

A pikkelysömör patomechanizmusa

The pathogenesis of psoriasis

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.²

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömör az egyik legrészletesebben tanulmányozott bőrbetegség. Kialakulásában elsődleges szerepe van a keratinociták, neutrofilek, hízósejtek, T-sejtek és dendritikus sejtek közötti interakciónak. A sejtek között citokinek közvetítésével gyulladásozó és proliferációs amplifikációs körök alakulnak ki, melyek létrehozzák a betegségre jellegzetes fenotípusos eltéréseket. A gyulladásozó citokinek közül a legfontosabbak, mint az IL-17, az IL-23 és a TNF- α gátlása jelenleg a leghatékonyabb terápiás lehetőség psoriasisban.

Kulcsszavak:
psoriasis – keratinocita
– IL-17 – Th17 – TNF- α

SUMMARY

Psoriasis is one of the best studied skin diseases. Interaction between keratinocytes, neutrophils, mast cells, T-cells and dendritic cells plays pivotal role in the pathogenesis of the disease. Feed-forward circuits among these cells mediated by various pro-inflammatory cytokines lead to the development of the characteristic phenotypic alterations. Therapeutic inhibition of the central cytokines, such as IL-17, IL-23 and TNF- α , represent the most effective anti-psoriatic treatment nowadays.

Key words:
psoriasis – keratinocyte
– IL-17 – Th17 – TNF- α

A plakk típusú pikkelysömör rutin szövettani képén domináló eltérés a keratinociták kóros osztódása és differenciálódása, valamint a túlnyomóan limfocitászűrű gyulladásozó infiltráció. A 80-as évek elejéig a pikkelysömör kutatás elsősorban a keratinociták kóros proliferációjának és differenciálódásának vizsgálatára fókuszált (1), majd az immunológiai technikák fejlődése, valamint klinikai megfigyelések nyomán egyre inkább a bőr gyulladásozó mechanizmusainak vizsgálata került a betegséggel kapcsolatos kutatások középpontjába (2). A pikkelysömör kialakulásában jelen ismereteink szerint mind a veleszületett mind a szerzett immunrendszer elemei részt vesznek, kölcsönös párbeszédben a bőr szöveti sejtjeivel, a sejtek közötti kommunikációt pedig mediátorok (elsősorban citokinek) hálózata biztosítja (3). A betegség tüneteinek kialakulása felbontható egy kezdeti, iniciációs és egy fenntartó, amplifikációs fázisra.

A bőr- és immunsejtek szerepe a pikkelysömör patomechanizmusában

Mivel a psoriasisos citokin milió szintre mindegyik eleme alapvetően befolyásolja a keratinociták működését, ezért ál-

talános vélekedés szerint a hámsejtek a reagáló „hadtest”-et alkotják a betegség patogenezisében. A keratinociták a citokinek hatására képesek proliferációval és aktivációval válaszolni, és maguk is jelentős mennyiségű proinflammatorikus mediátort (citokinek, kemokinek, antimikrobiális peptideket) termelnek, T-sejteket, neutrofileket és dendritikus sejteket irányítanak a bőrbe, felerősítik a gyulladásozó folyamatot (4-6). A tumor nekrosis faktor (TNF)- α és az interleukin (IL)-17 például elsősorban a hámsejtek aktivációjáért és azok következményes citokin termeléséért felelős, míg az IL-22 a keratinocita proliferáció kulcs mediátora, így központi szerepet játszik az epidermisz megvastagodásában (7). Bár a fenti hipotézis alapján a keratinociták az immunsejtek aktivációját követően, másodlagosan vesznek részt a pikkelysömör kialakításában, számos kísérletes adat ismert, melyekben kizárólag a keratinociták funkciójának befolyásolása pikkelysömörhöz hasonló szöveti eltérések kialakulását eredményezi. Folyamatos epidermális Stat3 aktiválás vagy a Jun proteinek epidermális deléciója például pikkelysömörre emlékeztető, T-sejtekben gazdag infiltratív bőrgyulladást okoz (8, 9). Saját vizsgálatainkkal, melyekben a pikkelysömörös betegek tünetmentes bőrét hasonlítottuk

