

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ/DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI



**PSORİAZİS HASTALARINDA ADAM17 VE ADAM10 PROTEİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren GÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sevilay KILIÇ

ÇANAKKALE 2020

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ / DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI

**PSORİAZİS HASTALARINDA ADAM17 VE ADAM10 PROTEİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren GÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sevilay KILIÇ

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Kodu: 2677

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri... ve... Hüsnü Hacı, uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr.... Caren... G.H.J... 'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/03/2020

TEZ KONU BAŞLIĞI

...Pacrima... Hüsnü Hacı
ANAMİT ve ADAMİD Protein
...Diğerleri... Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serdar Kılıç

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Serdar Kılıç

İmzası

Selda Kızılormanlı

Halka Altınsoy

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 10/03/2020 tarih ve 1.17.19.2. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan

Dekan

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tezimin yapım süresince her konuda ve her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Sevilay KILIÇ' a,

Ayrıca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansına eriştiğim, meslek hayatıma sonsuz katkıları olan Prof. Dr. Zerrin ÖĞRETMEN ve Dr. Selda IŞIK MERMUTLU hocalarıma,

Tezimin laboratuvar çalışma sürecinde destek olan sevgili hocam Doç. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU' na ve tez jürim de yer alarak katkılarıyla bana destek olan Dr. Hülya ALBAYRAK hocama,

Göreve başladığım ilk günden itibaren dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım bu yolda birlikte yürüdüğüm canım arkadaşlarım Dr. Bengisu ÖZARSLAN, Dr. Ekin Özge AYKAN, Dr. Duygu ALPTEKİN AVCI, Dr. Alper EKİNCİ ve Dr. Sevgi ÖZTÜRK' e ve sevgili hemşirelerimiz Dilek BULGAN, Emine Eker KORKMAZ ve Serap YALÇIN' a,

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan, sonsuz sabrı ve anlayışıyla her zaman destek olan canım arkadaşım Dr. Buse YÜKSEL' e ve tezimin oluşma aşamasında ve yazım süresince desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Hasan GÜL ve Dr. Taner KARAKAYA' ya

Tezimin finansal desteğini sağlayan ÇOMÜ BAP birimine,

Daha önceden olduğu gibi hayatımın her aşamasında ve her zaman benimle birlikte olacak olan annem, babam ve kardeşime, dünyamı değiştiren, hayat arkadaşım, sonsuz sevgisi ve inancıyla en büyük destekçim canım eşim Özcan GÜL 'e teşekkür ederim.

Dr. Ceren GÜL

Mart 2020

ÖZET

Amaç: Psoriasis; patogenezi tam olarak aydınlatılmamış inflamasyon, hiperproliferasyon ve neoanjiyogenezis ile karakterize kronik bir deri hastalığıdır. ADAM17 ve ADAM10 tümör nekrozis faktör (TNF) başta olmak üzere hücre membranına bağlı proteinlerin enzimatik kırılmasına yol açarak aktivasyon veya inaktivasyonuna neden olan, inflamasyon başta olmak üzere pek çok hücreyel olayda rol alan iki proteazdır. Yaptığımız çalışmada psoriasisli hastalarda serum ADAM17 ve ADAM10 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak inflamasyonun önemli iki regülatörü olan bu iki proteazın psoriasis patogenezi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza 90 psoriasis ve 89 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 179 kişi dâhil edildi. Psoriasis hastalarının demografik verileri, sigara ve alkol kullanımları, hastalık başlangıç yaşları ve süreleri, kullanılan tedaviler, PAŞİ skorları, tırnak ve eklem tutulumları değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her birinde serum ADAM17 ve serum ADAM10 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda serum ADAM10 ve ADAM17 ortalaması sırasıyla $3,1\pm 2,2$ ve $76,5\pm 31,1$; kontrol grubunun ADAM10 ve ADAM17 ortalaması sırasıyla $8,6\pm 3,7$ ve $29,5\pm 22,4$ olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında ADAM10 ve ADAM17 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$). Serum ADAM17 ve ADAM10 düzeyleri ile PAŞİ skoru, tırnak tutulumu, eklem tutulumu gibi psoriasis kliniğini etkileyen faktörler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda psoriasislilerde ADAM17 seviyelerini yüksek, ADAM10 seviyelerini ise düşük saptadık. ADAM17' nin psoriasis patogenezi ile ilgili bir proteaz olduğu, ADAM10' un düzey düşüklüğünün ise keratotosit farklılaşması ve proliferasyonunu düzenleyici etkisine bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Psoriasis patogenezi ile ADAM17 ve ADAM10 ilişkisinin daha

kapsamlı araştırılması ve ADAM17 veya ADAM10 üzerinden yeni tedavi modaliteleri geliştirilebileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: ADAM17, ADAM10, Psoriasis Patogenezisi, Metalloproteazlar.



ABSTRACT

Introduction and Aim: Psoriasis; whose pathogenesis is not fully elucidated is a chronic skin disease characterized by inflammation, hyperproliferation and neoangiogenesis. ADAM17 and ADAM10 are two proteases that cause activation or inactivation by causing enzymatic breakdown of cell membrane-bound proteins, primarily tumor necrosis factor (TNF), and play an important role in many cellular events, primarily inflammation. In our study, we aimed to determine the relationship between these two proteases and psoriasis pathogenesis by comparing serum ADAM17 and serum ADAM10 levels in healthy control group and psoriasis patient group.

Method: A total of 179 people, 90 psoriasis and 89 healthy controls were included in our study. Demographic data, cigarette and alcohol use, disease onset and duration, treatments, PASI scores, nail and joint involvement of psoriasis patients were evaluated. Serum ADAM17 and serum ADAM10 levels were measured by ELISA method in each patient and control group.

Results: In patient group the means of serum ADAM10 and ADAM17 respectively $3,1 \pm 2,2$ and $76,5 \pm 31,1$; in control group the means of serum ADAM10 and ADAM17 respectively $8,6 \pm 3,7$ and $29,5 \pm 22,4$ were determined. A significant difference was found between the patient and control groups in terms of the means of ADAM10 and ADAM17 ($p=0.0001$). No significant relationship was found between serum ADAM17 and ADAM10 levels and factors affecting the psoriasis clinic such as PASI score, nail involvement, joint involvement.

Conclusion: In our study, we found ADAM17 levels high and ADAM10 levels low in patients with psoriasis. We think that ADAM17 is a protease related to psoriasis pathogenesis, and the low level of ADAM10 may be related to the regulatory effect of keratinocyte differentiation and proliferation. It was concluded that a more comprehensive investigation of the relationship between

ADAM17 and ADAM10 in the pathogenesis of psoriasis and new treatment modalities can be developed through ADAM17 or ADAM10.

Key Words: ADAM17, ADAM10, Psoriasis Pathogenesis, Metalloproteases.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. Genetik	5
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler	6
2.1.4. Patogenezis.....	7
2.1.4.1. Keratinositler	7
2.1.4.2. Dendritik Hücreler	8
2.1.4.3. T Lenfositler	9
2.1.4.4. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreler.....	10
2.1.4.5. Nötrofiller.....	11
2.1.4.6. Makrofajlar, Mast Hücreleri	11
2.1.4.7. Sitokinler	12
2.1.5. Klinik.....	14
2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris(Kronik Plak Tip)	14
2.1.5.2. Guttat Psoriasis.....	14
2.1.5.3. Eritrodermik Psoriasis	15
2.1.5.4. Püstüler Psoriasis	15
2.1.5.5. Psoriatik Tırnak	16
2.1.5.6. Psoriatik Artrit.....	16

2.1.6.	Histopatoloji.....	17
2.1.7.	Tedavi.....	17
2.1.7.1.	Topikal Tedaviler.....	17
2.1.7.2.	Fototerapi.....	20
2.1.7.3.	Sistemik Tedavi.....	21
2.1.7.3.1.	Geleneksel Tedaviler	21
2.1.7.3.2.	Biyolojik Ajanlar.....	23
2.2.	ADAM (Bir Disintegrin ve Metalloproteaz)	24
2.2.1.	ADAM17	27
2.2.1.1.	ADAM17' nin İşlevi.....	28
2.2.1.1.1.	ADAM17 ve İnflamasyon	29
2.2.1.1.2.	ADAM17 Aktivitesinin İn Vivo Olarak İncelenmesi	31
2.2.1.1.3.	ADAM17 Aktivitesi Regülasyonu.....	31
2.2.2.	ADAM10	33
2.2.2.1.	ADAM10 Yapısı ve Bileşenleri	33
2.2.2.2.	ADAM10 İşlevi	33
2.2.2.2.1.	ADAM10 ve İnflamasyon	34
2.2.2.2.2.	ADAM10 İn Vivo Çalışmalar ve Nöral Gelişim	35
2.2.2.2.3.	ADAM10 Regülasyonu.....	36
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması	36
3.2.	Araştırmanın Uygulanışı.....	37
3.2.1.	Psöriazis Klinik Değerlendirilmesi.....	38
3.2.2.	Örneklerin Toplanması	39
3.2.3.	Serum ADAM17 ve ADAM10 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	39
3.3.	Etik İzinler ve Finansman	40
3.4.	İstatiksel Analiz.....	40
4.	BULGULAR.....	40
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇ.....	55
7.	KAYNAKÇA	56

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADAM: Bir Disintegrin ve Metalloproteaz

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

IL: İnterlökin

ASH: Antijen Sunucu Hücre

EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

EGF: Epidermal Büyüme Faktör

FasL: Fas Ligand

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

ERAP: Endoplazik Retikulum İlişkili Protein

Nf- KB: Nükleer Faktör Kappa Beta

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

NK: Natural Killer

AMP: Antimikrobiyal Peptid

LL-37: Kathelisidin

TLR: Toll Benzeri Reseptör

pDH: Plazmatoid Dendritik Hücre

mDH: Myeloid Dendritik Hücre

IFN: İnterferon

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

CLA: Kutanöz Lenfosit Antijeni

Treg: Regulator T hücre

PsA: Psoriatik Artrit

VYA: Vücut Yüzey Alanı

UV: Ultraviyole

MMP: Matriks Metalloproteaz
TACE: Tümör Nekrozis Faktör Alfa Dönüştürücü Enzim
TIMP: Doku Matriks Proteaz İnhibitörü
VCAM: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
ICAM: İntraselüler Hücre Adhezyon Molekülü
CSF: Koloni Stimülan Faktör
sIL: Solubl İnterlökin
TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TGF- α : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Alfa
PMA: Phorbol Myristate Asetat
PKC: Protein Kinaz C
RIP: Regüle İntramembranöz Proteoliz
MPD: Membran Proksimal Domain
VE: Vasküler Endotel
APP: Amiloid Prekürsör Protein
HB-EGF: Heparine Bağlanan Epidermal Büyüme Faktörü
TNFR: Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü
İAİH: İmmünite Aracılı İnflamatuar Hastalık
İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
MS: Multipl Skleroz

ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1: Psoriazisin immünolojik yolaklarını gösteren şema

Şekil 2: ADAM' ların yapısal bileşenlerini ve ektodomain shedazını gösteren şematik diagram

Şekil 3: İnsan ADAM ailesinin 21 üyesi, metaloproteinaz aktiviteleri ve ekspresyon bölgeleri ile ilgili şema

Şekil 4: (A) ADAM ailesi atipik üyeleri ADAM17 ve ADAM10' un yapısal bileşenleri (B) ADAM ailesi tip 1 transmembran metalloproteazları tipik üyelerinin yapısal bileşenleri

Şekil 5: ADAM17' nin TNF-a ektodomain shedazını gösteren şema

Şekil 6: Hastalık başlangıç yaşı ile ADAM10 düzeylerinin korelasyonu

Tablo1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Tablo2: Hasta grubunun hastalık özellikleri

Tablo3: Hasta grubunun özellikleri

Tablo4: Hasta ve kontrol gruplarının ADAM10 ve ADAM17 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo5: Hasta grubunda hastalık özelliklerine göre ADAM10 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo6: Hasta grubunda hastalık özelliklerine göre ADAM17 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo7: Hasta grubunda ADAM 10 ile yaş ve hastalık özelliklerinin korelasyonu

Tablo8: Hasta grubunda ADAM17 ile yaş ve hastalık özelliklerinin korelasyonu

Tablo9: Hasta grubunda tedavi almayan ya da topikal tedavi alan hastalar ile sistemik tedavi alan hastaların ADAM10 ve ADAM17 değerlerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis lokalize veya jeneralize, keskin sınırlı, eritemli, skuamlı, papül ve plaklarla karakterize, kronik seyirli immunité aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). Genetik yatkınlığı olan kişilerde travma, infeksiyon, ilaç kullanımı gibi çevresel faktörlerin tetiklemesiyle meydana gelir (2). Genel populasyonun yaklaşık %2' sini etkilemektedir (3). Patogenezinde keratinositler, dendritik hücreler, T lenfositlerin merkezi rol oynadığı, doğal ve adaptif immün sistemin etkilendiği bir immün cevap ortaya çıkar (4). Keratinosit ve dendritik hücre gibi doğal immün sistem elemanlarının aktivasyonunu takiben naif T hücreleri, tümör nekrozis faktör-alpha (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi sitokinlerin etkisi ile aktive olur ve deriye doğru göç eder. T helper 1 (Th-1) ve T helper 17 (Th-17) hücreleri, deride antijen sunan hücreler (ASH) tarafından salgılanan IL-12 ve IL-23 ile aktive edilir. TNF- α gibi çeşitli sitokinler aracılığıyla kronik bir inflamasyon meydana gelir ve deri bulgularına neden olan epidermal hiperproliferasyon, differansiyon, apoptozis, neoanjiyogenezise yol açar (5). Bu inflamatuvar süreç psoriasis dışında psoriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit gibi pek çok inflamatuvar hastalıkların patogenezinde de rol oynamaktadır.

