



1. BÖLÜM: TANI

Akne Etiyopatogenezi

Prof. Dr. Gökür Kalkan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Akne patogenezi, pilosebace birimde multifaktöriyel özellikle kronik enflamatuvar bir süreçtir. Günümüzde her ne kadar moleküler biyoloji, genetik ve immünoloji alanında akne ile ilişkili yeni mekanizmalar ortaya konabilse de hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Burada öncelikle ilk kısımda akne patogenezindeki klasik temel mekanizmalar ele alınacak, sonrasında etiyopatogenezi de bilinmesi gereken güncel gelişmeler ve yenilikler özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Akne, patogenezi, komedon, FoxO proteinler, *P. acnes*

Abstract

The pathogenesis of acne is a chronic inflammatory process of a multifactorial nature taking place in the pilosebaceus unit. Although new mechanisms underlying acne have been demonstrated recently in molecular biology, genetics, and immunology, the aetiopathogenesis of the disease has not been fully clarified yet. Here, the classical basic mechanisms in the pathogenesis of acne will be discussed in the first section and then the current developments and novelties that need to be known in its aetiopathogenesis will be summarised.

Keywords: Acne, pathogenesis, comedon, FoxO1 proteins, *P. acnes*

Giriş

Akne vulgaris pilosebace ünitenin multifaktöriyel kronik enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasına neden olan temel faktörler Tablo 1'de, yenilikler ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Mikrokomedon ve intrafoliküler hiperkeratinizasyon

Akne ile ilgili tüm güncel yayınlarda vurgulanan başlangıçta ve aknenin her aşamasında var olan sürekli enflamasyondur. İnterlökin-1 alfa (IL-1 α) komedon oluşumu için gerekli kritik önemi olan komedojenik sitokindir. Akne öncü lezyon olan bu subklinik mikrokomedonlar zamanla komedon ve enflamatuvar lezyonlara olgunlaşırlar¹⁻⁵.

Akne de sebun anormallikleri

Sebun artışı ve serum lipid içeriğindeki değişiklikler (serbest yağ asidi, skualeen desaturasyonunda artış, linoleik asit seviyelerinde azalma), doğal immüneyi uyarıp enflamasyon yaratarak foliküler hiperkeratinizasyonu artırır⁶. Lipoperoksitler güçlü kemoatraktan lökotrien B4'ü üretir. Yağ asitleri salgısının fazlaca üretimi sebace bez açıklıklarını kapatarak anaerob lipidden zengin bir ortam oluşturur. Bu da bakteriyel kolonizasyona ve enflamasyona yol açar⁷.

Sebace bezler; salgıladığı pro-enflamatuvar sitokinler ve reseptörleri ile nöroendokrin fonksiyonları ve immünolojik fonksiyonları da olan organlardır^{6,8}. Sebace bezlerdeki androjen reseptörleri üzerinden etki gösteren androjenler,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Gökür Kalkan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: gokurkalkan@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2358-7938

Tablo 1. Akne patogenezinin temel faktörleri

Pilosebaze birimde androjen aktivitesiyle sebumun niceliksel/niteliksel değişimi
Anormal foliküler hiperkeratinizasyon ve mikrokomedon oluşumu
<i>P. acnes</i> 'in foliküler kolonizasyonu
Doğal ve kazanılmış immünite sonucu enflamasyon

Tablo 2. Akne patogenezinde etkisi olan yeni faktörler

Erken subklinik enflamasyon asıl başlatıcı ve tüm akne yaşam döngüsü boyunca sürekli olmakta
Akne patogenezinde anahtar FoxO1 eksikliği
mTORC1 aktivitesinde artış
Yüksek glisemik indeksli diyetler ve süt/mandıra ürünleri/doymuş yağlar akneyi alevlendirebilir
Disbiyozis/kutanöz mikrobiyomun dengesizliği
Akne ve barsak mikrobiyomu arası ilişki/mTOR yolu
Spesifik <i>P. acnes</i> suşları ve genomik sekanslar ile akne ilişkili
Antibiyotik direnci + virülans artışında <i>P. acnes</i> biyofilm oluşumu
FoxO1: Forkhead box O, mTORC1: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi-1

sebese bez büyümesini ve sebum salgısını artırır. Sebum üretimini kontrol eden üç farklı reseptör vardır. Peroksizom proliferatör-aktive reseptörü (PPAR), insülin benzeri büyüme faktör-1 (İGF-1) reseptörü, leptin reseptörüdür. PPAR sebositlerde de yer alırlar, sebese bezdeki yağ metabolizmasında önemlidir, retinoid reseptörleriyle birlikte sebum üretimi ve keratinosit farklılaşmasını düzenlemektedirler^{6,9}. İGF de sebese bez lipogenezini uyaran sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler [sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler (SREBPs)]-1'i uyandırır¹⁰. Sebositlerin leptinle uyarılmasıyla sebese lipid profilinde pro-enflamatuvar değişikliklere neden olur, enflamatuvar enzim ve sitokinlerde artış meydana gelir¹¹.

