

Psoriasis Patogenezinde Yenilikler

NEW SUGGESTIONS IN PATHOGENESIS OF PSORIASIS

Dr. Müge GÜLER ÖZDEN,^a Dr. Nilgün SOLAK TEKİN^b

^aDermatoloji Kliniği, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İSTANBUL

^bDermatoloji AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Özet

Psoriasis, patogenezinde başlıca T hücreleri, dendritik hücreler ve inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Primer defekt henüz aydınlatılmamış olsa da multifaktöryel ve multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Epidermal hiperproliferasyonun anahtar rol oynadığı psoriasis patogenezinde, genetik faktörler, büyüme faktörleri ve IGF I, II, IGFBP-3 gibi bağlayıcı proteinler ve inflamatuvar mediatörlerin de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Son yıllarda T lenfositlerin başlıca rol oynadığı düşünülen psoriastada, efektör T hücreleri tarafından tetiklenen inflamasyonu baskılamakla görevli olan yeni bir T hücre popülasyonu tanımlanmış ve bu yeni T hücre tipine düzenleyici T hücre adı verilmiştir. Psoriasis tedavisinde yeni tedaviler kombine veya tek başlarına kullanılmış ve birçok teknik T hücreleri ve immünolojik mekanizmaları hedef almıştır. 2005 yılı itibarıyla direkt olarak immünolojik yolları etkileyen tedaviler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Psoriasisın T hücre aracılı bir dermatoz olduğunun anlaşılması daha doğru terapötik yaklaşımları beraberinde getirmiştir. İmmünolojik tedavi seçenekleri, aktif T lenfositlerin inhibisyonu/azaltılması, antijen prezentasyonun inhibisyonu ve böylece T hücre aktivasyonunun düzenlenmesi, inflamatuvar hücrelerin adezyonunun inhibisyonu, proinflamatuvar mediatörlerin etkilerinin inhibisyonu ve antiinflamatuvar sitokinlerin verilmesi esasına dayanmaktadır. Bu makalede psoriasis etyopatogenezine yeni yaklaşımlar özetlenmiştir. Bu yaklaşımların bir kısmı yeni tedavilerin geliştirilmesine veya var olan tedavilerin geliştirilmesine ışık tutacaktır. Psoriastada neden olan mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça bizlerin de daha iyi tedavi planları yapmamız mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis; etiyoloji

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:112-119

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disorder of the skin that is mediated by T cells, dendritic cells and inflammatory cytokines. Although the primary defect has not been fully explained, it is thought to be multifactorial and multigenic. Epidermal hyperproliferation is a key feature of psoriasis, and a role for genetic factors, keratinocytes, growth factors and their binding proteins such as IGF-I, II, IGFBP-3 and inflammatory mediators in this process has previously been proposed. T lymphocytes are thought to be central in the pathogenesis. Recently, a T cell subset population was identified, whose role is to suppress inflammatory responses triggered by T effector cells. T cells in this new population are referred to as T regulatory cells. Recent years have seen the development of new treatments, used separately or in combination to improve the chronic lesions caused by this disease. Various techniques target the T cells and the immunological mechanisms involved in their activation. In 2005, treatment of psoriasis is directed essentially towards immunological pathways. Progress made in the understanding of the pathophysiology of psoriasis as a T-cell-mediated dermatosis provide options for new more precise therapeutic approaches. These immunological therapeutic strategies involve the inhibition/depletion of activated T-lymphocytes, the inhibition of antigen presentation and thus the regulation of T-cell activation, the inhibition of adhesion of inflammatory cells, the inhibition of effects of proinflammatory mediators and the administration of antiinflammatory cytokines. This article summarizes these new approaches in the etiopathogenesis of psoriasis. Some of these approaches could lead to the approval of new drugs to treat psoriasis and to enhance or replace already existing therapeutic options. Furthermore results of therapeutic experiments should contribute to a better understanding of the disease. As we learn which mechanisms are more important for the disease, we will be better able to plan intervention strategies.