Metalloproteinaz ailesinden olan ADAM' lar (a disintegrin and metalloproteas; bir distegrin ve metalloproteaz) hücre membranına bağlı ve çinko bağımlı proteinlerdir. Bugüne kadar insan genomunda 13'ü sadece proteolitik aktivite diğer sekiz tanesinin ise proteolitik aktivitenin yanı sıra biyolojik fonksiyonlarda da kritik rol oynayan toplamda 21 ADAM tanımlanmıştır (6). ADAM' lar, hücre dışı matriksin homeostazı, hücre içi sinyal iletimi, organogenezis, inflamasyon, doku remodelingi, adezyon ve hücre migrasyonu gibi pek çok önemli biyolojik olayda rol oynayan bir gen ailesidir (7). Bu gen ailesi içinden ADAM17 membrana bağlı tümör nekrozis faktör (TNF) öncülünü çözülebilir aktif forma dönüştüren enzim olarak 1997' de keşfedilmiştir. Bunun yanı sıra sitokin reseptörleri (IL6-R, TNF-RI, TNF-RII), Erb ligandları (TGF- α amphiregulin), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ligandı ve adezyon proteinleri (L-selektin, ICAM-1) gibi pek çok substrat ADAM17 ile kırılma sonucu

aktive veya inaktive olur (8). Sitokin TNF- α 'nın inflamatuvar süreçlerde ve immün aracılı bozukluklarda önemli bir rolü olduğundan, TNF- α 'nın bloke edilmesini hedefleyen terapötik yaklaşımlar pek çok hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır. TNF- α psoriasis patogenezinde yer alan en önemli sitokinlerden bir tanesidir ve yine psoriasis tedavisinde bugün birçok tümör nekrozis faktör inhibitörü (anti- TNF) ajan kullanılmaktadır. İleride ADAM17 inhibisyonunu hedefleyen tedavi ajanlarının keşfi ve kullanımı ile TNF- α 'nın hem doğrudan salgılanmasının hem de psoriasis patogenezinde etkili diğer pek çok kemokin, sitokin, büyüme faktörleri ve ligandların inhibisyonu da sağlanmış olacaktır.

ADAM protein ailesinin bir diğer üyesi olan ADAM10, protein sekansı ve katalitik alanlarının yapısal özellikleri bakımından ADAM17'ye en çok benzeyen proteazdır ve çoğunlukla ortak substratların salınımında ve parçalanmasında görev alırlar. ADAM10'un birçok parakrin sinyal mekanizması içinde rol oynadığı ve Notch reseptörleri, delta-like 1, IL6-R, CXCL-16 ve CD23 dâhil birçok substratın kırılmasında görev aldığı gösterilmiştir (9). ADAM10 cilt morfogenezini ve homeostazını belirleyen anahtar sinyal yollarının düzenlenmesinde yer alır (10). ADAM10 aynı zamanda TNF- α salınımına ve dolayısıyla aktivasyonuna da aracılık eder (11). Ayrıca ADAM10 immün hücreler için, T hücre apoptozisi ve sitotoksik fonksiyonunda önemli rol oynayan TNF ile ilişkili bir ölüm faktörü olan Fas ligand (FasL) kırılmasında görev alan major proteazdır (12). Sonuç olarak her iki proteazda inflamatuvar cevabın modülasyonunda pek çok önemli basamakta görev alırlar.

Bunlardan yola çıkılarak ADAM17 ve ADAM10'un proinflamatuvar, proanjiogenik, hiperproliferatif fonksiyonları aracılığıyla psoriasis patogenezinde etkili metalloproteazlar olabileceğini düşünmekteyiz. Bizde psoriasis hasta serumlarında ADAM17 ve ADAM10 düzeyini araştırmak ve hastalık patogenezi ayrıca klinik aktivasyonla ilişkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Psoriasis; simetrik yerleşimli sıklıkla ekstansör yüzeyleri tutan keskin sınırlı, eritemli, skuamli papül ve plaklarla karakterize tırnak ve eklem tutulumu yapabilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Saçlı deri ve sakral bölge, ekstansör yüzeyler dışında sırasıyla en sık etkilenen bölgelerdir. Sedefi renkli skuamlar nedeniyle halk arasında “sedef hastalığı” olarak adlandırılmaktadır (2,13). Genellikle erişkin dönemde başlar ancak doğumdan itibaren her yaşta görülebilir, alevlenmeler ve remisyonlarla kronik bir seyir izler (2,13–15). Şiddetli komorbiditelerle seyretmesi, yaşam süresini etkileyen komplikasyonları ve diğer inflamatuvar hastalıklar ile birlikte görülmesinden dolayı psoriasis artık sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Psoriasis eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. İlk tanımlama Corpus Hippocraticum adlı yapıtta yer almaktadır. Milattan önce Hipokrat, psoriasis olması olası hastalıktan bahsederken Yunanca kabuk kepek anlamına gelen psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Hastalığa ait ilk doğru tanımlama Celsus tarafından yapılmış ancak impetigonun bir varyantı olarak ifade edilmiştir. Sonrasında R. Willan psora lepra adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ve psoriazisi ayırmış ve klasik klinik özelliklerini tanımlayarak ayrı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. 1841 yılında ilk olarak psoriasis ismi Ferdinand Von Hebra tarafından kullanılmıştır (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik seyirli ve kütatif bir hastalık olmadığı için genel populasyonda psoriasis prevalansı göreceli yüksektir, %0,6 ile %4,8 arasında değişmektedir (17). Hastalık prevalansı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak dünya üzerinde değişiklik göstermektedir. En sık beyaz ırkta görülen psoriasis, Eskimolar, Japonlar, zenciler ve kızıl derililerde daha az ortaya çıkmaktadır (13).

Bu konuda yapılan en güncel sistematik derlemede Michalek ve ark. dünya genelinde yapılan 76 çalışmaya göre erişkinlerdeki psoriasis prevalansını %0,51 ile 11,43, çocuklardaki prevalansı ise %0 ile 1.37 arasında bildirilmiştir. Yazarlar bu verilerin 20 ülkeden geldiğini belirtmekte halen dünyanın geniş bir coğrafyasında psoriasis prevalansının bilinmediğini göstermektedir (18). Kuzey ülkelerinde ekvatorun uzaklaştıkça soğuk iklim eksenli bir prevalans artışı ve ekvatora yaklaştıkça Afrika Asya ülkelerinde prevalansta azalma dikkat çekicidir. Bu coğrafik dağılım genetik faktörler ve çevresel antijenlere maruziyetlerle açıklanabilir (19).

Ülkemizde Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı 329 psoriasis hastasından oluşan retrospektif epidemiyolojik çalışmada psoriasis prevalansı %1,3 olarak bulunmuştur. Kadınlarda daha erken yaşta başlarken erkeklerde ise aile öyküsünün daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (20).

Psoriasis her iki cinsiyeti eşit etkiler ve her ırkta görülebilir. Hastalık başlangıç yaşı değişmektedir yaşamın her döneminde görülebilir ancak sıklıkla 15-20 yaş ve 50-60 yaşlarında artış gösterir (21).

Başlangıç yaşına göre iki ayrı grupta sınıflandırılmaktadır. İlk grup Tip 1 psoriasis erken başlangıç yaşı, aile öyküsü ve HLA (human leukocyte antigen; insan lökosit antijeni) Cw6 pozitifliği ile ilişkilidir. İkinci grup Tip 2 psoriasis daha geç başlangıçlıdır genellikle 40 yaş üzerinde görülür ve aile öyküsü, HLA pozitifliği daha düşük orandadır. Erken başlangıç yaşı ve aile öyküsü kötü prognozla ilişkilidir (22,23).

2.1.3. Etiyoloji

Psoriasis etiyopatogenezi hakkında soru işaretleri halen devam eden bir hastalıktır. Genetik zemini yatkın olan kişilerde travma enfeksiyon ilaçlar gibi çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immün disregulasyon ve anormal keratinizasyon ile karakterize multifaktöriyel bir deri hastalığıdır (13,24,25).

Travma, stres, infeksiyon, ilaçlar gibi tetikleyici faktörler aynı zamanda hastalığın alevlenmesine neden olabilirler (26).

2.1.3.1. Genetik

Birinci derece akrabalarında psoriasis olan olgularda ve ikizlerin birinde hastalık varken diğer ikizde de hastalık görülme sıklığının artması, monozigotik ikizlerde daha fazla görülmesi (27,28) ve bunların yanı sıra erken yaşta başlayan psoriasis olgularının bazı HLA tipleri (HLA-B13, -B17, -B27, -B38, -B39,-B57, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7) ile ilişkisinin tanımlanması genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir (22,29).

Genetik faktörlerin rolü belirlenmiş olmasına rağmen hastalıktan sorumlu tek bir gen lokusu belirlenememiştir. Psoriasis ile ilişkili dokuz adet genetik lokus belirlenmiş (PSORS1-9) ancak PSORS1, PSORS2, PSORS4 hariç bağlantı çalışmaları tarafından bulunan duyarlılık lokuslarının kanıtları çoğaltılamamıştır (30,31). PSORS1 kromozom 6q21.3 üzerinde yer almaktadır psoriasis gelişiminde en önemli genetik lokus olduğu kabul edilmektedir ve kalıtım derecesinin %35 ila %50'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (32). Psoriasis, HLA gen kümesinde farklı lokalizasyonlarda bulunan allellerle anlamlı birliktelik göstermektedir. Erken başlangıçlı ve daha şiddetli olan formu tip 1 psoriasis HLA-Cw*06, HLA-DR4, HLA-B13 ve HLA-B17 ile ilişkilidir (22). En yüksek HLA birlikteliği oranı %60 ile HLA-Cw6 da görülmektedir (25). Geç başlayan, daha hafif seyreden ve Tip II psoriasis ise genetik ilişki zayıftır ve belirli bir MHC grubuyla ilişki yoktur (33).