Levelező szerző: Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.
e-mail: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu

egészséges emberek bőréhez, számos olyan eltérést írtunk le, melyek felelősek lehetnek a pikkelysömörös betegek bőrtüneteinek kialakításáért (10). Psoriasisos beteg keratinocita őssejtjei egészséges ember sejtjeivel összehasonlítva *in vitro* kultúrában hiperproliferációt mutatnak olyan sejt környezeti hatásokra, melyek a pikkelysömörös tünetes bőrben megtalálhatók. Egészséges bőrben a fibronectin (FN) és annak EDA+ variánsa (más néven onkofötális fibronectin) csak sebgyógyulás esetén érintkezik a keratinocitákkal, míg a tünetmentes pikkelysömörös hámban a léziótól távoli területen is EDA+FN található a bazális keratinociták környezetében. A tünetmentes bőrben a keratinociták fokozott α 5-integrin kifejeződése is megfigyelhető, ami képes FN hatásra a sejtekben proliferációt indukálni. Ma már azt is tudjuk, hogy az EDA+FN a TLR4 receptoron keresztül a sejtek természetes immunválaszának aktivációját is képes beindítani (11). Emellett pikkelysömörben leírtak eltéréseket az epidermális barrier felépítésében szerepet játszó különböző transzkripciós faktorok (STAT, IRF-1, NF- κ B, peroxisoma proliferáció-aktivált receptor, notch receptor, kalcium- és más iontranszport fehérjék) szabályozásában is (12). A STAT1 transzkripciós faktor regulációjában saját vizsgálatainkkal is eltérést találtunk: míg a STAT1 egészséges sejtekben negatívan regulálta a FN és az EDA+FN kifejeződését, addig ez a szabályozó hatás a betegekből származó fibroblasztokban nem működött (13).

A pikkelysömörös bőrben nagy számban található **T-limfociták**, melyek egy része CD4, másik része CD8 pozitív sejt. Mind a CD4+ mind a CD8+ T-sejteken belül elkülöníthetők jellegzetes citokin-mintázattal rendelkező csoportok, így elsődlegesen interferon (IFN)- γ , IL-17, illetve IL-22 termelő sejtek. CD4+ helper sejtek esetén ezeket Th1, Th17 illetve Th22 sejteknek, a CD8+ citotoxikus limfociták esetén pedig Tc1, Tc17 illetve Tc22 sejteknek nevezzük (14). Az effektor sejtek mellett a psoriasisos bőrben és vérben jelen vannak úgynevezett szabályozó (regulátoros) T-sejtek is. Saját vizsgálataink szerint ezek működése psoriasisban azonban károsodott, így szabályozó feladatuk ellátására nem képesek, azaz nem gátolják megfelelő mértékben az effektor sejtek aktivációját (15).

A **dendritikus sejtek** (DC) alapvető szerepet játszanak a betegség patogenezisében, részben, mint a T-sejtek aktivátorai, részben, mint jelentős citokin és kemokin források (16). A bőrben található legfontosabb DC populációk az epidermális Langerhans sejtek, illetve a dermális mieloid (mDC) és plazmacitoid (pDC) dendritikus sejtek. A pikkelysömörös bőrben mintegy 30x több mieloid DC található, mint a nem tünetes vagy a normál bőrben, melyek többsége az úgynevezett inflammatórikus DC csoportba tartozik. Az inflammatórikus DC-k számos citokint termelnek, így képesek a gyulladást fokozni (TNF- α , IL-6), hámsejt proliferációt indukálni (IL-20), illetve Th1/Th17 irányú T-sejt differenciációt előidézni (IL-12, IL-23) – ezáltal a psoriasis patogenezisének központi szereplői (14, 17). Az úgynevezett rezidens mDC-k száma ugyanakkor psoriasisban nem emelkedett. Míg az mDC-k a gyulladást fenntartásban játszanak döntő szerepet, a plazmacitoid DC-k jelentősége a pikkelysömörös bőrtünetek kialakulásának ko-