Key Words: Psoriasis; etiology

Geliş Tarihi/Received: 22.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.03.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nilgün SOLAK TEKİN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji AD, ZONGULDAK
nilgunstekin@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Psoriasis, patogenezinde başlıca T hücreleri, dendritik hücreler ve inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Primer defekt henüz aydınlatılmamış olsa da multifaktöryel ve multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Genel olarak tip 1 sitokin

üreten T hücrelerinin neden olduğu epidermal hiperproliferasyonla karakterize bir hastalık olarak kabul edilir. Etyopatogeneizde suçlanan faktörler genetik, epidermal keratinosit bozuklukları, lökosit kemotaktik faktörleri, büyüme faktörleri ve bağlayıcı proteinleri, poliaminler, siklik nükleotidler, proteinazlar ve immunolojik mekanizma değişiklikleridir.^{1,2}

Genetik

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA (insan lökosit antijen) tiplendirme çalışmalarının sonucunda, psoriaziste genetik predispozisyonun önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır.^{3,4} Aile öyküsü olan olgularda psoriazis görülme sıklığı aile öyküsü olmayanlara göre yaklaşık 3 kat artış göstermektedir.⁵ Hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgular; psoriazisin monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmesi, ikizlerde aile öyküsünün %50 oranında pozitif olması, hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, ailede psoriazis olan olgularda başlangıç yaşının daha erken olması, psoriatik hastaların akrabalarında hastalık insidansının 4 kat fazla olması ve 100'ün üzerinde ailede 3 jenerasyon boyunca psoriazis bildirilmesi olarak sıralanabilir.⁴⁻⁶ Ancak, multifaktöriyel etyopatogenezi destekler şekilde, kalıtsal faktörlerin etkisi her hastada farklı düzeyde olmakta ve hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir.⁷ Multifaktöriyel bir hastalık olan psoriazis HLA CW6 alleli ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. İnsan genom projesi, psoriaziste bulunan Major Histokompatibilite Antijeni (MHC) ve non-MHC genlerinin tanımlanmasına yardımcı olacaktır.⁵ Psoriatik artropati ve jeneralize püstüler psoriaziste de HLA B27, guttat psoriaziste HLA CW6 ve HLA B17, eritrodermik psoriaziste HLA B17, palmoplantar püstüler psoriaziste HLA B8, B35, CW7 ve DR3 birlikteliği bulunmaktadır.^{1,5}

Yapılan çalışmalarda HLA lokusundan farklı genlerde de çeşitli bulgular saptanmıştır. Alfa-1 antitripsin geninin MZ fenotipinde eksiklik, apolipoprotein E ve interlökin 1 reseptör antagonisti geninde polimorfizm, kromozom 17 ve 4'ün

uzun kollarında psoriazise eğilim yaratan genetik faktörlerdir.⁶ Psoriazisli hastaların yaklaşık 1/3'ünde Tümör Nekrozis Faktörü (TNF) kodlayan genin promoter bölgesinde bir mutasyon bulunur. TNF'ye yakın bir gen bölgesi olan HLA-C ile psoriazis gelişiminin ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.⁸

Erken başlangıçlı psoriazisli hastalarda daha sık oranda bulunan, Psoriazis Susceptibility I (PSORS I) adlı bir gen saptanmıştır. PSORS I geni genç yaşta psoriazis geliştiren hastalarda major bir rol oynamaktadır. Kromozom 6p21.3 üzerindeki PSORS I lokusu psoriazis riskini en sık belirleyen faktör olarak görülmektedir. Bu lokusta HLA-C, korneodesmosin (Cdsn) ve alfa-heliks coiled-coil rod homologunu (HCR) kodlayan genler yer almaktadır ve bu genlerin kodladığı proteinlerin lezyonlu deride arttığı gösterilmiştir. En güçlü aday genler, HLA-C korneodesmosin ve HCR'dir. Öte yandan HLA-C bir neden olmaktan çok bir gen markeri gibi görünmektedir. Sonuç olarak, hastalığın ekspresyonu çevresel faktörlerden etkilense de patogeneizde genler önemli bir rol oynamaktadır.^{9,10}

Keratinositlerin Rolü

Psoriatik lezyonlardaki en belirgin özellik olan hiperproliferasyon, ilk olarak 1963 yılında VanScott ve Ekel tarafından tanımlanmıştır.¹¹ Büyüme fraksiyonuna giren germinatif hücre oranı %60'lardan %100'e kadar yükselmektedir. T hücre subgruplarından salgılanan büyüme faktörlerine karşı keratinositlerin hiperreaktivitesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir.² Son yıllarda, keratinositlerin sadece bariyer oluşturmadıkları, çok önemli immün fonksiyonlara da sahip oldukları görülmüştür. T hücreleri IFN-gama aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır. IFN-gama keratinositlerdeki antiapoptotik gen olan bcl-X düzeyini artırarak normal keratinositlerin çoğalmasını yaşılatırken lezyonlu derideki keratinositlerin çoğalmasını hızlandırmakta, bu da psoriatik keratinositlerin bazı intrinsik bozukluklara sahip olduklarını düşündürmektedir.^{3,12,13}