Son yıllarda yapılan tüm genom bağlantı çalışmaları ile tek nükleotid polimorfizm denilen hastalıkla ilişkili olabilecek ve immunopatogenez ile ilgili bilgileri kapsayan genetik değişiklikler saptandı. Bu tek nükleotid polimorfizmlerinin adaptif ve doğal immun yollar ve cilt bariyeri fonksiyonları ile ilgili proteinleri kodlayan genlerde olması hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesinde ve dolayısıyla yeni tedavi arayışları konusunda önemli

adımlara yol açmıştır (30). Bunlara antijen sunumu ile ilişkili endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP1) aleli (34), doğal immünite ile ilişkili nükleer faktör kappa B (NF-kB) transkripsiyon ve sinyalizasyonu ile ilgili mutasyonlar (35) ve edinsel immün yanıt ile ilişkili IL-12, IL-23, IL-17 fonksiyonlarını kodlayan genlerde görülen mutasyonlar örnek olarak verilebilir (36,37).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Fiziksel travma, emosyonel stres psoriasis tetiklenmesine yol açan faktörlerdendir. Heinrich Koebner tarafından tanımlanan ve endojen, eksojen kaynaklı travmalar sonucunda normal deri üzerinde tipik lezyonların oluşması köbner fenomeni olarak adlandırılmaktadır (38). Enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar psoriasis lezyonlarının oluşmasında veya alevlenmesinde rol oynayabilir (2). Psoriasis ile ilişkisi en çok tanımlanmış mikroorganizma grup A beta hemolitik streptokoklardır ve bu ilişki guttat psoriasisli olgularda çok daha güçlüdür (39). *Streptococcus Pyogenes* dışında *Staphylococcus aureus*, *Candida Albicans*, virüsler ve cilt ve/veya bağırsak florasında bulunan mikroorganizmalarında da psoriasis alevlendirdiği gösterilmiştir (40). İlaçlar psoriasis gelişmesinde veya alevlenmesinde rol oynayan tetikleyici faktörlerden biridir. Bugüne kadar çok sayıda ilaç bildirilmiştir, lityum, beta blokörler, IFN ve antimalaryaller en iyi bilinenleridir (2). Alkol kullanımı ile psoriasis gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardan beri tartışılmakta. Alkol kullanımı psoriasis tetikleyen major risk faktörleri arasında yer almamasına rağmen aksini öne süren çalışmalar da vardır (41). Sigara kullanımı ile ilişkisi en çok bilinen palmoplantar püstüler psoriasisidir (13,38). Yapılan çalışmalarla sigara kullanım süresi ve miktarıyla doğru orantılı olarak psoriasis gelişim riskinin daha da artacağı ayrıca kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceği belirtilmiştir (41,42). Obezite psoriasis hastalığının ortaya çıkışını, seyrini, komorbid durumları ve tedavi cevabını etkilemektedir. Çalışmalarda obez psoriasis hastalarının sistemik tedavilere daha dirençli olduğu ve psoriasis alan şiddet indeksinin (PAŞİ) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43,44).

2.1.4. Patogenezis

Psoriasis plakları keratinosit hiperproliferasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve anjiyogenezis ile karakterizedir. Psoriasis hakkında her geçen gün yapılan çalışmaların sayısının artmasına rağmen hala patogenezini tam olarak çözülememiştir. Daha öncesinde primer keratinosit bozukluğundan kaynaklanabileceği düşünülmüş olan psoriasisın, patogenezinde immün sistemin rol oynayabileceği düşüncesi transplantasyon sonrasında siklosporin kullanan hastaların remisyona girdiğinin görülmesi ile oluşmuştur. Ardından denilökin diftitox'un benzer klinik iyileşmeye neden olması bu konuda çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur (45). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla psoriasisın keratinositler, Th1, Th17, dendritik hücreler olmak üzere çok sayıda immün sistem hücresinin katkısıyla ve bu hücrelerin ürettiği TNF-a, IL-17, IL-23, IFN- γ , IL-22, IL-1 β gibi sitokinler aracılığıyla oluştuğu anlaşılmıştır. T hücrelerinin yanı sıra nötrofil, dendritik hücre, makrofaj, mast hücresi, doğal öldürücü (natural killer;NK) hücreler, NK-T hücre gibi çok sayıda edinsel ve doğal immün sistem elamanlarının hep birlikte rol aldığı yoğun bir inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak doğal ve edinsel immün sistemin katıldığı immün disregulasyon ve inflamasyon karakteristik psoriasis plaklarının ve histolojik bulgularının oluşumuna neden olmaktadır.

2.1.4.1. Keratinositler

Keratinositler primer fizyolojik fonksiyonu olan deri bariyerinin devamı ve korunmasının yanı sıra farklı tehlike sinyallerine yanıt olarak, çok sayıda inflamatuvar mediatör, kemokin, sitokin, antimikrobiyal peptid (AMP) salgılayan ve doğal ve adaptif immün cevabı uyaran hücrelerdir (46). Epidermal hasar sonucu tetiklenen keratinositlerden katherisin (LL-37), S100 proteini, defensin gibi antimikrobiyal peptidler salgılanır. LL37'nin hem hasarlı bakteri DNA'sına hem de hasarlı keratinositlerden açığa çıkan "self" DNA ve RNA'ya bağlanarak immün sistemi uyardığı gösterilmiştir. Psoriastada LL37/DNA kompleksi Toll benzeri reseptör 9 (Toll like receptor; TLR) ve TLR-7'ye bağlanarak plazmositoid dendritik hücreyi (pDH) aktive eder, aktive pDH'ler myeloid

dendritik hücreleri (mDH) uyaran interferon alfa (IFN- α) ve interferon (IFN- β) salgılar. Ek olarak LL37/ RNA kompleksi TLR-8 aracılığıyla doğrudan mDH' yi aktive eder (47,48). Ayrıca AMP'ler IL-6, IL-10, IL-8 gibi sitokinlerin ve CXCL10 gibi kemokinlerin oluşumunu uyararak nötrofil, makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgeye göçünü sağlarlar. Keratinositler tarafından üretilen kemokin CCL20 mDH' lerin ve Th-17' nin hasarlı bölgeye migrasyonuna neden olur. Th-17 ve Th-22 tarafından salgılanan IL-17 ve IL-22 keratinosit cevabını module ederler. IL-17 antimikrobiyal peptid sentezini artırarak, IL-22 keratinosit hiperplazisini indükleyerek inflamasyonun daha da güçlenmesine ve sürmesine neden olurlar (49). Ayrıca derideki Th-2 merkezli immün yanıtların başlatıcısı olan timik stromal lenfopoyetin de aktive edilmiş keratinositler tarafından sentezlenebilir (50).

Psoriasis lezyonlarının çarpıcı histopatolojik bulgularından biri olan anjiogenez ise yine keratinositler tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla gerçekleşir. VEGF endotel hücrelerinin göçü, çoğalması ve sağkalımını artırarak yeni damar oluşumunu sağlar (51).

2.1.4.2. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler sadece antijen sunucu hücreler ve sitokin üreticileri olarak değil, aynı zamanda doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında bir köprü olarak da önemlidir. Psoriasis hastalığı oluşumunda önemli dendritik hücreler ise dermiste bulunan plazmasitoid ve myeloid dendritik hücrelerdir, epidermiste bulunan langerhans hücrelerinin ise hastalık oluşumuna katkısı yeterince bilinmemektedir. Psoriatik plakların epidermisinde ve dermisinde normal deriye kıyasla 30 kat daha fazla mDH tespit edilmiş ve bu hücrelerin temelde inflamatuvar mDH' lar olduğu ve tedavi sonrasında sayılarının azaldığı gösterilmiştir (52,53). Plazmasitoid dendritik hücreler kanda bulunan doğal immünite elemanıdır; viral antijen ve diğer antijenleri tespit edebilirler ayrıca psoriaziste inflamasyonun başlangıç aşamasında tip 1 IFN' ların salgılanmasına

neden olurlar (4). Myeloid dendritik hücreler ise salgıladıkları IL-12 ve IL-23 ile sırasıyla Th-1 ve Th-17 hücre aktivasyonundan sorumludurlar (5).

2.1.4.3. T Lenfositler

Psoriasis patogenezinde T hücre aracılı inflamasyon esas rol oynar. Daha önceden antijenle karşılaşmamış farklılaşmamış naif T-hücrelerine antijen sunan hücreler, sunum sırasında farklı sitokinleri üretir. Bu sitokinler ve mikroçevrenin etkisiyle naif T hücreleri salgıladıkları sitokinlere göre çeşitli alt tiplere farklılaşır. Diğer inflamatuvar deri hastalıklarında olduğu gibi psoriasisde de T lenfositlerin deriye göçünü sağlayan kutanöz lenfosit-ilişkili antijendir (cutaneous lymphocyte-associated antigen;CLA). CLA, periferik kandaki lenfositlerin yalnızca %10'unda saptanırken psoriasis lezyonundaki lenfositlerin çoğunluğunda mevcuttur. Antijenle tekrar karşılaşma sonrasında CLA pozitif T-lenfositlerin dokuya göçü ise CCR4, CCR5, CCR6, ve CXCR3 gibi çok sayıda kemokin aracılığıyla gerçekleşmektedir (25,54). Psoriasis patogenezinde başlıca CD4+ T hücre alt grupları olan Th-1 ve Th-17 yer alır. Bunun yanı sıra Th-22 ve $\gamma\delta$ -T hücre, NK hücre, NK -T hücre gibi doğal immünite ile ilişkili diğer hücre türleri de hastalık patogenezinde rol oynar (24,50,54). Doğal hastalık seyri içinde, T hücre baskınlığı başlangıç evresinde Th-1 predominansından kronik inflamatuvar evrede Th-17 predominansına değişebilir. Dendritik hücreler tarafından salgılanan IL-12 ve IL-23 aracılığıyla sırasıyla Th-1 ve Th-17 hücre aktivasyonu gerçekleşir. Th-17 IL-17, IL-22; Th-1 ise TNF-a, IFN- γ üretir. Th-1 farklılaşması için IFN- γ , IL-12, TNF-a' nın Th-17 farklılaşması için IL-1 β , TGF- β , IL-6 ve IL-23 'ün ortamda bulunması gerekir. Th-17 hücreleri salgıladıkları IL-17, IL-12, IL-22, IL-36 gibi doğrudan veya dolaylı olarak keratinositlerin inflamatuvar tepkisini destekleyen, AMP ve kemokin üretimlerini sağlayan, inflamasyonun sürmesine ve hiperproliferasyona neden olan sitokinleri üretirler. Bunun yanı sıra dendritik hücreler ve T lenfositler tarafından üretilen TNF-a ve IFN- γ da keratinositlerden IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi mediatörlerin daha çok salınımını ve daha çok AMP üretimini sağlarlar. Sonuç olarak kendi kendini besleyen inflamasyon ve epidermal hiperplazi döngüsü ve kronik plak oluşumu gerçekleşir.

Regulatör T hücreler (Treg) antijen spesifik self toleransı sağlayan ve inflamasyona bağlı doku hasarını önleyen bir bağışıklık mekanizmasıdır. Treg hücreler inhibitör sitokinlerin salınımı, apoptoz indüksiyonu ve IL-2 sekresyonunun inhibisyonu dahil immün toleransı korumak için çeşitli yollar kullanır. Treg hücreler Th-1 Th-17 gibi diğer patojenik T hücrelerini suprese ederler. Bazı çalışmalarda Treg hücrelerin psoriaziste disfonksiyonel olduğu supresif kapasitesinin azaldığı gösterilmiş ve psoriazisin otoinflamasyonun baskılanmamasından kaynaklı gelişebileceği öne sürülmüştür (55).

$\gamma\delta$ -T hücreler; IL-17 üretme yeteneğine sahiptir ve IL-23, IL-1 β tarafından aktivasyonu sonrasında Th-17 inflamatuvar cevabını güçlendirir (56). Psoriazislilerde bu hücrelerin lezyonlu deride arttığı periferik sirkülasyonda azaldığı gösterilmiştir (50).

2.1.4.4. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreler

Natural Killer hücreler CD56+ CD16+ kanser ve virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürme yeteneğine sahip doğal immün sistem elemanı hücrelerdir. IFN- γ , IL-22, TNF gibi sitokinleri salgılayarak psoriazis gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (50).

NK-T hücreleri; NK hücrelerinin ve T hücrelerinin bazı özelliklerini paylaşan heterojen bir doğal hücre grubudur. Antijen sunumu, sitokin üretimi ve sitolitik aktivitesiyle immünregülatuar fonksiyon gösterir. Psoriatik deride artmış NK-T hücre infiltrasyonu gösterilmiştir. NK-T hücreler yalnızca Cd1d molekülleri eşliğinde sunulan glikolipid antijenleri tanırlar. CD1d aşırı eksprese eden keratinositler tarafından uyarılan NK-T hücreleri proinflamatuvar IFN- γ üretimini artırır. Psoriatik deride keratinositlerde Cd1d ekspresyon artışı gösterilmiştir, bu da glikolipid antijenler tarafından sunumu ile NK-T hücre aktivasyonuna neden olur. Aktive NK-T hücrelerinin de IFN- γ salınımı aracılığıyla keratinosit proliferasyonuna neden olduğu öne sürülmüştür (26).