rai fázisában fokozott. A bőr sérülésekor a keratinociták antimikrobiális peptidket (például LL37-t) termelnek, ami DNS-sel vagy RNS-sel komplexet képezve aktiválja a pDC-eket. Ez IFN- α/β felszabadulást eredményez, mely az mDC-k aktivációjához vezet (18). A Langerhans sejtek patogenetikai jelentősége psoriasisban kérdéses, de újabb vizsgálatok szerint a sejtek migrációja a korai életkorban kezdődő psoriasisban károsodott (19, 20).

Pikkelysömörben a **neutrofil granulociták** először a dermiszbe vándorolnak be, majd később az epidermiszbe migrálnak, ahol (Munro féle) mikroabszcesszusokban gyűlnek össze. A neutrofilok az elsődleges immunválasz szereplői, számos antimikrobiális peptidet tartalmaznak, illetve képesek úgynevezett extracelluláris csapdák (hálószerű extracelluláris struktúrák) képzésére is, melyek a psoriasisos bőrben is kimutathatók. A neutrofilok továbbá nagy mennyiségű IL-17 bőrbe szállításáért és felszabadításáért is felelősek lehetnek, hozzájárulva így az IL-17 központú gyulladást előidéző kialakításához (21, 22).

A **veleszületett limfoid sejtek** (ILC) heterogén sejtcsoportot alkotnak, közös jellemzőjük, hogy sem antigén receptort, sem T vagy B-sejt markereket nem expresszálnak. Meghatározó szerepet játszanak a szöveti újonképződésben, a szöveti védelemben, és a nyirokcsomó magzati korban történő kialakulásában. Újabb vizsgálatok szerint az IL-17 termelésre képes ILC3 sejtek lényegesen magasabb számban vannak jelen pikkelysömörös betegek vérében és tünetes bőrében, ami anti-TNF kezelés során normalizálódik (23, 24).

A **hízósejtek** a plakk kialakulásának korai fázisában jelennek meg a bőrben, és számos gyulladást előidéző citokint (pl. IL-8, IL-17, IL-22) termelnek. A **természetes öló (NK) és NK-T sejtek** az immunsejtek heterogén csoportját alkotják, számuk jelentősen emelkedett a pikkelysömörös tünetes bőrben. A hízósejtekhez hasonlóan számos proinflammatórikus citokint képesek expresszálni. Bár mindkét sejtcsoport egyértelműen hozzájárulhat a gyulladást előidéző folyamatok kialakulásához és fenntartásához, pontos szerepük a psoriasis patogenezisében nem tisztázott.

Citokinek a psoriasis patogenezisében

A patogenetikailag jelentős kóros sejt-hálózatok kialakulását sejtközi mediátorok (elsősorban citokinek) irányítják, melyek jelenleg a legfontosabb terápiás célpontot is jelentik a betegség kezelésében. Jelen ismereteink szerint a pikkelysömör patogenezisében a legfontosabb szerepet az IFN- α , az IL-17, IL-22, IL-23 és a TNF- α játsszák.

