

## Psoriasisın Etyopatogenezi

## Etiopathogenesis of Psoriasis

Tülin Ergun

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Özet

Psoriasis sık görülen, deri ve eklemleri tutan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Metabolik sendrom ve kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Son yıllarda hastalığın oluşumuna neden olan immünolojik yollar ve genetik faktörlerin giderek daha iyi anlaşılmasına karşın etyoloji belirsizliğini korumaktadır. Bu derlemede hastalığın patogenezinde etkin olan hücrelerden T-lenfosit, dendritik hücre, nötrofil, makrofaj, mast hücresi ve keratinositlerin rolü tartışılarak immünopatogenez özetlenecektir. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 18-22*)

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, immünopatogenez, IL 12/23

## Summary

Psoriasis is a common chronic inflammatory disease affecting the skin, joints and also having association with metabolic syndrome and coronary artery disease. Although recent progress has helped in elucidating the immunologic pathways and genetic basis of the disease, the etiology remains unknown. This review focuses on the role of cells involved in pathogenesis; T-lymphocytes, dendritic cell subgroups, macrophages, neutrophils, mast cells and keratinocytes and summarizes the immunopathogenesis. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 2: 18-22*)

**Key Words:** Psoriasis, immunopathogenesis, IL 12/23

## Giriş

Psoriasis, son yıllarda büyük ivme kazanan araştırmalara karşın nedeni aydınlanmamış bir hastalıktır. İmmünoloji ve moleküler biyoloji dallarındaki büyük gelişmelere koşut olarak etyolojide rolü olan hücreler, aracı inflamatuvar moleküller ve yollar her geçen gün daha iyi aydınlanmaktadır. Buna karşın etyoloji hala belirsizliğini korumaktadır. Bu derlemenin amacı, hastalığın patogenezindeki güncel bilgileri olabildiğince yalınlaştırılmış ve anlaşılması kolay biçimde özetlemektir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi, kaynakçada atıfta bulunan makalelerde mevcuttur.

Her ne kadar son 25 yılda hastalığın T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da, gün-

cel görüş, psoriasisın tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı görüşüdür. Bu nedenle bu derlemede tüm bu hücrelerin hastalığa katkısına değinilecektir.

## Psoriasisın İmmünopatogenezi

Psoriasisın karakteristik özellikleri, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler, hem doğal (naive) hem de kazanılmış (adaptive) immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır<sup>1-4</sup>. Doğal immünitenin efektör hücreleri

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Tülin Ergun, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Gsm: 0532 495 85 45 E-posta: tuliner@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

nötrofiller, NK hücreleri, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler olup patojenlere karşı ilk yanıtı, süratle, genelde ilk birkaç saat içerisinde verirler. Ancak doğal immün yanıt sonrasında immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositlerce, daha yavaş; genellikle günler içerisinde oluşturulur ve sonrasında reaksiyon verilen etkene karşı uzun süren bir bellek gelişir. Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları örtüşürülüğünde immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir. Örneğin T-lenfosit baskınlığıyla (kazanılmış immün yanıt) karakterize kronik plak psoriasis, UV yanıkları, infeksiyonlar, iritasyon gibi etkenlerle nötrofillerin baskın olduğu (doğal immünite) generalize püstüler psoriasis veya guttat psoriasis dönüşebilmektedir<sup>5-7</sup>.

Psoriasisin primer keratinosit hastalığı olmayıp, yukarıda belirtilen tüm hücrelerin birlikte oluşturduğu bir immün sistem hastalığı olduğunu destekleyen gözlem ve bulgular şunlardır:

1. Ağırlıklı olarak T hücrelerinin efektör işlevlerini baskılayan siklosporine iyi yanıt,
2. Psoriasis olmayan bir vericiden alınan kemik iliğinin psoriasisli bir hastaya transplantasyonu sonrası psoriasisin iyileşmesi. Benzer şekilde psoriasis olan bir vericinin iliğinin, transplante edildiği kişide psoriasis oluşturması,
3. Ağır kombine immün yetmezliği olan farelere psoriatik hastaların nonlezyonel derisinin transplantasyonu ve otolog periferik beyaz kan hücrelerinin verilmesi sonrasında psoriasisin gelişmesi,
4. Yüzeyinde IL-2 reseptörü taşıyan aktive T lenfositlerin apoptozla yok olmasına neden olan ve bir füzyon proteini olan DAB<sub>399</sub>IL-2 uygulaması sonrası psoriatik deride T lenfositlerin yok olmasına koşut olarak deri lezyonlarının da iyileşmesi,
5. İmmün sistemde özgün hedefleri olan biyolojik ajanlara iyi yanıt alınması,
6. İmmün sistemin hücre ve moleküllerinin manipülasyonu ile oluşturulan hayvan modelleri<sup>1,4,8</sup>.

Yukarıda belirtilen bilgilerin ışığında, öncelikle psoriasisde immün sistemin hangi etkenlerle aktive olduğu, daha sonra aktivasyonun hangi hücreler ve mekanizmalarla gerçekleştiği ve son olarak ta bu konuda belirleyici olan genetik faktörlere değinilecektir.

## Psoriasis Tetikleyen Faktörler

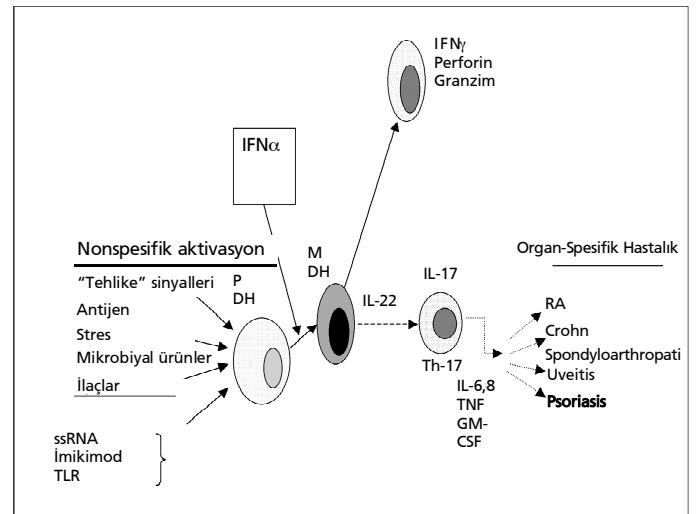
Psoriasisde immün sistemi aktive eden tek bir faktör yoktur. β hemolitik streptokok enfeksiyonu başta olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, HIV, HPV 5, endojen retrovirüsler, lityum, antimalaryaller, interferonlar, beta reseptör blokerleri, mekanik iritasyon (Köbner) tetikleyici faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu dış uyaranların haricinde, organizmaya ait (self) antijenler olarak streptokok M proteini ile homoloji gösteren keratin 17, HSP (ısı şok proteini) ve henüz tanımlanamamış bir stratum korneum antijeninin etken olabileceği ileri sürülmüştür. Süreci başlatan ilk antijenin egzojen kaynaklı (Ör: bakteri vb.) olduğu, ancak hastalığın süregenliğinden sorumlu olan faktörün ise, bu antijene yapısal olarak benzeyen (antigenic mimicry) bir epidermal antijen olabileceği ileri sürülmektedir<sup>9,10</sup>.

## T-Lenfositleri

Herhangi bir antijene maruz kalınması halinde derinin antijen sunucu hücreleri (dendritik hücreler=DH) öncelikle bu antijeni