2.1.4.5. Nötrofiller

Nötrofiller birçok hücre içi antimikrobiyal peptidi içeren doğal immun sistem elemanı hücrelerdir. Erken dönem psoriasis lezyonlarında Kogoj ve Munro abseleri olarak tanımlanan nötrofil infiltrasyonları gözlemlenmiştir. Ayrıca psoriatik deride CXCL1, CXCL2 ve CXCL8/IL-8 gibi nötrofilik kemokinlerin düzeyide yüksektir. Nötrofil aktivasyonu özellikle erken ve aktif psoriatik lezyonlarda, rolü açık bir şekilde açıklığa kavuşturulmamış olsa da, önemli görünmektedir. Epidermal hasar sonucu dokuya erken göçen ve doğal immun sistemin önemli hücreleri olan nötrofiller hasarlı keratinositlerden ortaya çıkan IL8 ve kemokinler aracılığıyla epidermise göçer. AMP'leri ve anahtar sitokinlerden IL17 üretimini sağlar (57). Aktif nötrofillerin degranulasyonu ile çok sayıda sitokin, proteaz ve elastaz, katyonik protein (laktoferrin vs.) ortaya çıkar ve T lenfosit aktivasyonu ve göçünde önemli rol oynarlar (24).

2.1.4.6. Makrofajlar, Mast Hücreleri

Doğal immün sistemin bir diğer üyesi olan makrofajların sayısı psoriasis plaklarında üç kat daha fazla saptanmış ve efektif tedavi ile sayılarının azaldığı gösterilmiştir (50). Psoriastite makrofajların fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen TNF-a, proteazlar, büyüme faktörleri ve VEGF gibi mediatörleri bol miktarda üreten hücreler olması nedeniyle inflamasyon ve anjiyogenezise katkılarının olabileceği düşünülmektedir (24).

Mast hücreleri TNF- α , TGF- β ve IL-8 gibi sitokinleri ve VEGF gibi büyüme faktörlerini ayrıca triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsin-G benzeri proteaz gibi medyatörleri salgırlar. Bu medyatörler inflamasyon zincirini amplifiye etmekte, keratinosit proliferasyonu ve inflamatuvar hücre göçüne neden olmaktadır.

2.1.4.7. Sitokinler

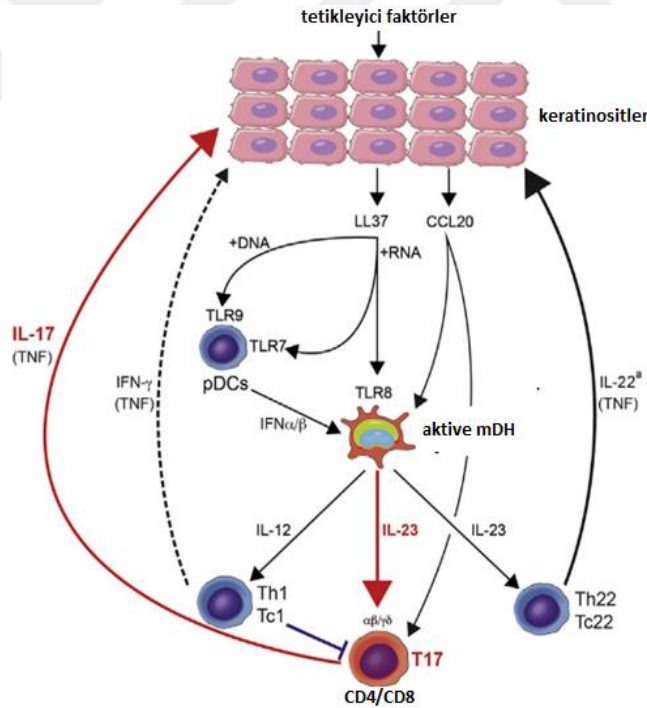
Psoriasis temel olarak miks Th-1/Th-17 sitokin ortamında T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasisli deride eksprese edilen sitokinler arasındaki etkileşimin keratinositlerin hiperproliferasyonu, neovaskularizasyon ve inflamasyon gibi klinik özelliklerin çoğunu açıklayabileceği ve hangi sitokinin merkezi rol oynadığının belirlenmesi ile daha doğru tedavi yöntemlerinin bulunabileceği öne sürülmüş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde TNF inhibitörleri başta olmak üzere IL-12/23, IL-17, IL-23 gibi kritik sitokinleri inhibe eden biyolojik ajanlar tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Proinflamatuvar sitokinler IL-2, IL-1, IL-17 ailesi, TNF, IFN- γ iken antiinflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-10' dur. Th-1 proinflamatuvar sitokinlerin göreceli üstünlüğü veya Th-2 anti-inflamatuvar sitokinlerin yetersizliği lokal enflamasyona ve ek sitokinler üreten immun hücrelerin göçüne neden olur. Psoriasis plakları Th-2 tip sitokinlere (IL-10, IL-4, IL-6, IL-9, IL-5, IL-13) göre Th-1 tip sitokin (TNF- α , IL-2, TNF- β , IFN- γ) artışı ve Th-17 tip sitokin artışı ile karakterizedir (5).

TNF- α ; keratinositler, T lenfositler ve inflamatuvar myeloid dendritik hücreler olmak üzere çok sayıda hücre tarafından sentezlenir. TNF- α antijen sunucu hücrelerin regulasyonunda anahtar rol oynar TNF inhibitörleri dendritik hücre T lenfosit etkileşiminde bozulmaya dolayısıyla T lenfosit sitokinlerinin neden olduğu epidermal stimülasyonda azalmaya yol açarlar (58). Ayrıca TNF- α IL-23 sentezini aktive eder ve IL23/Th17 aksında regülatör rol oynar TNF- α blokajı ile IL12/23 yolağı da suprese edilmiş olur (59).

IFN- γ psoriasisin erken dönemi ile daha çok ilişkilidir. IFN- γ ; sitokin (IL-1, IL-23), kemokin (CXCL10, CXCL11) ve dendritik hücrelerden adezyon molekülleri salınımını sağlar.

IL-23/IL-17 aksı; dendritik hücreler tarafından sentezlenen IL-23 varlığında, mDH'lerin naif T hücrelerinin uyarımı sonucu IL-17 sentezine neden olan Th-17 hücresi oluşur (60). Psoriasis patogenezinde IL-23/IL-17 aksı için güçlü kanıtlar, fare ve insan modellerinde olduğu kadar genetik çalışmalarda da gösterilmiştir. IL-23, p40 alt ünitesini IL-12 ile paylaşan bir sitokindir. IL-23 mRNA düzeyi lezyonsuz deriye kıyasla psoriasis lezyonlarında oldukça yüksek düzeyde saptanmıştır (61). Th-17 hücreleri IL-17, IL-22, IL-26 gibi çok sayıda sitokin sentezler. IL-22 deri bariyerine etki eder ve antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Psoriasis hastalarında serumda ve deride IL-22 düzeyi yüksek saptanmıştır (5,62). IL-17 sitokin ailesi en az altı homodimerik sitokin içerir. IL-17A ve IL-17F psoriatik hastalıklarla en alakalı olanlardır (56). IL-17 sitokinleri proinflamatuar sitokinlerin, koloni uyarıcı faktörlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu indükler ve nötrofillerin aktivasyonunu, mobilizasyonunu sağlar.



Şekil 1: Psoriasisın immünolojik yollarını gösteren şema – Kim ve ark. (50)'ndan alınmıştır.

2.1.5. Klinik

Psoriasis remisyon ve alevlenmelerle seyreden deri, saçlı deri, eklem ve tırnak tutulumu yapabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Lezyonların morfolojilerine ve tutuldukları alanlara göre farklı klinik alt tiplere ayrılır ve aynı hastada farklı klinik formlar bir arada görülebilir.

2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris(Kronik Plak Tip)

En sık görülen klinik tipidir ve simetrik dağılımlı, keskin sınırlı, eritemli sedefi skuamalar kaplı plaklarla karakterizedir. Kronik plak psoriasis başlıca diz, dirsek gibi ekstansör yüzeyler ile lumbosakral bölgeyi tutma eğilimindedir. Kronik seyirli bir hastalık olmasına rağmen hastalarda tamamen düzelme dönemleri görülebilir. Skuamalar künt bir cisimle travmatize edildiğinde ince beyaz lameller halinde dökülür buna mum lekesi bulgusu denir, parakeratozik hiperkeratozun bulgusudur. Skuamaların kaldırıldıktan sonra epidermin dermal papillar üzerindeki son tabakası olan lezyona yapışık ve nemli bir tabaka ortaya çıkar buna son zar fenomeni denir ve psoriasis için patognomonik bir bulgudur. Auspitz fenomeni ise kazıma işlemi ile kapiller dilatasyonun neden olduğu küçük kanama odaklarıdır (2,13). Travma sonucunda 2-7 gün içinde yeni lezyonların oluşması ise Köbner fenomeni olarak isimlendirilmektedir. Diagnostik açıdan mum lekesi ve Auspitz fenomeni kullanılırken, Köbner fenomeni daha çok klinik aktivasyonu belirlemede kullanılır. Woronoff halkası ise lezyon periferinde iyileşme döneminde görülen hipopigmente halkadır (13,63).

2.1.5.2. Guttat Psoriasis

Akut başlangıçlı, küçük damla şekilli genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimallerini tutan psoriasis formudur. Sıklıkla çocuklarda ve adölesan dönemde görülür. Hastaların yarısında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır streptokoksik enfeksiyonlarla ilişkili olarak antistreptolizin titresinde yükseklik saptanır (2). HLA-Cw6 geni ile ilişkilidir. İyi prognozludur ve remisyon

süresi uzundur. Ancak bazı hastalarda özellikle erişkinlerde lezyonlar kronik plak psoriazise dönüşebilir (63).

2.1.5.3. Eritrodermik Psoriazis

Vücut yüzey alanının %90' nından fazlasının psoriazis plakları ile etkilenmesi sonucu ortaya çıkan tablodur. Psoriazis vulgarisli hastalarda, doğrudan gelişebildiği gibi tetikleyici faktörlere bağlı veya tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Tedaviye dirençli, dikkat edilmesi gereken önemli ölümcül komplikasyonlara yol açabilen ağır bir tablodur Lenfadenopati, ateş, halsizlik gibi bulgular ayrıca sıvı-elektrolit imbalansı, hipotermi, protein kaybı ve sepsis gibi ciddi sistemik komplikasyonlar görülebilir (2,13,63,64).

2.1.5.4. Püstüler Psoriazis

Nadir görülen steril püstüllerle seyreden psoriazis formudur, tüm psoriazis olgularının %2-5 'ini oluşturur (63). Başlıca lokalize (Barber sendromu) ve generalize (Von-Zumbusch sendromu) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Gebelik döneminde görülen püstüler psoriazise ise impetigo herpetiformis adı verilir.

Generalize Püstüler Psoriazis (Von Zumbusch)

Sistemik steroid tedavisinin hızlı sonlandırılması, tetikleyici faktörler, kalsiyum düşüklüğü veya iritan tedavilere sekonder psoriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişebileceği gibi doğrudan da oluşabilir. Eritemli zemin üzerinde steril 2-3 mm çapında püstüller şeklinde ortaya çıkar. Ateş, halsizlik, artralji gibi prodromal semptomlar eşlik eder. Tırnak yatağı dahil her yerde görülebilir özellikle intertirikinöz bölgeleri tutma eğilimi gösterir. Akut fazda fatal seyredebilen hızla tedavi edilmesi gereken bir tablodur (13,64).

İmpetigo Herpetiformis; çoğunlukla geneliğin son üç ayında görülür ve sonraki doğumlarda tekrarlama eğilimi gösterir. Nadiren postpartum dönemde de ortaya çıkabilir. Tedavide sistemik kortikosteroidler ilk seçenektir (13,65).

Lokalize Püstüler Psoriazis

Palmaplantar püstülozis; bilateral, palmaplantar bölgelere yerleşen püstüler psoriazis formudur. Sigara, tonsillit, nem ve yüksek sıcaklık hastalık aktivasyona neden olabilir (66). Akrodermatitis kontunua; distal falankslardan başlayıp proksimale yayılan, eritemli zeminde steril püstüllerle seyreden, kronik bir hastalıktır (13).