Az **IFN- α** termelését psoriasisban a pDC-k végzik. Az IFN- α az mDC-k igen erős aktivátora, hatására azok IL-12, IL-15, IL-18 és IL-23 expressziója jelentősen fokozódik. Az IFN- α így a psoriasis egyik legkorábbi gyulladást előidéző citokinje. Számos adat utal arra, hogy a psoriasis kialakulásában az **IL-17** a legfontosabb citokin (terjedelmi okok miatt ebben a közleményben nem részletezzük az IL-17 valamennyi psoriasisoshoz köthető funkcióját, utalunk a BVSZ 2015/4. számában a témában megjelent közleményre). Psoriasisban az IL-17 termelés elsődleges szereplői a bőrben

lévő Th17 sejtek, ugyanakkor más sejtek, pl. neutrofilok, hízósejtek, ILC-k is részt vesznek benne. Az IL-17 receptorok szinte valamennyi bőrsejten, így a keratinocitákon, endotél sejteken, fibroblasztokon is megtalálhatók. Az IL-17 hatása ezért rendkívül szerteágazó, a bőr sejtjeinek hiperproliferációjától citokin, kemokin és antimikrobiális peptid termelésen keresztül immunsejtek beáramlásának fokozásáig, neutrofilek aktiválásáig terjed (16, 25). A Th17 sejtek képződését/aktiválódását a dendritikus sejtekből felszabaduló **IL-23** indítja el. IL-23 hatására a naiv limfocitákban Th17 irányú differenciálódás kezdődik, ami végző soron IL-17 (valamint IL-21 és IL-22) termeléshez vezet. Az IL-23 patogenetikai jelentőségére utal, hogy az IL-23 receptort kódoló gének psoriasisra hajlamosító génként szerepelnek (26). Az anti-IL-17 szerekhez hasonlóan az anti-IL-23 biológiai terápiák is kimagaslóan hatékonyak a psoriasis kezelésében, ami további bizonyítékot szolgáltat a citokinek patogenetikai szerepére. Az aktivált Th17 sejtek az IL-17-tel együtt **IL-22**-t is termelnek. Az IL-22 elsősorban a keratinocitákra fejt ki hatását, fokozza azok migrációját és proliferációját, gátolja differenciálódásukat, kemokinek és attraktánsok expresszióját indukálja. Az IL-22 terápiás célú gátlása ugyanakkor nem volt hatásos psoriasisban. A **TNF- α** történetileg rendkívül fontos szereplő a psoriasis patogenezisében, mivel ez volt az első citokin, melynek monoklonális antitesttel illetve fúziós proteinnel történő gátlásával a betegség hatékonyan kezelhető volt. A TNF- α szintje jelentősen emelkedett mind a betegek szérumban mind a bőrben az egészségesekkel összehasonlítva (27). A TNF termelésében számos sejt részt vesz, és hatásai az IL-17-hez hasonlóan igen szerteágazóak.

A psoriasis patogenetikai modellje

A pikkelysömört mai ismereteink szerint IL-17/23-mediált betegségnek tartjuk. A betegség kialakulását feloszthatjuk korai (iniciációs) és késői (amplifikációs) fázisokra. A korai szakaszt elsősorban DC-k és autoreaktív T-sejtek aktivációja jellemzi. Az első lépések egyike feltehetően a pDC-k aktiválódása, melyek IFN- α termelésükkel a következő lépésben inflammatórikus mDC-ket aktiválnak. Az aktiválódó pDC-k és mDC-k érett antigén prezentáló sejtekké és jelentős citokin termelőkké válnak. Az IL-23 termelő gyulladós mDC-k a naiv T-sejtek Th17 irányú differenciálódását indítják el. Az amplifikációs fázisban a T-sejt alcsoportok és más immunsejtek széles körű aktivációja következik be, mely a gyulladós reakció és a következményes szöveti reakció felerősödését hozza magával. Ennek egyik legfontosabb eleme a DC aktiváció hatására bekövetkező dermális T-sejt reorganizáció, illetve DC/T-sejt klaszterek kialakulása. Ugyancsak központi jelentőségűek a keratinocita citokinek hatására kialakuló pozitív visszacsatolású körök, melyek a gyulladás további felerősödését eredményezik.