Hücrel proliferasyonun immünhistokimyasal göstergelerinden biri olan Ki-67, özellikle nükleolusda yer alan bir nonhiston protein olup,

hücrelerde döngünün geç G1, S, G2 ve M evrelerinde eksprese edilmektedir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), birçok doku ve hücrede proliferasyon üzerine etkili olan bir polipeptiddir. Aktivitesini, transmembranöz bir glikoprotein olan spesifik epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) bağlanarak göstermektedir. EGFR ekspresyonunun yüksek olması, keratinositlerin proliferasyon eğiliminin arttığını gösterir. Psoriatik epidermiste, normal sağlıklı kontrollerin epidermislerine göre Ki-67 pozitif hücre yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Alevlenme gösteren psoriasis lezyonlarında EGFR, lezyon kenarlarında yoğun olarak eksprese edilirken, Ki-67 matür lezyonlarda daha yüksek oranlarda saptanmaktadır.¹⁴

Neovaskülarizasyonu uyardığı bilinen 2 molekül endotelial hücre uyarıcı anjiyogenez faktörü (ESAF= endothelial cell stimulating angiogenesis factor) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF= vascular endothelial growth factor) kronik plak tip psoriasis lezyonlarında normal kontrollere göre yüksek olup, bu yükseklik hastalık şiddeti ile ilişkilidir.¹⁵ Mikrovasküler yayılımın yeri ve derecesinin değerlendirildiği bir çalışmada, 10 hastada immünohistokimyasal olarak, aktif ve tedavi görmemiş psoriasis plakları JC/70A monoklonal antikoru ile işaretlenmiş ve aynı hastanın non-lezyonel derisi ile karşılaştırıldığında, papiller dermiste endotel yüzey alanının, psoriatik deride 4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Üst retiküler dermiste ise yüzey alanında anlamlı artış saptanmamıştır.¹⁴

Keratinositler tip 1 ve 2 sitokin yapımını da etkileyebilmektedir. Psoriatik lezyonların gelişiminde tip 1 sitokin üreten T hücrelerin keratinositler tarafından stimüle edilebilmeleri, psoriatik deride inflamasyonun kronikleşmesini bir ölçüde açıklayabilmektedir. İnsan derisinde keratinositlerin IL-12, IL-15 ve IL-18 üretebildikleri ve bu yolla psoriatik inflamasyona katkıda buldukları bugüne kadar kanıtlanan önemli gelişmelerdir.¹⁶⁻¹⁹

Büyüme Faktörleri

Psoriasis patogenezinde rol alan en önemli sitokinlerden birisi de insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)'dir. IGF-I keratinositleri stimüle

etmektedir. Psoriasis lezyonları greftlenmiş olan atimik farelere, IGF-I reseptörü için komplementer olan antisens oligonükleotitlerin intradermal enjeksiyonu sonrasında, IGF-I reseptör mRNA'sının ve epidermal proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir.²⁰ Araştırmacılar, çeşitli sitokinlere komplementer olan antisens oligonükleotitlerin psoriasis tedavisinde kullanılmasının daha etkili ve kalıcı sonuçlar sağlayabileceğini düşünmektedir.²¹ Tüm canlı hücre tiplerinin optimal büyüme ve proliferasyonu için gerekli olan insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF I ve II) biyolojik etkileri hakkında pek çok açıklanmamış paradoks bulunmaktadır. IGF'nin biyolojik aktivitesinin büyük çoğunluğu IGF bağlayıcı proteinler ile sağlanır.²² IGF I ve II dolaşımında neredeyse tamamen spesifik bağlayıcı proteinlerine (IGFBP) bağlanarak metabolik ve mitojenik etkilerini gösterirler. Bugüne kadar IGFBP 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 olmak üzere toplam 6 bağlayıcı protein saptanmıştır. Bu IGFBP'ler IGF'lerin dolaşım seviyelerini ve dokulara dağılımlarını düzenleyen majör faktör olarak rol oynarlar.²³ IGFBP-3'ün IGF-I hücrel aktivitesini hem stimüle hem de inhibe ettiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır.²⁴⁻²⁶ Bu karmaşık durum, IGFBP-3'ün değişik hücre kültür sistemlerinde çalışılması ve hem çözünür hem de membrana bağlı olarak etki göstermesi özelliği ile açıklanabilir. Xu ve ark. 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada psoriasis vulgarisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinden emme bül yöntemi ile elde edilen sıvılarda IGFBP-3 miktarının lezyonlu bölgelerde lezyonsuz bölgelere oranla 1.2 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada IGF-I düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, IGF-II düzeyinin lezyonlu deride daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. IGF-I kadar potent olmasa da IGF-II de keratinositlerde mitojenik etkinliğe sahiptir ve psoriatik derideki hiperproliferasiyona neden olabilir. Bu bulgu artmış IGF-I reseptörlerinin varlığı ile de desteklenmektedir. IGF-I reseptörlerinin aktivasyonu EGF reseptörlerini stimüle ettiğinden aynı aktivasyon IGF-II için de geçerli olabilir. Western ligand blotting tekniği ile ölçüm yapıldığında diğer IGFBP'lerde değişiklik görülmezken IGFBP-3 lezyonlu deride belirgin düzeyde artmıştır.²⁷