2.1.5.5. Psoriatik Tırnak

Psoriazis hastalarında tırnak tutulumu prevalansı %15 ile %79 arasında değişmektedir (67). Psoriaziste inflamasyon tırnak matriksini, tırnak yatağını ve hiponişyumu etkileyebilir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulur. Tırnak tutulum şiddeti; hastanın yaşı, hastalık süresi, tutulum şiddeti ve eklem tutulum varlığı ile korelasyon gösterir (68). Psoriazisli hastalarda en sık görülen tırnak bulguları pitting (yüksük tırnak), salmon lekeleri (yağ damlaları), onikoliz, onikodistrofi, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratozdur (69). Salmon lekeleri psoriazis için en spesifik olanıdır, tanısal değeri vardır. Diğer tırnak bulguları; onikoreksiz, lökonişi, beau çizgisi ve eritemli lunula. Tırnak tutulumu şiddetini değerlendirmek için psoriasis tırnak şiddet indeksi (NAPSi) kullanılır.

2.1.5.6. Psoriatik Artrit

Psoriazisli hastalarda ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar artritir. Psoriatik artrit (PsA) toplumdaki genel prevalansı %0,3-0,1 arasında değişirken(70), psoriasis hastalarında PsA prevalansı %6 ile %42 arasında değişmektedir (71). Artrit olguların çoğunluğunda deri tutulumundan sonra görülürken deri tutulumu olmaksızın direkt artrit şeklinde de ortaya çıkabilir. HLA-B27 doku grubuna sahip olanlarda daha sık görülür. Olguların yaklaşık %80'inde tırnak tutulumu vardır (13,70). Klinik olarak eklem tutulumuna ek tendon, fasya ve ligamanlar da etkilenebilir, klinik seyir hafif formdan dekstrüktif eroziv artropatiye kadar değişebilmektedir.

1973 yılında ilk kez Moll ve Wright tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmada; distal interfalangeal eklem tutulumu, asimetrik mono/oligoartrit, simetrik poliartrit, mutilan artrit ve aksiyal iskelet tutulumu şeklinde beş ayrı gruba ayrılır. Oligoartrit en sık görülen eklem tutulumu formudur. İzole distal interfalangeal artrit ve mutilan artrit ise nadir görülmekle beraber PsA'e özgü eklem bulgularıdır (71).

2.1.6. Histopatoloji

Psoriasis, belirgin epidermal hiperplazi, retelerde düzenli uzama (akantoz) ile karakterize psoriaziform dermatitlerin protipidir. Psoriaziste görülen diğer histopatolojik bulgular başlıca dilate ve tortuöz papiller kan damarları, granuler tabakada incelme, subkorneal tabakada nötrofillerden oluşan Munro mikroabseleri, nötrofillerin spongiotik bir püstül içinde toplanmasıyla oluşan Kogoj'un spongioform püstülleri, hiperkeratozun eşlik ettiği parakeratoz ve suprapapiller epidermiste incelmedir (72,73).

2.1.7. Tedavi

Psoriasis kronik seyirli ve hiçbir tedavi ajanı ile kür tedavisi olmayan bir hastalıktır, remisyon sağlayabilmek ve hastalığın, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilmek tedavide ana hedeflerdir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel ve ruhsal durumu, daha önceden uygulanan tedaviler, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide temel amaç epidermal turnover normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır. Yapılan yeni çalışmalar ışığında hastalığın immünopatogenezinin daha iyi anlaşılması ile T hücrelerine ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanılmıştır. Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olmak üzere üç gruba ayrılır.

2.1.7.1. Topikal Tedaviler

Psoriasis hastalarının çoğunluğunda vücut yüzey alanı (VYA) tutulumu %5' in altındadır daha sınırlı seyretmektedir. Bu olguların yönetiminde de

çoğunlukla topikal tedaviler kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra fototerapi ya da sistemik tedavi yöntemlerine adjuvan olarak topikal ilaçlar eklenmektedir (74,75). Daha öncesinde kullanılan kömür, katran salisilik asit gibi tedavi yöntemlerinin yerini artık daha çok topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları, kortikosteroid/vitamin D analogu kombinasyonları, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimus almıştır. Üre, salisilik asit gibi keratolitik ajanlar diğer tedavi yöntemleriyle kombine etkinliği arttırmak amacıyla kullanılabilir.

Topikal Kortikosteroidler

En hızlı sonuç elde ettiğimiz ve en sık kullanılan topikal tedavi ajanıdır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünosupresif ve vazokonstriktif etkileri vardır. Bu etkilerini hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak ve çok sayıda genin, özellikle proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunun düzenleyerek gösterirler (74).

Stouhton-Cornell sınıflamasıyla vazokonstriksiyona yol açma kapasitelerine göre 7 ayrı gruba ayrılır. Potensine uygun olarak kullanılan bölgeler değişmektedir; infantlarda ya da yüz, aksilla, gibi daha ince deri alanlarına sahip bölgelerde infant hastalarda düşük-orta potensli topikal kortikosteroidler tercih edilir. Erişkinlerde ve diğer bölgelerde ise yüksek potense sahip olanlar kullanılabilir. Uzun dönem kontrolsüz kullanımda özellikle yüksek potens kortikosteroidlerde lokal ve sistemik yan etkiler görülebilir. Lokal yan etkilere atrofi, akneiform döküntü, kıllanma artışı, telenjektazi/purpura/stria oluşumu, hipopigmentasyon, yara iyileşmesinde gecikme örnek olarak verilebilir. İatrojenik Cushing, epifiz plaklarının erken kapanması, osteoporoz, femur başı avasküler nekrozu, periorbital bölgeye kullanımında glokom gelişimi ve körlük gibi şiddetli sistemik yan etkilere de neden olabilirler. Diğer topikal tedavi yöntemleriyle kombine kullanımında hem yan etkiler azaltılabilmekte hem de tedavi etkinliği artırılabilir (75).

Vitamin D Analogları

Sentetik D vitamini analogları; kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol doksanlı yılların başından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlerle birlikte birinci basamak tedavi seçeneğidir. Keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek ve keratinosit farklılaşmasını arttırarak etki gösterir.(74).

Kaşıntı, yanma kuruluk gibi iritasyona bağlı yan etkiler görülebilir bunlarda zamanla azalır. Sistemik yan etki nadirdir. Haftalık 100 gr üzerinde kullanımında serum kalsiyum artışına neden olabilir, renal yetersizlik ve kalsiyum metabolizması bozukluklarında önerilmez. Işığa duyarlılığı arttırabilir ancak ultraviyole-B (UVB) tedavisi ile birlikte kullanılabilir (88,89).Kortikosteroid kombinasyonu ile hem etkinlik artışı hemde steroidlerin atrofi gibi uzun dönem yan etkilerin de azalma sağlanmış olur.

Tazaroten

Oral retinoidler psoriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmasına rağmen, topikal retinoidler (tazaroten) psoriasis tedavisi kullanıma ilk kez 1997 yılında girmiştir.

En sık yan etkisi lokal iritasyondur. Yan etkiyi azaltmak amacıyla steroidler ve nemlendiricilerle kombinasyon şeklinde veya kısa kontakt gün aşırı kullanım gibi yöntemler önerilebilir. Gebelik kategorisi X (74,75).

Takrolimus/Pimekrolimus

Topikal kalsinörin inhibitörleri takrolimus ve pimekrolimus 2 yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde atopik dermatit tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemleridir. Yüz, kıvrım alanları, genital bölge gibi atrofi riski yüksek bölgelerde öncelikle tercih edilir. İritasyon en sık görülen yan etki olmakla birlikte zamanla azalmaktadır. UV ile birlikteliğinde artmış karsinojenite riski, insanlar üzerinde gösterilmiş olmasa da, fototerapi alan psoriasis hastalarında dikkate alınmalıdır. Gebelik kategorisi C (74,75).

Antralin ve Katran

Antralin iritasyon, temas alanlarında ve komşu deri alanlarında boyanma gibi yan etkilerinden dolayı günümüzde tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir. İritan bir ajan olduğu için kısa süreli kontakt tedavi önerilir. %1 konsântrasyonda 20-30 dakikalık kısa uygulamalar şeklinde başlanıp tolerans düzeyine göre doz yavaşça arttırılır (76). Katran düşük konsântrasyonlarda etkili göstermesine rağmen tedavi cevabının geç başlaması, mutajen, kötü kokulu ve giysileri boyayıcı özelliklerinden dolayı günümüzde tercih edilmemektedir (76).

Nemlendiriciler

Topikal nemlendiriciler, psoriasis tedavisinde uluslararası kabul görmüş, adjuvan bir tedavi yöntemidir. Derinin yüzeyinde bir film tabakası oluşturarak deriden su kaybını engeller ve stratum korneumunun rehidratasyonunu sağlayarak diğer topikal tedavilerin etkisini artırır. Gebelik/ laktasyon ve çocuklarda kullanımı güvenilirdir (74).

2.1.7.2. Fototerapi

Fototerapi deri hastalıklarının yapay UV ışığı yardımı ile yapılan tedavi yöntemidir. Psoriasisde genel olarak VYA %10 'unun üstünde deri tutulumu olan hastalarda fototerapi veya sistemik tedavi ajanları düşünülmektedir. Ancak bunun yanısıra topikal tedaviye dirençli, kişinin yaşam kalitesini etkileyen (saçlı deri, el, ayak gibi) deri tutulumu olan hastalarda da fototerapi topikal tedaviye ek en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Antiproliferatif, antiinflamatuvar, immunsupresif ve immunmodülatör etki gösterir (77,78).

Tedavi yöntemleri geniş bant UVB (290-320 nm), darbant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer hedefe yönelik tedavi, UVA1 (340-400 nm), PUVA (Psoralen+UVA) ve fotoferez uygulamalarını kapsamaktadır. Güneş yanığı benzeri reaksiyonlar, bül oluşumu yanma hissi gibi yan etkilerden kaçınmak için düzgün bir doz şeması yapılması gerekmektedir. Fototerapinin uzun dönemde en önemli yan etkisi deri kanseri riskini arttırmasıdır (2).

Kseroderma pigmentozum ve lupus eritematozus gibi fotosensitif hastalıklarda kontrendikedir. Ayrıca fotosensitif ilaç kullanım öyküsü, kişisel yada ailesel melanom öyküsü olanlar ve immunsuprese hastalar (organ nakli gibi nedenlerle immunsupresif tedavi alanlar veya HIV gibi immunsupresif hastalığı olanlar) tedavi öncesinde dikkatli değerlendirilmeli (77).

2.1.7.3. Sistemik Tedavi

Psoriaziste kullanılan sistemik tedavi yöntemleri geleneksel tedaviler (metotreksat, siklosporin, oral retinoidler) ve biyolojik ajanlar olarak ikiye ayrılır. Vücut yüzey alanı >%10 ve PAŞI >10, topikal tedavilere dirençli, palmoplantar ve genital bölge gibi alanlarda yerleşen, yaşam kalitesini etkileyen, eklem hastalığı olan hastalarda sistemik tedaviler verilebilir.

2.1.7.3.1. Geleneksel Tedaviler

Metotreksat

Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek etki gösteren bir folik asit antagonistidir. DNA sentezini azaltır ve hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca lenfosit proliferasyonu, sitokin üretimini baskılayarak da immunsupresif etki ve IL-1 TNF-a gibi sitokinlerin sentezini azaltarak immunmodülatör etki gösterir (79). Fototerapi, asitretin ve biyolojik ajanlar ile kombine tedavide kullanılabilir (2).

Tedavi öncesinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit paneli, akciğer grafisi, karaciğer ultrasonu, PPD testi yapılmalıdır. Tedavi süresince de hemogram ve karaciğer–böbrek fonksiyon testleri belirli aralıklarla takip edilmelidir. Doğurganlık çağındaki kadınlardan beta-Hcg testi istenilmeli ve teratojenite riskinden dolayı tedavi sırasında ve sonrasındaki ilk üç ayda kontrasepsiyon önerilmelidir. Oral uygulamada gastrointestinal semptomlar görece daha azdır. En sık gastrointestinal yan etkiler olmak üzere myelosupresyon, hepatotoksisite, pulmoner fibrozis gibi şiddetli yan etkilere neden olabilir. Toksikiteyi azaltmak için folik asit desteği verilmelidir. Karaciğer

hasarı açısından yüksek risk grubunda olan hastalarda tedavi başlangıcında ve kümülatif 1-1,5 gr dozunda, düşük risk grubunda olan hastalarda ise kümülatif 3,5-4 gr dozunda karaciğer biyopsisi yapılması önerilir (80,81).