Bakteriyel kolonizasyon ve *P. acnes*

Akne etiopatogenezinde kilit rol üstlenen *P. acnes*, 2016'da Scholz ve Kilian¹² önerileri doğrultusunda *Cutibacterium acnes* şeklinde değiştirilmiştir. Ancak, daha önceki isimlendirme ile kafa karışıklığını önleme adına, kutanöz grup için *Propionibacterium* adını kullanmaya devam etmek taksonomik olarak geçerli olup yeni ismi kabul etme zorunluluğu yoktur¹³.

Pilosebaze birimde, kommensal bakteri *P. acnes*'in tetiklediği enflamatuvar cevap, akne patogenezinin temelini oluşturur. Gelişmiş biyokimyasal ve metagenomik çalışmalar sonucu, en güncel veriler ışığında, *P. acnes* proliferasyonunun akneli hastalarda tetikleyici olmadığı; akneli ve aknesi olmayanlarda *P. acnes*'in kantitatif farklılık göstermediği belirtilmiştir. Ancak spesifik *P. acnes* suşları ve özgün genomik sekanslar akne gelişimi ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. *P. acnes* suşlarının virülans özelliklerini artıran ve akne hastalarında anlamlı derecede yüksek olan önemli faktörlerinden birisi biofilm oluşumudur¹⁴. Biofilm oluşumu; foliküle yapışmayı sağlar, hiperkeratinizasyonu artırır ve antibiyotik direnci sağlar¹⁵.

P. acnes'in neden olduğu enflamatuvar mekanizmalar

a) *P. acnes*, Toll-benzeri reseptör-2 (TLR-2) ve TLR-4 aktivasyonunu sağlar. TLR'ler, aktifleştince; tümör nekroz faktör- α , IL-1 α , IL-1beta (β) ve IL-6,

8, 10, 12'yi içeren pro-enflamatuvar ve immünmodülatuvar sitokinler salınır. İnflamazomların aktivasyonu ile enflamasyon artar, dermal matriks destruksyonunda ve skar oluşumunda etkili metaloproteinaz üretiminde artış olur^{16,17}.

b) *P. acnes* tarafından salgılanan lipazlar, serum trigliseridlerini serbest yağ asitlerine çevirerek antimikrobiyal peptidleri [human β defensin 1 (HBD1), HBD2 ve katelisinler] uyarır, bakteriyel ve enflamatuvar cevap oluştururlar¹³.

c) *P. acnes*, caspase-1'in aktivasyonu ile sebositlerdeki nod benzeri reseptör P3 inflamazomunu aktifleştirir ve deriden aktif IL-1 β salınımına ve artışına yol açar¹⁸.

FoxO proteinleri

Tüm akne uyarıcı faktörler etkilerini akne patogenezinde kilit role sahip forkhead box O (FoxO) transkripsiyon faktörü nükleer FoxO1 seviyelerini azaltarak yaparlar. Akne, büyüme faktörü etkisiyle tetiklenen FoxO1'in nükleer eksikliği olarak da tanımlanmaktadır¹⁹. FoxO1, sestrin 3'ü uyararak, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi-1'i (mTORC1) inhibe eder. Pubertede ve insülin direncinin olduğu akne ile ilişkili sendromlarda, batı tipi beslenme ile artmış insülin/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sinyalleşmesi, FoxO1'in fosforilasyonla inhibisyonuna yol açar. Bu fosforilasyon, FoxO1'in mTORC1 üzerindeki inhibisyonunu kaldırarak mTORC1 aktivasyonunu başlatır. mTORC1, lipogenezin en önemli transkripsiyon faktörü olan SREBP-1'i aktifleştirir, sebese lipid sentezi uyarılır. mTORC1 aktivitesinin taş devri diyetle azaltılışı bu yolla olmaktadır. Tedavide kullanılan retinoid, antibiyotikler ve diyet değişiklikleri nükleer FoxO1 içeriğini artırarak, akne oluşumunu inhibe eder²⁰.

Diyet

Karbonhidrat ve şeker içeriği yüksek batı tipi beslenme, süt ve süt ürünlerinin fazla tüketimi insülini, IGF'yi ve mTORC1 sinyalini artırarak akne patogenezinde rol oynamaktadır. Akne vulgarisin obezite, tip-2 diyabet, kanser gibi mTORC1 ile ilişkili hastalıkların bir parçası olduğu ve pilosebaze ünitenin metabolik sendromu olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Dolayısıyla akneli bir hastaya bu açıdan da değerlendirme yapmak, risk grubundaki hastalarda serum glukoz ve insülin düzeylerini de incelemek gerekir²⁰.