Psoriasisli hastalarda lezyonsuz deride ve normal deride suprabazal keratin 16 ekspresyonu bulunmaz ve IGF-I reseptör ekspresyonu bazal tabaka ile sınırlıdır. IGF-I reseptör artışı hücre proliferasyonu olan bölgelere işaret eder ve bu ekspresyonun suprabazal tabakalarda da görülmesi hiperproliferatif deri hastalıklarında beklenen bir bulgudur. Ancak IGF-I sadece psoriastide değil benign epidermal büyüme gösteren diğer deri hastalıklarında da rol oynadığına dair veriler mevcuttur. IGF-I aksisi epidermis hücrelerinde büyüme regulasyonunda ve homeostazın sağlanmasında genel bir düzenleyici olabilir.²⁴

Literatürde Wraight ve ark. 1997 yılında 7 psoriasis ve normal sağlıklı gönüllülerle yaptıkları çalışmada, psoriasis olgularında IGFBP-3'ün sadece epiderminin bazal tabakasında bulunan keratinositlerde ve suprapapiller epiderminin bazalinde yer aldığını, rete uçlarının bazal keratinositlerinde ve suprabazal tabakada hiç bulunmadığını saptamışlardır. Normal kontrollerde de benzer şekilde, IGFBP-3 sadece bazal keratinositlerde saptanırken suprabazal keratinositlerde hiç rastlanmamıştır. Bu çalışmada psoriasis olgularında rete uçları Ki-67 ile de incelenmiş ve yüksek epidermal proliferasyon gösteren alanlar olduğu doğrulanmıştır.²⁸ Psoriasisin genel olarak primer bir immün fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak geliştiği göz önüne alındığında psoriastik lezyondaki rete uçlarında IGFBP-3 gen ekspresyonunu engelleyen düzenleyici kuvvetlerin bulunduğu düşünülebilir. Epidermise yakın inflamatuvar hücrelerin aktivitesi lokal inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve IGFBP-3 ekspresyonundaki polarizasyona yol açıyor olabilir. EGF reseptörü aracılığıyla IGFBP-3 inhibisyonu henüz in vivo olarak gösterilememiş olmakla birlikte bu inhibisyon epidermal hiperproliferasyonla sonuçlanan IGF-I ve diğer birçok sitokin arasındaki sinerjinin göstergesi olabilir. Lokal IGFBP-3 düzeylerindeki değişikliklerin sebebi halen araştırılıyor olmakla birlikte psoriastik derideki anormal sitokin düzeylerinin epidermal IGFBP-3 ekspresyonunu etkileyen majör faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.^{15,28,29}

T Lenfositler

Psoriasis etyopatogenezini aydınlatmak amacıyla yapılan bir çok çalışmada majör rolü T hücre