Siklosporin

Siklosporin IL-2 sentezini bloke ederek etki gösteren bir kalsinörin inhibitörüdür (79). Psoriaziste uzun yıllardır kullanılan etkili ve hızlı etki başlangıcına sahip bir tedavi yöntemidir. Uzun süreli düşük doz (2,5-3 mg/kg/gün) ya da kısa süreli yüksek doz (5mg/kg/gün) şeklinde farklı uygulama şemaları vardır. Her ne kadar yüksek doz daha hızlı ve daha iyi bir klinik yanıtla sonuçlansa da, daha yüksek yan etki oranları ile ilişkilidir. Aralıklı tedavi, sürekli kullanımdan daha güvenlidir. Sürekli tedavide toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir (82,83). Siklosporin tedavisi alan hastalarda tedavi öncesinde ve takipte tam kan sayımı, karaciğer–böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler (K,Mg), idrar testi, lipidler ve kan basıncı takibi belirli aralıklarla önerilir (84). Nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyon en önemli yan etkileridir. Gastrointestinal semptomlar, hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, infeksiyon ve malignite gelişimi de diğer yan etkiler olarak sıralanabilir. Gebelik kategorisi C (13,84). Fototerapi ile kombinasyonu kontrendikedir. Biyolojik ajanlar ile kombinasyonu önerilmez (82).

Asitretin

Psoriazis tedavisinde A vitamininin türevleri ve sentetik analogları olan asitretin kullanılmaktadır. Antiproliferatif, antianjiyojenik, antiinflamatuvar ve immunmodulatör etki gösterirler (84). Psoriazis tedavisinde başlangıç dozu 0,3-0,5 mg /kg/gün, günlük maksimum doz ise 1,5 mg/kg. Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, karaciğer–böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, lipid paneli ve doğurganlık çağındaki kadın hastalarda betaHCG testleri yapılmalıdır. Tedavi süresince hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid panelinin belirli aralıklarla takibi önerilir. Tedavi süresince ve sonrasındaki üç yıl boyunca kontrasepsiyon önerilmelidir Uzun süreli tedavi planlanan ve şikayeti olan risk grubundaki hastalarda kemik grafisi istenilmelidir. En önemli yan etkileri karaciğer enzimlerinde ve kan lipidlerinde yükselme, deri ve mukozalarda

kuruluk, telogen effluviumdur. Teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir. Retinoidler fototerapi veya sistemik ajanlarla kombine edilebilir (83–85).

2.1.7.3.2. Biyolojik Ajanlar

Sistemik tedavi planlanan, psoriatik artritli, konvansiyonel tedavilere cevapsız ya da yan etkiler ve komorbiditeler nedeniyle konvansiyonel tedavilerin tercih edilemediği hasta gruplarında biyolojik ajanlar tercih edilmektedir. Günümüzde psoriasis tedavisinde başta TNF-a olmak üzere IL-17 veya IL-12/23 gibi sitokinlerin inhibisyonu yoluyla etki eden pek çok tedavi ajanı bulunmaktadır.

Tedavi öncesinde ülkemizde de kabul görmüş olan biyolojik ajan uygunluk ölçütleri kullanılmakta ve buna göre tedavi seçimi yapılmaktadır. Bu ölçütlere göre orta ve şiddetli psoriazislilerde; psoriatik artrit, hızlı progresyon, palmaplantar alan genital bölge gibi kişinin günlük hayatını etkileyen bölgelerin tutulumu veya eritrodermi, püstüler psoriasis gibi formlarda şu durumların varlığında; geleneksel tedavi ajanlarına yanıtız veya herhangi bir kontrendikasyon dolayı kullanılamayan hastalarda tercih edilmelidir (86).

Tedavi öncesinde tüm hastalar ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmeli. Gerekli laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, sedimentasyon, akciğer grafisi, PPD/Quantiferon, gebelik testi, viral serolojidir. Kontrendikasyonlar; enfeksiyon, aktif tüberküloz, demiyelizan hastalık varlığı, malignite, immunsupresif tedavi, ileri evre kalp yetmezliği ve ilaca karşı alerjik durumlar (87).

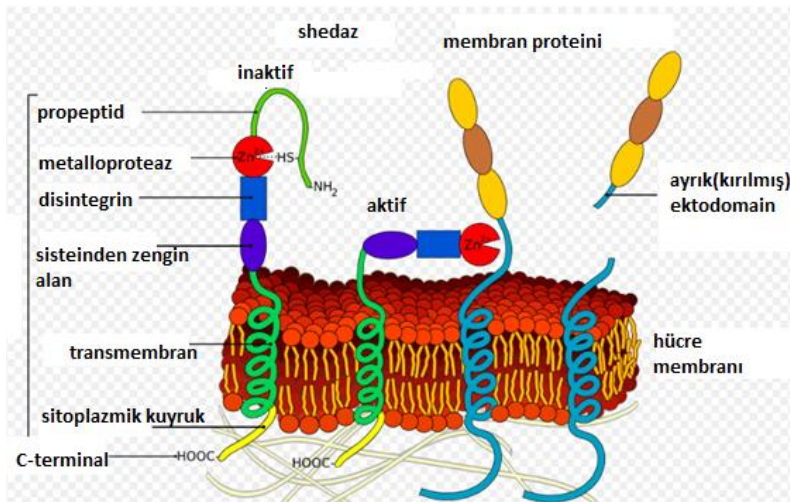
Belirli bir biyolojik ajanın üstünlüğünü ya da daha şiddetli formlarda tercihine dair kanıta dayalı bir veri mevcut değildir ve uygunluk ölçütü prensipleri dahilinde bireysel olarak tercih edilebilmelidir. Hızlı tedavi cevabı istenen generalize püstüler psoriasis gibi olgularda ve unstabil psoriazislielerde infliksimab, adalimumab veya ustekinumab ilk seçenek olarak önerilir. Aralıklı tedavide etanersept, adalimumab veya ustekinumab tercih edilen ajanlardır.

Çocuk hastalarda etanercept veya adalimumab ve kilolu hastalarda kilograma göre doz hesabı yapılabildiği için infliximab veya ustekinumab seçilebilir (86).

Etanercept, adalimumab ve infliximab tümör nekrozis faktör inhibitörleri olarak, ustekinumab IL-12/23 antikorunu kullanarak kullanılan tedavi ajanlarıdır. Son olarak sekukinumab ve ixekizumab IL-17A antikorunu kullanılmaktadır.

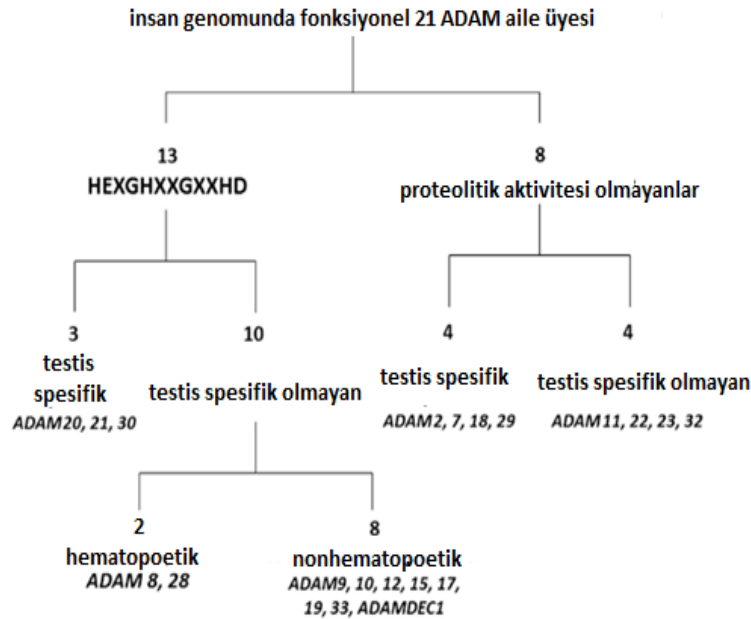
2.2. ADAM (Bir Disintegrin ve Metalloproteaz)

Matriks metalloproteazlarla(MMP) yakından ilişkili iki proteinaz ailesi vardır; bunlar ADAM ve ADAM-TS (ADAM+trombospondin) aileleridir. ADAM' lar katalitik mekanizmaları, ortak substratları ve ortak inhibitörlerle etkileşim göstermesinden dolayı MMP'ler ile yakın ilişki gösterirler (88). ADAM enzimleri adamalizin ailesine bağlı çinko bağımlı modüler transmembranöz proteinlerdir (89). Ektodomain; transmembranöz proteinlerin hücre dışı boşluğa uzanan zar protein alanını yani ekstraselüler kısmını tanımlar. Ektodomainlerin proteolitik yolla transmembranöz yapıdan kırılarak veya parçalanarak ayrılmasına sheddaz (kırılma/dökülme) ismi verilir. ADAM protein ailesi de bu önemli fonksiyonlarından dolayı sheddazlar olarak sınıflandırılırlar (90). Ektodomain sheddazı sonrasında parçalanmış substratın aktivitesini düzenlenmesine posttranslasyonel değişim adı verilir. "Protein ektodomain sheddaz" olarak adlandırılan bu işlem sonucunda, substrat proteini aktive veya inaktive hale gelebilir veya fonksiyonel özellikleri büyük ölçüde değişebilir (91).



Şekil 2: ADAM' ların yapısal bileşenlerini ve ektodomain shedazını gösteren şematik diagram- Aydın ve ark.(92)' larından alınmıştır.

Memeli genomunda toplamda 40 adet ADAM tanımlanmıştır, bunlardan sadece 21 tanesi insan genomunda gösterilmiştir. ADAM' lar proteolitik aktivitelerinin yanı sıra adezif aktivite de gösterebilir. İnsanlarda tanımlanan 21 ADAM genomunun sadece 13'ü proteolitik aktivite gösterir yani proteolitik kırılma ve dökülme yoluyla hücre yüzeyi moleküllerini aktive edebilirler. Proteolitik aktivite göstermeyen kalan sekiz ADAM genomu ise adezif özellikleriyle hücre içi iletişimde görev alırlar. Bazı ADAM' lar hücre içi olgunlaşma sırasında metalloenzim domainini kaybeder ve bazıları da proteolitik olarak aktif olmak için gereken katalitik domaindeki çinko bağlayan diziden (HEXXHXXGXXH) yoksundur (ADAM-1–7, 22, 23, 29, 31, 32) (89).

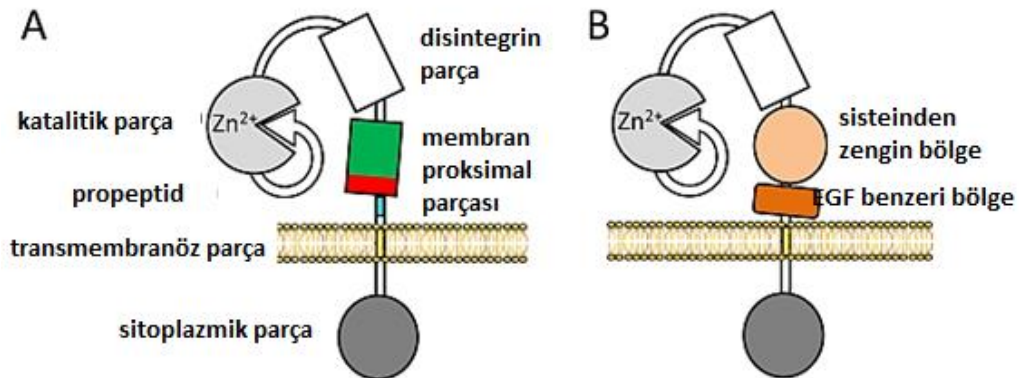


Şekil 3: İnsan ADAM ailesinin 21 üyesi, metaloproteinaz aktiviteleri ve ekspresyon bölgeleri ile ilgili şema–Edward ve ark. (6)' larından alınmıştır.