Összefoglalva, az elmúlt évek alap, transzlációs és klinikai kutatási eredményei lehetővé tették a pikkelysömör patogenezisének alaposabb megismerését. A betegség meghatározójának ma az IL-23/Th17/IL-17 tengelyt tartjuk, mely-

nek terápiás célú befolyásolása a betegek többségében csaknem teljes tüneti kontrollt eredményez.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a PEPSYS-GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt támogatta.

IRODALOM

1. *Sabat R., Sterry W., Philipp S. és mtsai.*: Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clin Dermatol* (2007) 25, 504-509.
2. *Gottlieb S. L., Gilleaudeau P., Johnson R. és mtsai.*: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Medicine* (1995) 1, 442-447.
3. *Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E. és mtsai.*: Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* (2018) 19, 179-209.
4. *Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suarez-Farinas M. és mtsai.*: Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2011) 131, 677-687.
5. *Nograla K. E., Zaba L. C., Guttman-Yassky E. és mtsai.*: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* (2008) 159, 1092-1102.
6. *Harper E. G., Guo C., Rizzo H. és mtsai.*: Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* (2009) 129, 2175-2183.
7. *Wolk K., Haugen H. S., Xu W. és mtsai.*: IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)* (2009) 87, 523-536.
8. *Sano S., Chan K. S., Carbajal S. és mtsai.*: Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* (2005) 11, 43-49.
9. *Zenz R., Eferl R., Kenner L. és mtsai.*: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* (2005) 437, 369-375.
10. *Bata-Csörgő Z., Széll M.*: The psoriatic keratinocytes. *Expert Review of Dermatology* (2012) 7, 473-481.
11. *Okamura Y., Watari M., Jerud E. S. és mtsai.*: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* (2001) 276, 10229-10233.
12. *McKenzie R. C., Sabin E.*: Aberrant signalling and transcription factor activation as an explanation for the defective growth control and differentiation of keratinocytes in psoriasis: a hypothesis. *Exp Dermatol* (2003) 12, 337-345.
13. *Gubán B., Vas K., Balog Z. és mtsai.*: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol* (2016) 174, 533-541.
14. *Lowe M. A., Suarez-Farinas M., Krueger J. G.*: Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* (2014) 32, 227-255.
15. *Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E. és mtsai.*: Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* (2005) 174, 164-173.
16. *Zaba LC., Fuentes-Duculan J., Eungdamrong NJ. és mtsai.*: Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* (2009) 129, 79-88.
17. *Johnson-Huang L. M., McNutt N. S., Krueger J. G. és mtsai.*: Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol* (2009) 29, 247-256.
18. *Lande R., Gregorio J., Facchinetti V. és mtsai.*: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* (2007) 449, 564-569.

19. Shaw F. L., Melody K. T., Ogden S. és mtsai.: Treatment-related restoration of Langerhans cell migration in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 268-271.
20. Shaw F. L., Cumberbatch M., Kleyn C. E. és mtsai.: Langerhans cell mobilization distinguishes between early-onset and late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2010) *130*, 1940-1942.
21. Lin A. M., Rubin C. J., Khandpur R. és mtsai.: Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* (2011) *187*, 490-500.
22. Reich K., Papp K. A., Matheson R. T. és mtsai.: Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* (2015) *24*, 529-535.
23. Teunissen M. B., Munneke J. M., Bernink J. H. és mtsai.: Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 2351-2360.
24. Villanova F., Flutter B., Tosi I. és mtsai.: Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKP44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 984-991.
25. Cai Y., Shen X., Ding C. és mtsai.: Pivotal role of dermal IL-17-producing gammadelta T cells in skin inflammation. *Immunity* (2011) *35*, 596-610.
26. Lowes M. A., Russell C. B., Martin D. A. és mtsai.: The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* (2013) *34*, 174-181.
27. Arican O., Aral M., Sasmaz S. és mtsai.: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* (2005) *2005*, 273-279.

Érkezett: 2018. 07. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között sem vállal felelősséget.