ve sitokinlerin üstlendiği ileri sürülmüştür. Psoriastik plakta aktive T lenfositlerin varlığı ve T hücre inhibitörlerinin tedavideki başarısı T hücrelerinin önemine daha da odaklanılmasını sağlamıştır. Psoriasis lezyonları olan bir hastada hem sistematik hem de kutanöz olarak proinflamatuvar sitokinler özellikle de tip 1 sitokinler (IL-2-6-8 ve 12, IFN-gama, TNF-alfa) artmış miktarda sentezlenmektedir. Keratinosit hiperproliferasyonu için gerekli olan büyüme faktörlerinin majör kaynağının T lenfositler olduğu düşünülmektedir. Psoriastik deride bulunan lenfositler incelendiğinde T helper (yardımcı= T_H) fenotipinde oldukları belirlenmiştir. Yeni bir psoriastik lezyon gelişirken CD4+ T hücreler deriye göç ederek yeni lezyonların oluşumuna neden olur. Etkilenen dermisdeki hücrelerin çoğunluğu CD4+ T hücrelerken, epidermise göç edenlerin büyük çoğunluğu CD8+ T "katil" hücre tipindedir. Bu T hücreler aktive olarak, yüksek oranlarda MHC sınıf II moleküllerin ve CD25 İnterlökin 2'nin (IL-2) salınmasını sağlar.³⁰⁻³³ Normal deri ve periferik derideki T hücrelerine oranla CD4+ T hücrelerde Vβ2, Vβ5.1 ve Vβ6 reseptörlerinde belirgin artış mevcuttur. Menssen ve ark. tarafından yapılan çalışmada T hücre reseptörlerindeki bu artışın aynı hastadaki bir çok alevlenme döneminde sabit kaldığı gösterilmiştir.^{29,34} Vβ3 ve Vβ13 T hücre reseptörlerindeki oligonal artış lezyonel CD8+ T hücrelerinde de saptanmıştır.^{29,31}

T hücreleri, monositler ve nötrofillerin ekstravazasyonu adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Psoriastik lezyonda endotelial hücrelerde hücrelerarası adezyon molekülü 1 (intercellular adhesion molecule 1= ICAM-1), E-selektin ekspresyonu ve E-selektin bağlayan hücrelerin sayısının belirgin oranda arttığı bildirilmektedir.³⁵

Bir T lenfosit adezyon molekülü olan LFA-1 (leucocyte-function-associated antigen type 1), ICAM-1'e bağlanarak psoriasis patogenezinde önemi olan T lenfositlerin periferik kandan dermis ve epidermise migrasyonu ve reaktivasyonu gibi olayları tetikler. LFA-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikolar T lenfosit aktivasyonunu ve vasküler endotele adezyonunu inhibe eder. Bu monoklonal antikolar bellek T hücre sayısını etki-

lemeden T lenfosit aktivasyonunu engeller ve psoriasis plaklarında düzelme sağlarlar.³⁶

Süperantijenler, bir grup bakteriyel ve viral molekül olup klasik antijenlerden farklı olarak herhangi bir sunucu hücre tarafından işlenmeden Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler, epidermise göç eden ajanlar ve sitokinlerle uyarılmış keratinositlerde bulunan MHC sınıf II molekülü ile T hücre reseptörü arasında çapraz olarak bağlanır. Bunun sonucunda belirgin şekilde T hücre çoğalması olur. Süperantijenler, antijen sunucu hücre olmaksızın da T hücre reseptörüne bağlanarak aynı etkiyi oluşturabilir. Bu durumda T hücre aktivasyonu için antijenle önceden karşılaşma gerekmez. Psoriasis patogenezinde süperantijen teorisine ışık tutan guttat psoriasteste streptokokal farenjiti takiben açığa çıkan streptokok süperantijenleri farenksi drene eden lenf nodlarındaki T hücrelerine bağlanarak bu hücreleri aktive ederler. Bu akut olaya ek olarak, çapraz reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülen endojen antijenlerin otoimmün mekanizmalarla hastalığın kronik bir süreç içine girmesine yol açtığı ileri sürülmektedir.³⁷⁻³⁹ Psoriatik deride erken dönemde T lenfosit infiltrasyonu ve lenfositlerin göçünü hızlandıran ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin salınması, hastalığın T lenfositlerin supresyonuna yol açan tedavilere iyi yanıt vermesi, allogenik kemik iliği transplantasyonu sonrası psoriasteste düzelme ve psoriasisli bir donörün alıcısında psoriasis geliştiğinin bildirilmesi, psoriasisin, T lenfosit ilişkili immün yanıtlar için gerekli olan hücre yüzey proteinleri olan bazı HLA grupları ile ilişkili olması ve IFN enjeksiyonları ve HIV enfeksiyonlarının hastalık seyrinde ataklara neden olması veya prognozu kötüleştirilmesi, psoriasis patogenezinde T lenfositlerin rol oynadığını destekleyen bulgulardır.⁴⁰⁻⁴³ Son yıllarda, T hücreleri tarafından tetiklenen inflamatuvar cevabı baskıladığı düşünülen yeni bir alt T hücre grubu tanımlanmıştır. Düzenleyici (regülatör) T hücreleri olarak adlandırılan bu yeni hücre popülasyonunun, psoriatik immün cevap sırasında fonksiyonel ve sayısal olarak defektif olduğu gösterilmiştir. Düzenleyici T hücrelerdeki bu defekt sonucunda persistant immün cevabın baskılanama-