Sitokin ve büyüme faktörlerinin sheddazı ile hücre dışı veya hücreler arası sinyal mekanizmalarını başlatır. Bu nedenle ADAM' lar hücre proliferasyonu belirleyen hücre sinyallerinin önemli mediyatörleridir. ADAM'lar

fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde önemli katkıya sahiptir, çeşitli hastalıkların patogeneziinde aktif rol oynayabilir ve bu sebeple çeşitli hastalıklarda da tedavi hedefi olabilirler. Biz de yaptığımız çalışmada çok fonksiyonlu bir protein ailesi olan ADAM' lardan ADAM17 ve ADAM10' un psoriasis patogeneziyle ilişkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

ADAM protein ailesi üyeleri yapısal bileşenlerine göre tipik ve atipik diye ikiye ayrılır. ADAM protein ailesi tip1 transmembran metalloproteazları tipik üyeleri yapısal olarak bir N-terminal sinyal peptidi, bir pro-, bir katalitik-, bir disintegrin-, bir sistein zengin bölüm ve epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bölüm devamında bir transmembran bölümü ve bir sitoplazmik kuyruktan oluşur. ADAM ailesinin atipik üyeleri olan ADAM17 ve ADAM10 bir pro-, bir katalitik-, bir disintegrin ve membran proksimal domain devamında transmembranöz bölüm ve sitoplazmik kuyruktan oluşur. Sisteinden zengin bölüm ve EGF-benzeri bölümün yerini yeni bir α/β katlantısına sahip membran proksimal domain almıştır (93,94). ADAM17 diğer ADAM'larla çok az sekans benzerliği taşır protein sekans benzerliği NCBI Blast 'a (National Center for Biotechnology Information The Basic Lokal Alignment Search Tool/ Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi Temel Lokal Hizalama Arama Aracı) göre %30 'dan az olmasına rağmen , en yakın akrabası ADAM10' dur (89).



Şekil 4:(A) ADAM ailesi atipik üyeleri ADAM17 ve ADAM10' un yapısal bileşenleri (B) ADAM ailesi tip 1 transmembran metalloproteazları tipik üyelerinin yapısal bileşenleri- Grötzinger ve ark.(93)larından alınmıştır

Her bir bölümün farklı fonksiyonları vardır. Pro- domain proteaz aktivitesini inhibe eder, ADAM10 ve ADAM17' de inaktifken bulunur. ADAM17 olgunlaşması sırasında prodomain, bir pro-protein dönüştürücü olan furin tarafından golgi cisimciğinin son kısmında çıkarılır (95). Katalitik alan, Zn bağlayıcı konsensüs motifini içerir H-E-X-G-H-X-X-G-X-X-H-D, proteolitik fonksiyondan sorumlu bölümdür. Katalitik alanın bilinen iki doğal inhibitörü vardır; ilki ADAM17'nin prodomain bölümü diğeri doku metalloproteaz-3 inhibitörü(TIMP-3) (96). ADAM10 katalitik aktivitesi de aynı şekilde prodomain bölümü ve TIMP-1 ve TIMP-3 tarafından inhibe edilir (6).

Disintegrin bölümü integrinlerle etkileşim için önemlidir. Disintegrin bölgelerinin integrinlerle etkileşimleri ADAM ailesinin üyelerinin ortak bir özelliği gibi görünmektedir. Bununla birlikte, farklı ADAM' lar ve integrinler arasında bir bağlayıcı seçicilik vardır. ADAM proteazlarının disintegrin bölgelerinin sıralı analizinde, yalnızca ADAM15'in klasik integrin etkileşim dizisi olan RGD motifini içerirken diğer birçok aile üyesi integrin bağlanmasına aracılık edecek asidik motif içerir. ADAM17 $\alpha 5\beta 1$ -integrin etkileşimi, aynı hücre üzerinde veya iki hücre arasında meydana gelebilir. Böylece tümör hücreleri, fibroblastlar gibi hücreler arasındaki etkileşimi destekler (96). Yapılan bir çalışmada rekombinant ADAM17 adheziv özelliği açısından test edilmiş, $\alpha 5\beta 1$ -integrin etkileşiminin tutunma ve yayılmaya yol açtığı bulunmuştur (97).

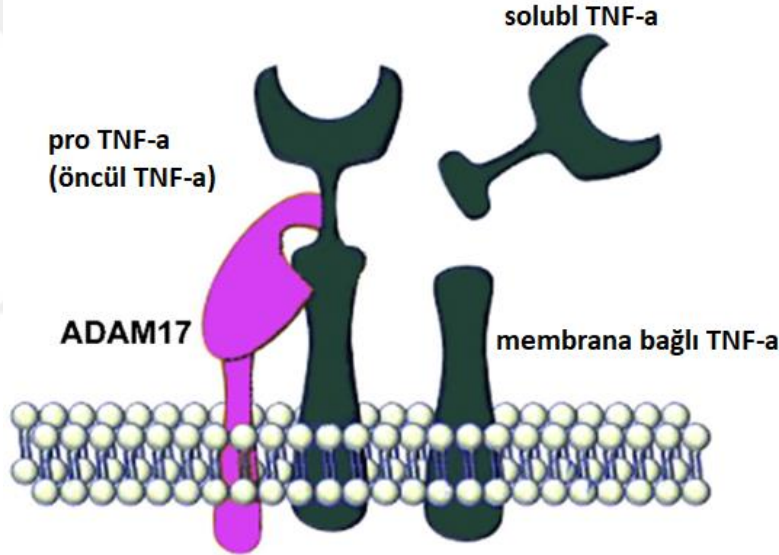
ADAM17 ve onun en yakın akrabası olan ADAM10' un en önemli özelliklerinden biri diğer ADAM' lardan farklı olarak bulunan membran proksimal alanıdır. Membran proksimal alanı substratların tanınması, dimerizasyon ve sheddaz aktivitesinin regülasyonunda yer alır.

Tranmembranöz bölüm ve sitoplazmik kuyrukta hücre içi lokalizasyon, trafik ve fosforilasyon aracılığıyla aktivasyondan sorumludur (98).

2.2.1. ADAM17

ADAM17 1997'de araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak keşfedilmiş ve membrana bağımlı TNF- α prekürsörünü çözünebilir bir forma dönüştürülen enzim (TACE; TNF-a Converting Enzyme) olarak tanımlanmıştır

(99,100). ADAM17 (eş anlamlıları: CD156b; cSVP; MGC71942; TACE) 824 aminoasitten oluşmuş bir protein olarak tanımlanmıştır ve geni 2p25 kromozomundadır. ADAM17 beyin, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi çeşitli dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve ekspresyonu embriyonik gelişme ve erişkin yaşam sırasında değişir (100). TNF-a gibi inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan bir sitokinin aktivasyonundan görevli enzimin keşfi önemlidir, pek çok hastalığın tedavisinde yeni umutlara yol açmıştır. TNF-a salımının hidroksumik asit bazlı inhibitörler tarafından inhibisyonunun gösterilmesi, ADAM17'nin yanı sıra bir veya daha fazla metaloproteinazın TNF-a salımında etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (101).



Şekil 5: ADAM17' nin TNF-a ektodomain sheddazını gösteren şema- Lisi ve ark. (8)' larından alınmıştır.

2.2.1.1. ADAM17' nin İşlevi

ADAM17 gelişme, rejenerasyon, immunité, inflamasyon (kronik) ve tümöröjenezis gibi fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri kontrol eden birçok sinyal yolağında yer almaktadır. Bu pek çok farklı süreçte rol alması çok çeşitli ADAM17 substratlarına dayanmaktadır. TNF-a, bazı Erb ligandları ve onların reseptörleri, IL-6 reseptörü (IL-6R), L-selektin ve ICAM1 gibi hücre adhezyon

molekülleri ve immunitiyi düzenleyici önemli sitokinlerin yer aldığı yetmişden fazla substrat tanımlanmıştır (96,98).

ADAM17 gibi katalitik etkinliği olan ADAM' ların en iyi bilinen işlevi çeşitli transmembran proteinlerin ektodomainlerini kırmaktır. Proteoliz genelde molekülün membrana bitişik kısmında oluşur. ADAM17, EGFR ligandlarının ve TNF α ailesine ait sitokinlerinin ektodomainlerini kırıp aktif hale getirilebileceği gibi, EGFR ve TNF reseptörlerini de hücre yüzeyinden kopartarak, sitokinlerin ve ligandların reseptör duyarlılığını azaltarak desensitizasyona neden olabilir. Hem substrat hem de reseptör kırılacağından, kırılma ile hem aktivasyon hem de inaktivasyona neden olabileceğinden pek çok senaryo mümkündür.

2.2.1.1.1. ADAM17 ve İnflamasyon

ADAM17 ilk olarak TNF-a' nın kırılmasında görev alan enzim olarak tanımlanmıştır, ADAM17 enzimatik aktivitesinin yüksek dolaşım seviyeleri veya doku TNF alfa ile karakterize hastalıklarda artması bekleniyordu. Yapılan çalışmalarla ADAM17'nin inflamatuvar yanıt sırasında TNF-a salınmasından sorumlu tek proteaz olmadığı fakat en önemlisi olduğunu gösterilmiştir.

İnflamatuvar durum, transmembran protein selektinlerinin aracılık ettiği dokuda lökosit birikiminin artması ile karakterizedir. ADAM17 ayrıca makrofajlardan, hücresel adhezyon molekülü, L selektin dökülmesinde rol oynar böylece lökositlerin endotel veya E-selektine tutunmasını sağlar (102,103). Son çalışmalarla CX3CL1/Fractalkin, vasküler hücre adhezyon molekülü (V-CAM) ve lökositlerin integrinlere adezyonuna katılan hücre içi yapışma molekülü-1 (ICAM-1) gibi lökosit aktivasyonuna katılan L-selektin dışında diğer moleküllerin de dökülmesini sağladığına dair kanıtlar sunulmuştur (104–106). Sonuç olarak ADAM17 lökositlerin enflamasyon alanına kemotaksisinde, migrasyonunda rol alan çeşitli faktörlerin dökülmesini sağlar.

İlginçtir ki, ADAM17'nin sadece proinflamatuvar sinyalleri değil aynı zamanda antiinflamatuvar sinyalleri de kontrol ettiğini gösteren bazı kanıtlar vardır. ADAM17 enzimi koloni stimulan faktörünün (CSF-1) hücre yüzeyinden kırılmasına neden olarak makrafaj aktivasyonunu baskıladığı raporlanmıştır (107). Farklı uyarıcılar, ADAM17 aracılı IL-6 reseptör sheddazını aktive ederek nötrofil infiltrasyonunun azaltır ve inflamasyonun çözülmesi için gerekli olan monositlerin katılımını artırır (108).

Antijen alımı sonrası dendritik hücreler lenf nodlarına göç ederler. Dendritik hücrelerce antijen alımı ve toll benzeri reseptör birleşmesi, hücre zarına yakın integrin ile uyarılmış aktin polimerizasyon bölgeleri olan podozomların ayrılmasına yol açar. Podozom kaybı, ADAM17 aktivitesine bağlıdır. Podozom kaybı, göçün ön şartı gibi görüldüğü için, bu veriler ADAM17' nin dendritik hücre aktivasyonunun erken evresinde ve dolayısıyla immün yanıtın erken evresinde belirleyici rol oynadığına işaret etmektedir (109).