tutarak hücre içerisine alırlar. Başlangıçta immatür olan ve antijeni tutup işleme kapasitesi yüksek olan DH'lerin içerisinde antijen işlenir ve peptit denilen küçük parçacıklar haline getirilir. Bu peptitler hücre içerisinde bulunan MHC peptitleri ile birleşerek MHC-peptit kompleksi olarak hücre yüzeyine geçer. Bu süreç, başlangıçta immatür olan DH'nin olgunlaşmasına, migrasyon yeteneğinin artmasına ve bölgesel lenf noduna doğru yolculuk edebilmesine olanak tanır. Lenf noduna ulaşan DH'nin amacı yüzeyindeki antijeni, doğal (daha önce herhangi bir antijenle karşılaşmamış) T-hücresine sunmaktır. Bu amaçla da DH, T-lenfositte bağlanır. Bu bağlanma, immünolojik sinaps olarak adlandırılır. İmmünolojik sinapsın gerçekleşebilmesi karmaşık bir süreç olup en az 3 farklı basamağın tamamlanabilmesi halinde gerçekleşir. Bu basamaklardan birincisi yukarıda anlatılan, yüzeyinde peptit-MHC kompleksini taşıyan DH ile naive T-lenfositin yüzeyindeki T-hücresi reseptörünün (TCR=T-cell receptor) bağlanmasıdır. İmmünolojik sinapsın ikinci basamağı yardımcı uyarı moleküllerinin (co-stimulatory molecules) devreye girmesiyle gerçekleşir. Buna göre DH yüzeyinde sergilenen CD 80, CD 86 gibi yardımcı uyarı molekülleri, T lenfosit yüzeyindeki CD 152, CD 28 gibi moleküllerle etkileşime girer. Bu basamak sonrasında T-hücresinin apoptozla yok olması engellenir ve T hücrelerinin tam anlamıyla aktive olmasının önü açılır. Bunu izleyen üçüncü basamakta ise IL-12, IL-22 gibi sitokinler aracılığıyla DH yüzeyinde sergilenen ICAM-1 ve LFA-3, T-lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ve CD2'ye bağlanır ve sinapsın stabilizasyonu sağlanır<sup>11,12</sup>. Bu sürecin tümü daha önce hiç antijenle karşılaşmamış doğal T lenfositin, DH yüzeyindeki antijeni tanımına ve aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon sonrası 3 tür T-lenfosit oluşmaktadır;

1. Efektör T-hücresi (T<sub>E</sub>) denen, süratle inflame dokuya göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirerek apoptozla ölenler,
  2. Efektör-bellek T-hücresi denen(T<sub>EM</sub>) sürekli kan ile periferik dokular arasında göç edip dokuda bir uyarın ile karşılaşınca sitokin salarlar,
  3. Santral bellek hücresi (T<sub>CM</sub>) denen ve lenf nodu ile kan arasında göç eden, ancak ikincil bir uyarın olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücreler.
- Psoriasis lezyonlarındaki T-lenfosit popülasyonunun çoğunluğunun efektör-bellek hücreleri (T<sub>EM</sub>) olduğu saptanmıştır<sup>6</sup>. Efektör-bellek tipi T-hücrelerinin tanıdıkları antijenle tekrar



Resim 1. Psoriasis immünpatogenezinin ana hatları (5)

karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan, bir başka deyişle hangi hücrenin hangi dokuya gideceğini belirleyen yüzey antijenleri vardır. Psoriasisde ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında efektör-bellek hücrelerinin deriye göçünü sağlayan CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen)'dir. CLA, periferik kandaki lenfositlerin yalnızca %10'unda saptanırken psoriasis lezyonundaki lenfositlerin çoğunluğunda mevcuttur. Antijenle tekrar karşılaşma sonrasında CLA pozitif T-lenfositlerin dokuya göçü ise çok sayıda kemokin aracılığıyla gerçekleşmektedir<sup>1,13</sup>.

"Naive" T-lenfositler, yukarıda belirtilen türlerden hangisine yönelirlerse yönelirler. ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe polarize olmaktadır. Psoriasisde bu polarizasyonu belirleyen temel faktörün dendritik hücrelerden salınan sitokinler olduğu düşünülmektedir. Buna göre plazmositoid dendritik hücreler salınan IFN- $\gamma$  ve myeloid dendritik hücrelerden salgılanan IL-12 "naive" T hücrelerin Th1 yönüne polarize olmasını sağlar. Th1 yolağı, hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immün yanıtı sağlar. Th1 yanıtının düzeninde bozulma ise otoimmüniteye neden olur. Psoriasis de bir Th1 paterni hastalık olarak kabul edilmektedir. Th1 dışında son yıllarda birçok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalığın etiolojisinde rol oynayan ve IL-6, TGF- $\beta$  aracılığıyla gelişen Th17 polarizasyonunun da psoriasisde önemli rol oynadığı gösterilmiştir<sup>1-5</sup>. Sonuç olarak psoriasisde, henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA+ efektör-bellek tipi T-lenfositleri, Th1 ve Th17 alt gruplarına polarize olmakta ve uyarı halinde dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye geçerek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir<sup>6,11,12</sup>.