dığı görüşü, psoriasis patogenezine yeni bir bakış açısı getirmiştir.^{44,45}

İmmunopatoloji

Psoriasis patogenezinde T lenfositlerin rolü gösterildikten sonra, özellikle T hücre aracılı immunolojik mekanizmaların da önemli rol oynadığı tanımlanmıştır. Psoriatik lezyonda çok sayıda aktive T lenfosit varlığı, psoriasis ve belli HLA antijenlerinin birlikteliği, antipsoriatik etki gösteren tedavi modalitelerinin T hücre aktivasyonu ve infiltrasyonunu azaltması, psoriatik keratinositlerde immünte bağımlı adezyon molekülü salgılanması, Langerhans hücre (LH) sayısının belirgin artışı, Anti-CD4, Anti-CD3 ve TNF-alfa monoklonal antikor gibi T lenfosit antijenlerine karşı monoklonal antikor uygulanmasının, T hücre selektif olduğu bilinen takrolimus ve yine T hücrelere duyarlı bir immunotoksin olan DAB 389 IL-2 veya alefasept gibi füzyon proteinleri ile tedavinin psoriatik lezyonlarda düzelme sağlanması, psoriasisli kişilerde atopik dermatit ve ürtiker gibi T_H2 bağımlı hastalıkların daha az görülmesi ve T_H1 kaynaklı olduğu düşünülen lenfokin profili gösterilmiş en önemli verilerdir.⁴²

Yapılan çalışmalar, lezyon bölgesine lökosit göçünün ilk basamağının, hücrelerin damar endoteline adezyon molekülü aracılığıyla yapışması olduğunu göstermektedir. Normal epidermiste bulunmayan aktif IL-8 proteini psoriatik epidermis ve skuamda yüksek oranda saptanır. IL-8, psoriatik deride klon halinde bulunan aktive T hücrelerinden salınan IFN-gama keratinositleri aktive ederek HLA DR ve ICAM-1 ekspresyonunu uyarır. Bu yüzey proteinleri immün sistemle etkileşimde önemli rol oynamaktadır.⁷

İmmunolojik patogenezini açıklamak için ileri sürülen modelde epidermal LH antijeni bağladuktan sonra olgunlaşarak hücre yüzeylerinde CD80, CD86, CD40, LFA-3 ve ICAM-1 ekspresyonu yaparlar. Aktive olan LH'ler lenfatikler yoluyla deriyi drene eden lenf nodlarına ulaşırlar. Buradaki T lenfositler, antijen presente eden hücreler (APC) üzerindeki MHC sınıf I veya II molekülüne bağlı olan antijeni tanıyarak aktive olurlar. Burada aktive olan T hücreleri bellek T lenfositlerine dönüşür

ve yüzeyinde CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) belirir. Psoriaziste deriye göç eden aktif T lenfositler antijenin eliminasyonunu sağlayamaz ve hastalığı oluşturan zincir reaksiyonlar bu noktada başlar.^{7,33} T lenfositler çok basamaklı olaylar sonucunda aktive edilir. Bu aktivasyon sırasında önce hangi antijenin hangi MHC molekülüne bağlanacağı belirlenir. Genel olarak MHC sınıf I intrasellüler antijenlere, sınıf II ise ekstrasellüler antijenlere bağlanır. Lenfosit yüzeyindeki LFA ile LH'nin yüzeyinde bulunan ICAM-1 arasında da etkileşim başlar. Bu etkileşimlerin sonucunda T hücrelerinde protein fosforilasyonu, hücre içine kalsiyum akışı, kalsinörin aktivasyonu ve transkripsiyon faktörlerin aktivasyonu sağlanır. Bu reaksiyonların sonucunda lenfosit aktivasyonuna yol açan IL-2 ve CD25 gibi moleküllerin sentezi uyarılır. Bir sonraki aşamada T lenfositlerin CD28 yüzey molekülleri, LH'nin CD86 ve CD80 moleküllerini bağlamasıyla T hücrelerinden IL-2, IFN-gama, GM-CSF ve TNF-alfa salınımı sağlanır.^{7,35} T lenfositler ile LH arasındaki diğer reseptör etkileşimleri de ICAM-1/LFA-3, LGFA-3/CD2 ve CD40/CD40L arasında gerçekleşir. T lenfositlerin farklılaşmasını IL-12, proliferasyonunu IL-2 sitokinleri uyarır.³⁷ Bu çalışmalardan yola çıkarak, bu sabit oligoklonal T hücre artışına yol açan bir antijenin varlığı hipotezi öne sürülmüştür. Psoriatik deriye T hücre göçü dermal endotelial veya papiller endotelial hücrelerin üzerinde yer alan reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Buna ek olarak CD4+ ve CD45 RO+ (bellek) T hücreleri papiller endotelial hücreleri selektif olarak bağlar. CD8+ T hücreleri ise üst endotelial venüllerde bulunur. T hücrelerinin deriye göçü 12 (R)-hidroksieikosatetraenoik asit gibi lipid mediatörler, IL-8, MIP-1 α ve -1 β , MCP-1, MCP-2, MCP-3 ve IP10 gibi peptid kemoatraktanlar tarafından stimule edilmektedir.³⁸

