(*C. albicans*) 방어와 연관되는 것으로 보 고되고 있다<sup>15</sup>.

위에서 추출한 11개의 단백질에 대하여 추가 분석을 시행하였다. 위 단백질 리스트가 연관성을 가지는 Pathway/term을 추출하여 기능적으로 분류한 결과,  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway(60%), nitric oxide(NO) biosynthetic process(20%)가 상위 순위를 차지하였 다.  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway는 피부장벽기능에 필수적인 지질인 아실세라마이드(Acylceramide)의 대 사 과정에 참여한다<sup>6</sup>. 특히, 아실세라마이드는 각질세 포에서 라멜라를 양방향에서 고정시킴으로써 피부장벽 의 라멜라 구조를 안정화시키는데 중요한 역할을 하는 지질이며, 건선에서는 세라마이드의 합성 수준과 임상 적 중증도 사이의 음의 상관관계가 밝혀진 바 있다<sup>17,18</sup>. 이에 최근 아실세라마이드의 외부공급을 위한 다양한 보습제, 국소 제제에 대한 임상연구가 이루어지는 추세 이다. 따라서 茵陳蒿가  $\omega$ -hydroxylation 대사 작용에 관여함으로써 피부장벽기능을 회복시키는 것에 일조할 가능성이 있으며, 결과적으로 심상성 건선의 증상 개선 에 도움을 줄 것으로 보여 이에 대한 확증 연구가 필요 하다.

또한 NO는 건선의 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>. 특히, 최근의 연구에서는 건선 환자의 병변 부위에서 NO 수준이 비병변 피부에 비해 더욱 높음이 다수 보고되고 있는데, 이는 NO가 각질세 포의 분화 및 성장에 신호 분자로서의 역할과 호중구의 myeloperoxidase(MPO) 분비에 따른 연쇄적인 염증 반응을 매개하는 역할에 의한 것으로 보인다<sup>20</sup>. 그러나

이와는 대조적으로, 혈액 내 유리 NO 수준의 감소에 따라 건선의 증중도가 심해지는 것으로 보고한 연구 또한 존재한다<sup>21)</sup>. 이는 혈액 내 NO 수준의 감소가 피부 모세혈관의 혈관운동성 악화, 피부 혈관 공급 악화, 저산소환경의 유발, 산화 스트레스의 악화, 면역 불균형, 피부 감염에의 취약성 등을 유발하는 것에 일조할 수 있으며, 이러한 환경이 건선 병변을 더욱 악화시키는 것으로 보인다. 따라서, 茵陳蒿가 심상성 건선 환자의 NO biosynthetic process에 관여할 잠재성이 있으나, 병변 부위 또는 혈액 내의 NO에 대한 조절 방향성(상향 혹은 하향)에 대한 추가적인 확증 연구가 수행될 필요가 있다.

건선은, 피부에 국한되는 질환이라기보다는, 전신의 만성적인 염증과 관련되는 다기관 질환으로 이해할 수 있다<sup>22)</sup>. 따라서 茵陳蒿가 심상성 건선에 직접적인 치료 효과를 보이는 것 외에도, 전신적인 대사 반응을 조절함으로써 발생하는 유기체적인 치료 효과를 탐색할 필요가 있다. 이에 본 연구에서는 茵陳蒿의 타겟 단백질에 해당하지만, 심상성 건선과는 연관성이 없는 것으로 도출된 19개의 단백질을 다시 한 번 분석하였다. 상위 Pathway/term으로는 sterol homeostasis(78.95%), sterol biosynthetic process(15.79%), Type 2 diabetes mellitus(5.26%)의 세 가지 경로가 도출되었다. 이는 茵陳蒿가 스테롤(sterol)의 대사 과정을 조절할 가능성이 있음을 시사한다. 스테롤은 콜레스테롤(cholesterol), 옥시스테롤(oxysterol), 중간 대사과정의 스테롤(intermediate sterol)을 포괄하는 용어이며, 특히 콜레스테롤 대사와 건선 질환 사이의 연관성은 활발히 연구되고 있는 분야이다<sup>23)</sup>. 특히, IL-17A에 의해서 자극받은 각질세포는 PI3K/AKT/mTOR signaling pathway를 통해 자가포식이 억제되면서 각질세포 과증식이 발생하는 것으로 밝혀져 있으며, 이러한 병리적 변화의 개시에는 콜레스테롤 수준의 증가가 동반되는 것으로 보고되었다<sup>24)</sup>. 뿐만 아니라, 대표적인 건선 치료제인 acitretin의 사용에 있어서, 콜레스테롤 유출 능력(cholesterol efflux capacity)의 개선이 치료 효과 증