## Dendritik Hücreler

Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler, hem psoriasisdeki antijenin alınıp, işleminden geçirilip naive T-lenfosit sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla immün yanıtın ne yönde gelişeceğini yani T hücrelerinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenlerle DH'ler, immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecek ise de ne yönde gelişeceğini belirleyen anahtar rolündeki hücrelerdir.

Tehlike sinyali olarak nitelendirilebilecek bir çok farklı uyarana; ilaçlar, streptokokkal antijenler, bakteri peptidoglikanları, stres vb.. yanıt veren plazmositoid dendritik hücreler, psoriasisin patogenezinde erken dönemde çok önemli rol oynayan bir sitokin olan IFN- $\alpha$ 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedirler<sup>6</sup>. Psoriasis lezyonlarında plazmositoid dendritik hücrelerin sayısı arttığı ve IFN- $\alpha$  yolağının aktive olduğu saptanmıştır<sup>14</sup>.

Psoriasis oluşumundaki çok önemli diğer bir DH türü olan myeloid dendritik hücreler ise TNF- $\alpha$  üretmekte, naive T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır<sup>3,15</sup>.

## Nötrofiller

Erken lezyonlarda epidermis içerisinde ve özellikle de parakeratoz alanlarında yoğun olarak bulunmaları, buna karşın eski lezyonlarda sayılarının az olması hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir<sup>6,7,10</sup>. Yapı-

lan araştırmalarda nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır<sup>17</sup>. Nötrofillerin hastalığıdaki önemine ilişkin bir diğer bulgu, ilaca bağlı agranulositoz durumunda psoriasisin remisyona girmesidir<sup>16</sup>. Nötrofiller, hastalığın, özellikler püstüler psoriasis ve guttat psoriasis gibi formlarında çok önemli rol oynamaktadır.

## Makrofajlar

Antijen sunma kapasitesine sahip hücrelerdendir. Hastalık patogenezine en önemli katkıları patogenezdeki en önemli sitokinlerden TNF- $\alpha$ 'yı en bol üreten hücre olmalarıdır<sup>16</sup>. Bu hücreler psoriatik lezyonlarda hemen bazal membranın altında bulunurlar ve ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar.

## Keratinositler

Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden TGF- $\alpha$ , psoriatik deride sergilenmesi artmış olan VEGF artırır, angiogenesisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır<sup>1</sup>. Ancak psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyarıcı en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir<sup>10,13</sup>. Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanısıra önemli antimikrobiyal peptitlerden  $\beta$ -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan birtakım defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobiyal peptitlerdir<sup>1,17</sup>. Psoriasisde antimikrobiyal peptitlerin de immün sistemi farklı basamaklarda aktive edebileceği ve derideki inflamasyonda rol oynayabileceğine ilişkin bulgular vardır<sup>7</sup>.

## Sitokinler ve Kemokinler

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller, sitokin ve kemokinlerdir. Psoriasis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1,6,8,12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18'in düzeyleri yüksektir<sup>13</sup>. Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir<sup>1</sup>. Bu sitokinlerden IL-2 en güçlü T-lenfosit büyüme faktörüdür. Ayrıca IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 'nın ve kendisinin üretimini uyarır. IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve angiogenezini uyarır. IL-12, T-lenfositlerin ve NK (natural killer) hücrelerinin proliferasyonu, fonksiyonları için son derece önemlidir ve bu hücrelerden TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  salımını uyarır. Buna ek olarak T-lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar ve dendritik hücre-T-lenfosit bağlanmasını sağlar. IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını, dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar. IL-20, keratinosit proliferasyonunu sağlar ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenler. IL-23, psoriatik deride bol miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksik T-lenfosit yanıtını düzenler. IFN- $\gamma$ , tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokinin salınımını sağlar. TNF- $\alpha$  ise, psoriasisdeki inflamasyon, angiogenez açısından son derecede önemlidir<sup>4,6,13</sup>.