TNF-alfa ve endotoksinler, antijen sunan hücrelerde bulunan Nükleer Faktör (NF)- κ B aktivasyonuna yol açar. TNF-alfa, kendi yüzey reseptörü aracılığı ile, endotoksinler ise sitoplazmik bir protein olan NOD2 aracılığı ile bu uyarıcı etkilerini gösterir. NOD2, monositler tarafından sentezlenen, mikrobiyal uyarılara karşı immün cevapta rol oynayan

sitoplazmik bir proteindir. Aktive olan NF- κ B da hücre çekirdeğine girerek TNF-alfa ve diğer inflamasyon mediatörlerine ait genleri uyarır. NF- κ B aynı zamanda bir çok proapoptotik ajana karşı direnç geliştirilmesinde de rol oynar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psoriasis olgularında interlökin-1, TNF-alfa ve diğer inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonunda NF- κ B'nin rol oynadığı gösterilmiştir.⁴¹

T hücre aracılı immünitenin psoriasis patogenezindeki rolünü destekleyen en önemli veri, immün sistemi etkileyen tedavilerin başarılı olmasıdır. Şiddetli psoriasis lezyonlarında, anti-CD3, anti-CD4 ve anti-TNF α tedavilerinin ardından düzelme olduğu gösterilmiştir. Lezyonlarda silinme siklosporin, T hücre selektif immünotoksini olan takrolimus ve alefasept gibi füzyon proteinleri ile de sağlanmaktadır.^{42,43}

Bu makalede, psoriasis patogenezi anlamaya yönelik araştırmalar özetlenmiştir. Patogenezi anahtar rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılması sonucunda, 2005 yılı itibarıyla psoriasis tedavisinde T hücreleri hedef alan immünolojik tedaviler giderek ağırlık kazanmıştır. Patogenezi anlamaya yönelik değişik yaklaşımların bir kısmı psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesi ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunması için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Odom RB, James WD, Berger IG. Psoriasis. In: Odom RB, James WD, Berger IG, eds. *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.218-35.
2. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135:1-5.
3. Nikoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-10.
4. Wuepper KD, Coulter SN, Haberman A. Psoriasis vulgaris; A genetic approach. *J Invest Dermatol* 1990;95 (Suppl 5):2-4.
5. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002;118:745-51.
6. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997;15:669-75.
7. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:321-5.