대에 도움이 된다는 보고가 있으며, acitretin 사용의 가장 주요한 부작용이 고콜레스테롤 혈증이기도 하다<sup>25)</sup>. 따라서, 앞으로 茵陳蒿의 cholesterol 대사에 대한 작용 방향성을 확증하는 연구뿐만 아니라, cholesterol 대사 과정을 경유하여 발생하는 건선의 개시 또는 악화 기전, 건선 치료 부작용 발생의 예방, 양방 치료 약물과의 상승 효과(synergistic effect) 등에 대해서도 많은 방향에서 연구될 필요성이 있다.

본 연구는 임상에서 건선에 자주 사용되는 茵陳蒿가 어떠한 잠재적인 기전을 통해서 작용할 수 있을지 예측하였으며, 이에 따른 향후의 연구 방향성을 제시한 것에 그 의미가 있다. 그러나 본 연구는 *in silico* study로, 그 연구 내용을 확증할 수 없다는 본질적인 한계점이 있다. 뿐만 아니라 다양한 데이터베이스에 걸쳐 검색과정이 이루어지면서 중간에 생략되거나 비약된 검색 대상이 있을 수 있다. 또한 한의약 임상에서는 단일 본초로 질환을 치료하는 경우가 드물며 대부분 처방 단위로 접근한다. 따라서 단일 약재만을 분석한 본 연구를 임상에 적용하는 것에는 한계가 있을 것으로 보인다. 따라서, 향후의 실험연구, 임상연구를 포함하는 다양한 연구가 이루어질 필요가 있다. 특히,  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway 조절을 통한 피부 장벽기능의 회복 및 각질세포간지질의 합성 수준 변화, NO biosynthetic process를 통한 병변부위와 혈청에서의 NO 수준 조절 및 치유 효과, sterol 대사 조절을 통한 고콜레스테롤혈증의 조절과 연속되는 건선 병변의 개선 가능성에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

## V. 결 론

茵陳蒿의 심상성 건선에 대한 약리 작용은  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway, nitric oxide(NO) biosynthetic process를 경유하여 발생할 수 있다.  $\omega$ -hydroxylase P450 pathway는 피부장벽기능의 핵심 지질인 아실세라미이드의 생합성에 관여하며, nitric oxide(NO) biosynthetic process는 각질세포의 분화,

성장, 병변부위 염증 반응에 참여하는 NO 생성에 관여하는 것으로 보인다.

뿐만 아니라,茵陳蒿는 sterol homeostasis, sterol biosynthetic process에도 관여할 가능성이 있다. 이는茵陳蒿가 건선과 콜레스테롤 대사의 상호작용을 경유하여 약리적 효과를 간접적으로 발생시킬 수 있음을 시사한다.

따라서 본 연구에서 확인한 잠재적 약리 효과에 대하여, 향후 확증적인 연구가 이루어질 필요가 있다.

## ORCID

Jundong Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-3919-1508>)

Hanlim Lee

(<https://orcid.org/0000-0002-6391-4315>)

Gwang-Yeel Seo

(<https://orcid.org/0000-0002-5235-6194>)

Byunghyun Kim

(<https://orcid.org/0000-0003-1958-415X>)

Kyu-Seok Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-3802-8717>)

Yoon-Bum Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-1254-7797>)