## Regülatuar Hücreler

Psoriasisde temel sorunun sürekli bir immün stimülasyonla mı ilişkili olduğu yoksa immün reaksiyonu sınırlayan-yatıştırıcı mekanizmaların işlevsel bozukluğundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak yatıştırıcı mekanizmaların bozuk olabileceğine ilişkin kanıt regülatuar T hücreleriyle (Treg) D4+CD25+Foxp3+IL-7R10) ilgili araştırmalardan gelmiştir. Treg hücreler, normal koşullarda salgıladıkları IL-10, TGFβ gibi sitokinler aracılığıyla Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek immün aktivasyonu baskırlar<sup>10,12</sup>. Psoriasisde Treg hücrelerin regülatuar fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>. Sonuç olarak Treg hücrelerinin, fonksiyonel bozuklukları nedeniyle, psoriasisdeki ana efektör hücreler olan Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edememeleri patogeneizde önemli olabilir. Bu hücrelerin hastalık patogenezinde önemli olabileceğini destekleyen bir veri Alefacept (CD 2'yi hedefleyen füzyon proteini) ile uzun süreli remisyona giren psoriasis hastalarında Efektör T-hücresi/ Regülatuar T hücresi oranının tedavi sonrası 8'den 0'a düşmesidir<sup>2</sup>.

## Genetik Faktörler

Psoriasisin genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündüren önemli epidemiyolojik ve gözlemsel veriler mevcuttur. Örneğin psoriasis beyaz ırkta sık görülmekle birlikte (% 1-2), Eskimolar, Okyanus adalarının yerlileri gibi bazı ırklarda hiç görülmekte, sarı ırkta ve Afrikalılarda ise seyrek görülmektedir (%0.1)<sup>8,19,20</sup>. Ebeveynlerden birinde psoriasisin varlığı halinde çocukta psoriasis görülme riski %20-30, her iki ebeveynde de varsa %50-70 olarak saptanmıştır. İkiizler değerlendirildiğinde, ayrı yumurta ikizlerinin her ikisinde de psoriasis görülme oranı %20 iken tek yumurta ikizlerinde bu oranın %55 olduğu saptanmıştır. Tüm bu veriler psoriasisin genetik faktörlerle güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermekle birlikte hastalığın sorumlu tek bir gen lokusu belirlenmiş değildir. Ancak farklı kromozomlarda yer alan 9 adet psoriasis duyarlılık geni (PSORS 1-9) saptanmıştır<sup>19,20</sup>.

Genetik ilişki ve klinik seyir açısından psoriasisin iki farklı türünün olduğu bilinmektedir. Genellikle ikinci dekada başlayan, güçlü aile öyküsü ilişkisi olan ve daha ağır seyreden Tip I psoriasis HLA-Cw\*0602, HLA-DR4, HLA-B13 ve HLA-B17 ile ilişkilidir<sup>21</sup>. Özellikle HLA-Cw6 önemli olup bu doku grubunu taşımak bireyin psoriasis riskini 10 kat arttırmaktadır. Nitekim 40 yaşından önce başlayan hastalıkta HLA-Cw6 pozitifliği %85 iken, 40 yaşından sonra psoriasis başlayanların yalnızca %15'inde pozitifdir<sup>19</sup>. Geç başlayan, daha hafif seyreden ve tedavilere yanıtı daha iyi olan Tip II psoriasis ise genetik ilişki zayıftır ve belirli bir MHC grubuyla ilişki yoktur<sup>21,22,23</sup>.

Doku antijenleri ve psoriasisde yatkınlık genlerinin yanısıra belirli sitokinler ve inflamasyonda rolü olan moleküllerle ilişkili polimorfizmlerin de psoriasisde sağlıklılara kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunlara örnek TNF-α, VEGF, IL-1β ile ilgili polimorfizmlerdir<sup>24</sup>. Ayrıca farklı toplumlarda yapılan iki çalışmada, psoriasisdeki önemli sitokinlerden IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 subünitesini kodlayan IL12B, IL23R genlerinde polimorfizm olduğu gösterilmiştir<sup>24</sup>.