8. Höhler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE. TNF promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997; 109:562-5.
9. Zheng J, Jin S, Shi R. Confirmation of PSORS psoriasis susceptibility loci in a Chinese population. *Arch Dermatol Res* 2003;295:14-8.
10. Szczerkowska-Dobosz. Human leukocyte antigens as psoriasis. A inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp* 2005;53:428-33.
11. Van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol* 1963;88:373-81.
12. Nickoloff BJ, Mitra RS, Elder JT, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased growth inhibition by recombinant gamma interferon is associated with increased transforming growth factor-alpha production in keratinocytes cultured from psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1989;121: 161-74.
13. Karvonen SL, Korkiamaki T, Yla-Outinen, et al. Psoriasis and altered calcium metabolism: Downregulated capacitative calcium influx and defective calcium-mediated cell signaling in cultured psoriatic keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;114:693-700.
14. Castelijn FA, Gerritsen MJ, van Vlijmen-Willems IM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The epidermal phenotype during initiation of the psoriatic lesion in the symptomless margin of relapsing psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:901-9.
15. Kagi MK, Wuthrich B, Montano E, Barandun J, Blaser K, Walker C. Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:332-40.
16. Muller G, Saloga J, Germann T, et al. Identification and induction of human keratinocyte-derived IL-12. *J Clin Invest Dermatol* 1994;94:1799-805.
17. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: Role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:495-521.
18. Blauvelt A, Asada H, Klaus-Kovtun V, Altman DJ, Lucey DR, Katz SI. Interleukin-15 mRNA is expressed by human keratinocytes Langerhans cells, and blood-derived dendritic cells and is downregulated by ultraviolet B radiation. *J Invest Dermatol* 1996;106:1047-52.
19. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoaka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2001;293:334-42.
20. Krane JF, Gottlieb AB, Carter DM, Krueger JG. The insulin-like growth factor is overexpressed in psoriatic epidermis, but is differentially regulated from the epidermal growth factor receptor. *J Exp Med* 1992;175:1081-90.
21. Smyth AP, Rook SL, Detmar M, Robinson GS. Antisense oligonucleotides inhibit vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997;108:523-6.
22. Christophers E, Mrowietz U. The inflammatory infiltrate in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995;13:131-5.
23. Edmonson SR, Murashita MM, Russo VC, Wraight CJ, Werther GA. Expression of Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in human keratinocytes is regulated by EGF and TGF beta 1. *J Cell Physiol* 1999;179:201-7.
24. Hodak E, Gottlieb AB, Anzilotti M, Krueger JG. The insulin-like growth factor 1 receptor is expressed by epithelial cells with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: Correlation of increased expression with epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1996;106:564-70.
25. Conover CA, Ronk M, Lombana F, Powell DR. Structure and biological characterization of bovine insulin-like growth factor binding protein-3. *Endocrinology* 1990;127:2795-803.
26. Gopinath R, Walton PE, Etherton TD. An acid-stable insulin-like growth factor (IGF) binding protein both inhibits and potentiates IGF-I stimulated DNA synthesis in human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;156:199-204.
27. Xu S, Cwyfan-Hughes SC, van der Stappen JW, et al. Altered Insulin-like growth factor-II (IGF-II) level and Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) protease activity in interstitial fluid taken from the skin lesion of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996;106:109-12.
28. Wraight CJ, Edmondson SR, Fortune DW, Varigos G, Werther GA. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in the psoriatic lesion. *J Invest Dermatol* 1997;108:452-6.
29. Chang JCC. CD8+ T cells in psoriatic lesions preferentially use T cell receptor Vb3 and/or Vb13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9282.
30. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995;1:442-7.
31. Asadullah K, Docke WD, Volk HD, Sterry W. The pathophysiological role of cytokines in psoriasis. *Drugs Today (Barc)* 1999;35:913-24.
32. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70.
33. Blumberg H, Conklin D, Xu WF, et al. Interleukin 20: Discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell* 2001 12;104:9-19.
34. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995;155: 4078-83.
35. Feldman SR, Clark AR. Psoriasis. *Med Clin North Am* 1998;82:1135-44.
36. Santamaria Babi LF, Moser R, Perez Soler MT, Picker LJ, Blaser K, Hauser C. Migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA-4), and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol* 1995;154:1543-50.
37. Valdimarsson H, Sigmundsdottir H, Jonsdottir I. Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react keratin. *Clin Exp Immunol* 1997;107(suppl 1):21-4.

38. Prens E, Debets R, Hegmans J. T lymphocytes in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995;13:115-29.
39. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
40. Gommans JM, van Hezik SJ, van Huystee BE. Flow cytometric quantification of T6-positive cells in psoriatic epidermis after PUVA and methotrexate therapy. *Br J Dermatol* 1987;116:661-6.
41. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48,6:805-21.
42. Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: Mechanisms of action. *Eur J Dermatol* 2002;12:618-22.
43. De Tran QH, Guay E, Chartier S, Tousignant J. Tacrolimus in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2001;5:329-35.
44. Rotsztein H, Zalewska A, Trznadel-Budzko E, et al. Influence of systemic photochemotherapy on regulatory T cells and selected cytokine production in psoriatic patients: A pilot study. *Med Sci Monit* 2005 11:594-8.
45. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152:1098-107.