Hormonlar

Akne etiopatogenezi ile ilintili olabilecek hormonlardan androjenler [testosteron, dehidrotosteron (DHT), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)] sebum üretimini en çok etkileyen hormonlardır. Sebese bezlerin büyüklüğünü ve sekresyonunu artırır. Bunlar arasında sadece testosteron ve DHEAS düzeylerinin akne şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²¹. Progesteron, 5 alfa-redüktazi inhibe ederek DHT oluşumunu önler. Reseptörleri bazal epidermal keratinositlerde bulunur ve menstrüel alevlenmelerden sorumludur^{21,22}. İnsülin sebese bezlerin büyümesini ve matürasyonunu sebositlerdeki büyüme hormonu [growth hormon: (GH)] reseptörlerini artırarak uyarır. Kortikotropin salgılatıcı hormon androjen etkinliğini hızlandırarak ve DHEAS'nin testosterona dönüşümünü stimüle ederek sebese bezleri ve lipogenezi etkiler. Melanokortinler reseptörleri olan MC-1R ve MC-5R ile sebese bezlerdeki sebositlerde sunulur. Sebosit farklılaşmasını ve lipogenezi kontrol ederler^{21,22}. Glükokortikoidlerin akneyi TLR-2 gen ekspresyonunu ve daha sonra pro-enflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyararak

artırdığı düşünülmektedir. Pituitar hormonlardan adrenokortikotropik hormon, GH, luteinizan hormon ve prolaktin androjen salınımını değişik yollardan regüle ederek sebum üretim stimülasyonuna neden olurlar²¹.

Akne etiyopatogenezindeki gelişmeler

Akne etiyopatogenezindeki gelişmelerin önemli bir kısmını kişiye özgün mikrobiyal parmak izi olarak da tanımlanan kutanöz mikrobiyom/mikrobiyota konusu ile ilgili bilgiler oluşturmaktadır. Aknenin bir mikroorganizmanın varlığına değil, mikrobiyota üyeleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı (disbiyozis) oluştuğu düşünülmektedir^{2,3}. Yeni tedavi yaklaşımı mikrobiyotadaki dengenin yeniden sağlanması yönünde önerilmektedir. Gündemdeki akne ile ilgili gelişmelerden biri de barsak mikrobiyomu ile ilgili olmaktadır. Barsak ve deri; yoğun vaskülarize edilmiş, zengin biçimde innerve edilmiş ortak bağıklık/nöroendokrin rolleri olan, amaç ve fonksiyonları yakın ilişkili olan organlardır²³. Sonuç olarak, mevcut gelişmelerden hareketle; doğal deri bariyerini düzelterek derinin mikrobiyomunu yeniden dengelemek, sebum miktarı/kalitesini düzenlemek, *P. acnes* biyofilmleri ve akne ilişkili patojenik suşlara odaklanmak, dirençli neden olmayan topikal antibakteriyeller kullanarak, alternatif ve bireyselleştirilmiş yeni tedavi modelleri geliştirmek hedeflenmektedir.

Kaynaklar

1. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, et al: Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:3-11.
2. Bhat YJ, Latief I, Hassan I: Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017;83:298-306.
3. Dréno B: What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:8-12.
4. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009;18:821-32.
5. Tan JKL, Gold LFS, Alexis AF, et al: Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. Semin Cutan Med Surg 2018;37:60-2.
6. Zouboulis CC: Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004;22:360-6.
7. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, et al: Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. J Mol Med Berl Ger 2006;84:75-87.
8. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, et al: Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. Br J Dermatol 2009;160:345-52.
9. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J: The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta 1996;1302:93-109.
10. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, et al: IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. J Invest Dermatol 2008;128:1286-93.
11. Töröcsik D, Kovács D, Camera E, et al: Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. Br J Dermatol 2014;171:1326-35.
12. Scholz CF, Kilian M: The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2016;66:4422-32.
13. Alexeyev OA, Dekio I, Layton AM, et al: Why we continue to use the name Propionibacterium acnes. Br J Dermatol 2018;179:1227.
14. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, et al: Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:5-14.
15. Platsidaki E, Dessinioti C: Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. F1000 Res 2018 Dec 19;7:F1000.
16. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, et al: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 2003;121:20-7.
17. Dessinioti C, Katsambas AD: The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:2-7.
18. Qin M, Pirouz A, Kim MH, et al: Propionibacterium acnes Induces IL-1 β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. J Invest Dermatol 2014;134:381-8.
19. Melnik BC: Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. Dermatoendocrinol 2011;3:141-65.
20. Melnik BC, Zouboulis CC: Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. Exp Dermatol 2013; 22:311-5.
21. Elsaie ML: Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol 2016;9:241-8.
22. Bhat YJ, Latief I, Hassan I: Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83:298-306.
23. Salem I, Ramser A, Isham N, et al: The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. Front Microbiol 2018;9:1459.