Sonuç olarak psoriasis gelişim sürecini özetlersek öncelikle bakteriler, ilaç, fiziksel travma gibi uyaranlar, derideki plasmositoid dendritik hücreleri aktive etmektedir. Bu aktivasyon sırasında bol miktarda salınan IFN-α, hastalığın erken evresindeki

en önemli sitokindir ve myeloid dendritik hücreleri uyararak bunların psoriasisdeki anahtar sitokinlerden IL-12 ve IL-23 üretmesini sağlar. Bu sitokinlerden IL-12 kazanılmış immün sistemi ve onun efektör hücreleri olan yardımcı T-lenfosit fonksiyonlarını uyarır. Bu uyarı sonucunda Th1 paterni immün yanıt oluşur ve deriye antijene spesifik efektör-bellek hücreleri göçer.

IL-23 ise doğal (naive) immüniteyi uyarır. IL-23'ün etkisiyle dokudaki T hücreleri IL-17 salgırlar. IL-17 ürettikleri için Th17 adı verilen bu hücrelerden açığa çıkan bu sitokinin etkisiyle farklı hücre gruplarından IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF açığa çıkar. Bu sitokinler aracılığıyla erken psoriasis lezyonlarında dominant hücre olan nötrofiller dokuya göçer. Keratinosit proliferasyonuna neden olur. IL-23'ün bir diğer etkisi ise CD4+ ve CD8+ lenfositlerin IL-22 sergilemesini arttırmaktır. IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu artırıp differansiasyonunu azaltan en önemli sitokindir ve psoriatik deride epidermal hiperproliferasyona neden olur.

Sonuç olarak psoriasisin ortaya çıkabilmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immün sistemin aktivasyonu, hem inflamasyonu sınırlayan mekanizmaların (Treg) bozukluğu hem de keratinositlerin hiperreaktif olması ile mümkündür. Ancak hastalığın organizmaya ait (self) antijenlere reaktiviteden kaynaklanan otoimmün bir hastalık mı olduğu yoksa eksojen veya endojen uyaranlarla oluşan bir immün aktivasyon mu olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır. Bu belirsizliğe karşın hastalığıdaki immün yanıtın mekanizmalarının aydınlatılması son yıllarda tedavide bir çığır açan ve sayıları giderek artan biyolojik ajanların geliştirilmesine olanak tanımıştır. Hastalığın tam olarak tedavi edilebilmesi ise patogenetik mekanizmaların daha iyi aydınlatılmasının yanısıra etkenin saptanmasıyla mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

1. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis:dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152:1098-107.
2. Yvonne Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leucocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2008;26:527-38.
3. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
4. Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-98.
5. Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:437-41.
6. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
7. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:616-24.
8. Griffiths CEM, Barker NWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;307:263-71.
9. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-15.
10. van de Kerkhof PCM. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007;157:4-15.
11. Bos JD, Hagens C, Das PK ve ark. Predominance of memory T-cells over naive T-cells in both and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989;281:24-30.
12. Guttman Yassky E, Krueger JG. Psoriasis:evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007;157:1103-15.
13. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:568-73.
14. Liu YC. IPC: professional type I interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005;23:275-306.

15. Zaba LC, Fuentes\_Duculan J, Eungdamrong NJ ve ark. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2008;17.
16. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:391-5
17. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clinics in Dermatol* 2007;25:589-95.
18. Sugiyama H, Gyula R, Toichi E ve ark. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanisms underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
19. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis:genetic associations and immune system changes. *Genes and Immunity* 2007;8:1-12.
20. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:93-122.
21. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985,13:450-6.
22. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA ve ark. HLA-Cw6 positive and HLA-Cw6 negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002;118:362-5.
23. Nair RP, Stuart PE, Nistor I ve ark. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827-51.
24. Nair PR, Reuter A, Stuart PE ve ark. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:1653-61.