## References

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
2. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018; 102(5S):6-12.
3. Lee JY, Seo BI, Roh SS. Improving effect of Artemisiae Capillaris Herba extract in reflux esophagitis rats. *Korea J Herbol*. 2016; 31(6):37-44.
4. Lee SY, Nam S, Kim S, Koo JS, Hong IK, Kim H, et al. Therapeutic Efficacies of Artemisia capillaris Extract Cream Formulation in Imiquimod-Induced Psoriasis Models. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;3610494:1-8.
5. Hsueh TP, Lin WL, Dalley JW, Tsai TH. The Pharmacological Effects and Pharmacokinetics of Active Compounds of Artemisia capillaris. *Biomedicines*. 2021;9(10):1412.
6. Luo TT, Lu Y, Yan SK, Xiao X, Rong XL, Guo J. Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chin J Integr Med*. 2020;26(1):72-80.
7. Ruan X, Du P, Zhao K, Huang J, Xia H, Dai D, et al. Mechanism of Dayuanyin in the treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking. *Chin Med*. 2020;15:1-17.
8. Lee AY, Lee J, Chun JM. Prediction of potential targets efficacy derived from ginger active ingredients using network pharmacology. *Korean Herb Med Informatics*. 2020;8(2):255-66.
9. Zhao J, Mo C, Shi W, Meng LF, Ai J. Network Pharmacology Combined with Bioinformatics to Investigate the Mechanisms and Molecular Targets of Astragalus Radix-Panax notoginseng Herb Pair on Treating Diabetic Nephropathy. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2021;9980981:1-19.
10. Chen H, Lu C, Liu H, Wang M, Zhao H, Yan



- Y, et al. Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- $\kappa$ B pathway. *Int Immunopharmacol.* 2017;48:110-7.
11. Yu H, Shen X, Liu D, Hong M, Lu Y. The protective effects of  $\beta$ -sitosterol and vermicularin from *Thamnia vermicularis* (Sw.) Ach. against skin aging in vitro. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(4):1-11.
  12. Zhang M, Zhang X. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(2):83-91.
  13. Yue L, Ailin W, Jinwei Z, Leng L, Jianan W, Li L, et al. PSORI-CM02 ameliorates psoriasis in vivo and in vitro by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Phytomedicine.* 2019;64(153054):1-11.
  14. Bebars SMM, Al-Sharaky DR, Gaber MA, Afify DR. Immunohistochemical Expression of Caspase-3 in Psoriasis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):1-5.
  15. Le A, Azouz A, Thomas S, Istaces N, Nguyen M, Goriely S. JNK1 Signaling Downstream of the EGFR Pathway Contributes to Aldara®-Induced Skin Inflammation. *Front Immunol.* 2021;11(604785):1-14.
  16. Ohno Y. Elucidation of the Synthetic Mechanism of Acylceramide, an Essential Lipid for Skin Barrier Function. *Yakugaku Zasshi.* 2017;137(10):1201-8.
  17. Cho Y, Lew BL, Seong K, Kim NI. An inverse relationship between ceramide synthesis and clinical severity in patients with psoriasis. *J Korean Med Sci.* 2004;19(6):859-63.
  18. Hirabayashi T, Murakami M, Kihara A. The role of PNPLA1 in  $\omega$ -O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim Biophys acta Mol cell Biol lipids.* 2019;1864(6):869-79.
  19. Ghosh A, Tiwari GJ. Role of nitric oxide-scavenging activity of Karanjin and Pongapin in the treatment of Psoriasis. *3 Biotech.* 2018;8(8):1-4.
  20. Dilek N, Dilek AR, Taskin Y, Erkinuresin T, Yalcin O, Saral Y. Contribution of myeloperoxidase and inducible nitric oxide synthase to pathogenesis of psoriasis. *Postep dermatologii i Alergol.* 2016;33(6):435-9.
  21. Matoshvili M, Katsitadze A, Sanikidze T, Tophuria D, Richetta A, D'Epiro S. The role of nitric oxide in the pathogenesis and severity of psoriasis. *Georgian Med News.* 2014;134:61-4.
  22. Han CY, Kim JD, Seo KY, Kim KS, Kim YB. Investigation of Effective Korean Herbal Medicine for Psoriasis - Focusing on Lipid Metabolism -. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2021;34(3):70-9.
  23. Yamauchi Y, Rogers MA. Sterol metabolism and transport in atherosclerosis and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(509):1-22.
  24. Varshney P, Saini N. PI3K/AKT/mTOR activation and autophagy inhibition plays a key role in increased cholesterol during IL-17A mediated inflammatory response in psoriasis. *Biochim Biophys acta Mol basis Dis.* 2018;1864(5):1795-803.
  25. Bilia AR, Bergonzi MC, Isacchi B, Antiga E,

Caproni M. Curcumin nanoparticles potentiate therapeutic effectiveness of acitrein in moderate-to-severe psoriasis patients and control serum cholesterol levels. *J Pharm Pharmacol.* 2018;70(7):919-28.