ADAM17 inflamasyonun rezolüsyonunda da görev alır. Farklı uyarılar, ADAM17 aracılı IL-6 reseptör kırılmasını aktive eder, nötrofil infiltrasyonunun azalmasına katkıda bulunur ve inflamasyonun çözülmesi için gerekli olan monosit alımını teşvik eder. IL-6 transsinyalizasyonu aracılığıyla ortaya çıkan IL-6 cevabı inflamatuvar sürecin devamına neden olabilir. Membrana bağlı IL-6R yoluyla klasik IL-6 cevabı ise, oldukça antiinflamatuvar veya rejeneratif olma eğilimindedir (98). Solubl IL6 reseptörü (sIL6-R) naif ve hafıza CD4 T hücreleri tarafından ADAM17 aracılığıyla üretilir. Buna karşılık CD8 T hücreleri tarafından sIL6-R üretimi ihmal edilebilir düzeydedir. Treg hücre ve Th-17 hücre arasındaki denge dönüştürücü büyüme faktörü- beta (TGF- β) ve IL-6 sinyalizasyonu aracılığıyla regüle edilir. Kararsız T hücreleri, TGF- β uyarımı üzerine Treg hücrelerine farklılaşırken, aynı hücrelerin TGF- β ve IL-6 ile tetiklenmesi Th-17 hücre farklılaşmasını tetikler. T-hücrelerinin, TGF- β ile IL-6 ve sIL-6R varlığında uyarılması, Treg hücre farklılaşmasını tek başına IL-6 varlığından daha fazla baskılanmasına neden olur. Bu da IL-6 transsinyalizasyonunun Treg hücreleri ve Th17 hücreleri arasındaki dengeyi düzenlemeye katkıda bulunduğunu gösterir (110,111). Bu veriler ADAM17 aktivitesinin T hücresi biyolojisinin çeşitli

yönlerini etkilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, ADAM17 aktivasyonunun in vivo inflamatuvar süreçler sırasında T hücresi farklılaşması ve aktivasyonu üzerine ileri araştırmalar yapılmalıdır.

2.2.1.1.2. ADAM17 Aktivitesinin İn Vivo Olarak İncelenmesi

ADAM17 eksikliği olan fareler, meme epiteli, vasküler sistem, akciğer, göz, saç, kalp ve deride kusurlara sahiptir sonuç olarak embriyonik 17,5 gün ile doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde ölümlerle sonuçlanmıştır. Bu durum ADAM17- ErbB ligand aksının gelişim süresince önemini göstermektedir (112). Hayatta kalan ADAM17 eksikliği bulunan fareler, azalmış lenfosit sayıları, bozulmuş T ve B hücre gelişimi göstermişlerdir (113). ADAM17 eksik fareler ve hipomorfik ADAM17 fareleri ADAM17' nin inflamasyon ve kanserdeki in vivo rolünü analiz etmek için geliştirilmiştir. ADAM17 eksikliği olan farelerde lökosit, monosit ve granülosit gibi inflamatuvar hücrelerden TNF-a salınımı bozulduğu için ölümcül lipopolisakkarit kaynaklı endotoksemiden korunmuştur (114).

2.2.1.1.3. ADAM17 Aktivitesi Regülasyonu

Bağışıklık sisteminin aktivasyonu için sitokin ve sitokin reseptörü dökülmesinin önemi göz önüne alındığında, dökülmenin hücresel düzeyde nasıl düzenlendiğini anlamak önemlidir. ADAM aracılı sheddaz G proteinine bağlı reseptörlere, protein kinaz C'ye, hücre içi kalsiyum seviyelerine, membran lipid bileşimine ve diğer deneysel ve doğal uyarıcılara bağlı olarak hem başlatılabilir hem de uyarılabilir (115).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, ADAM17 aktivitesinin düzenlenmesinde moleküler özelliklerin ve ekstraselüler bölümün rolü hakkında daha ayrıntılı bir tablo ortaya çıkmıştır. ADAM17' nin dökülme aktivitesinin uyarılması, sitoplazmik kuyruğunun fosforilasyonuna ve bu inhibitör komplekslerden monomerleşmesine neden olur ve sonuçta substratlarına erişebilen serbest bir proteaz ortaya çıkar. PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) ADAM17 'nin potent aktivatörüdür. PMA, protein kinaz C (PKC) ve

ekstraselüler sinyal tanıma kinazının fosforilasyonunu indükler ve ADAM17 aktivasyonuna neden olur (96,98).

Dinlenme durumunda, ADAM17'nin dökülme aktivitesi, disintegrin alanın integrinlere bağlanması ve/veya katalitik alanın TIMP-3'e etkileşmesi ile bloke edilir. ADAM17 ve $\alpha 5\beta 1$ -integrin arasındaki etkileşim dökülme aktivitesini inhibe eder, sterik engel nedeniyle, katalitik alanın erişilebilirliğinde bir azalmaya yol açar (96). TIMP-3, hücre dışı matrise bağlanan ve ADAM17'yi inhibe etmek için gereken bir aminoasit dizisini içeren tek inhibitördür. TIMP-3 öncelikle ADAM17'nin bir düzenleyicisi olarak, aynı zamanda büyüme faktörlerini, sitokinleri ve yapışma moleküllerini hedef alan diğer proteazların bir inhibitörü olarak hematopoez, immünite ve inflamasyonu pek çok farklı koldan etkileme potansiyeline sahiptir. ADAM17' nin TIMP-3 ile inhibisyonu in vivo TNF-a düzeyini kontrol eder, spontan enflamasyonu önler ayrıca sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin aktif olduğu pek çok örnekte TIMP-3' ün önemi gösterilmiştir (8).

ADAM17' nin substratlarının çoğunun, membrana çok yakın noktalarda bölünmesi gerçeği, aktivasyon işlemi sırasında hücre dışı alanlar içinde bir konformasyonel değişiklik veya ADAM17' nin bütün hücre dışı kısmının yeniden düzenlenmesi anlamına gelir. ADAM17' nin membran proksimal domain spesifik bir fosfotidilserin bağlama bölgesinin tanımlanması, dökülme aktivitesinin düzenlenmesinde membran bileşiminin rolünü göstermiştir. Bu işlem, iki farklı biçimde mevcut olan MPD'nin yapısı ile düzenlenir; fosfotidilserine bağlanma yeteneğine sahip açık form ve fosfotidilserine bağlanma yeteneğine sahip olmayan kapalı form sırasıyla ADAM17 sheddaz fonksiyonunda aktif ve inaktif formlara karşılık gelir. Açık membran proksimal domainin fosfatidilserine bağlanma bölgesi, ADAM17 'nin ekstraselüler bölgesini hücre membranına doğru bükerek ve böylece katalitik alanın, substrat bölünme bölgesine yaklaşmasını kolaylaştırır. ADAM17' nin bu karmaşık çok katmanlı düzenlemesi şaşırtıcı olabilir ancak kontrolsüz proteaz aktivitesini önlemek için gereklidir, aksi takdirde fonksiyonunun önemini ortaya koyan patofizyolojik durumlar ortaya çıkabilir (96).

2.2.2. ADAM10

2.2.2.1. ADAM10 Yapısı ve Bileşenleri

Daha önceden de bahsettiğimiz gibi ADAM'lerin yaklaşık % 50'sinde katalitik proteaz alanı HEXGHXXGXXHD bulunur ve bu nedenle proteolitik aktivite gösterir. Bu diziyi içeren proteazlardan biri olan ADAM10 (eş anlam:CD156c, MADM), ADAM17 ile çeşitli yapısal ve işlevsel benzerlikler gösterir ve her iki proteazda bugüne kadar karakterize edilen sheddaz olaylarının çoğunda anahtar moleküller olarak gösterilmiştir (116). ADAM10 ağırlıklı olarak golgi ve golgi geçiş aşında ifade edilir. Bununla birlikte, olgun ADAM10 da hücre yüzeyinde ve nükleusta bulunur, 15q21.3 kromozom sekansında yer alır (34,117).

2.2.2.2. ADAM10 İşlevi

ADAM'ler için ana substratlar adhezyon proteinleri ve büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin öncü formları gibi integral membran proteinleridir. CXCL16, CX3CL1 (fraktalkine), CD44, betacellulin, desmoglein2, reseptör tirozin fosfataz, CD23 ve ephrin, ADAM10' a spesifik substratların büyüyen listesine örneklerdir (115). Sheddaz sonrası solubl sitokinler/büyüme faktörleri otokrin/parakrin sinyal mekanizmalarına yol açan reseptörlerine bağlanır. Bu substratların, çeşitli sinyal mekanizmalarını tetiklemesi ile hiperproliferasyon, migrasyon ve apoptozis gibi hücreysel olaylar meydana gelir.

ADAM' ların biyolojik fonksiyonlarına bakıldığında ektodomain sheddazı dışında regüle edilmiş intramembran proteolizi (RIP) olarak adlandırılan sinyal mekanizması yer alır. Belirli hücre zarı proteinlerinin ektodomainlerinin sheddazını takiben, bir başka proteoliz olan RIP gerçekleşir. RIP işlemi ile intraselüler alan sitoplazmik kısım ayrılarak gen ekspresyonunu kontrol edebileceği nukleusa yer değiştirir. RIP işlemine maruz kalanların çoğunluğu ADAM10 adhezyon proteinleri ve substratlarıdır ancak RIP'nin birçok ADAM sheddazını içeren yaygın bir fenomen olması muhtemeldir. RIP işleminin

gerçekleştirdiği bildirilen durumlar arasında ADAM10 ile Notch reseptörü, E-cadherin ve N-cadherin substratları yer alır. RIP, ADAM10 dışında birçok ADAM'ın muhtemelen katıldığı önemli ve çok kullanılan bir biyolojik mekanizmadır (6,116).

2.2.2.2.1. ADAM10 ve İnflamasyon

İnflamatuvar hastalıklar temel olarak, lökositlerin toplanmasında rol oynayan çeşitli efektör moleküllerinin gen ekspresyonunu uyaran TNF-a, IL-1, IL-6 ve IL-15 dahil proinflamatuvar sitokinler tarafından kaynaklanmaktadır. ADAM10, kalsiyum akışı ile indüklenen CX3CL1 dökülmesinden, CXCL16'nın bölünmesinden ve vasküler endotelial (VE) kadherinin dökülmesinden sorumludur (115).

Membrana bağlı protein olarak sentezlenen TNF-a proteolitik kırılma ile solubl aktif forma dönüşmektedir, bu işlemde görev alan major sheddazın ADAM17 olduğu bilinmesine rağmen tek başına sorumlu değildir diğer sheddazlardan da bu işleme katılanlar vardır. ADAM10 ve ADAM117 her ikisi de TNF-a salınmasında görev alırlar ve anlamlılıkları, hücre ekspresyon seviyelerine ve metaloproteinaz doku inhibitörünün yoğunluğuna göre belirlenir. Örnek verecek olursak makrofajlarda TIMP-1 ile ADAM10 aktivitesi inhibe edildiğinde TNF-a salınımında major sheddaz ADAM17 olurken, TIMP-1 düzeyi azaldığında major sheddaz olarak ADAM10 görülmektedir. Vasküler endotel hücrelerinin, in vitro ve in vivo olarak TNF-a salgıladığı gösterilmiştir. Vaskülit gibi endotel hücrelerinin TNF-a'yı eksprese ettiği bazı patolojilerde ADAM10' un majör TNF-a sheddazı olabileceği öne sürülmüştür (11).

IL-6 büyüme ve yaşam faktörü aynı zamanda proinflamatuvar bir sitokin olarak rol oynar. IL-6 transmembran reseptörü IL6-R' ne bağlanarak internal sinyalizasyonu başlatan gp130' u aktive eder. IL6-R içermeyen sadece gp130 eksprese eden hücrelerde ise proteolitik olarak salınan solubl IL6-R ve IL-6 kompleksi ile aktive edilir. IL6-R sheddazı yapısal olarak veya indüklenerek PMA, Ca girişi, kolestrol ekstraksiyonu, bakteriyel toksin, CRP ile hücre stimülasyonu veya apoptik sinyal olayları ile daha da artırılabilir. ADAM17

indüklenebilir dökülmelerin çoğundan sorumlu iken, ADAM10 hem yapısal IL6-R sheddazında ile hemde kolestrol ekstraksiyonu ile indüklenen dökülmesinde rol oynar (118–120).

İnflamatuar bölgelere lökosit alımı, alınan lökositlerin endotel ve altta yatan doku ile etkileşime girdiği birçok aşamayı içerir. İnflamasyonun oluşumu ve devamında kemokinler, adhezyon molekülleri esas rol oynar. ADAM10 CX3CL1, CXCL16, vasküler endotel kadherin gibi proinflamatuvar substratların dökülmesinde etkili bir enzimdir. Kemokin CX3CL1 ve CXCL16 transmembran molekülü olarak eksprese edilir, hücre adezyonuna yol açan lökositler üzerinde eksprese edilen sırasıyla CX3CR1 ve CXCR6 reseptörlerine bağlanırlar. ADAM17 forbol ester indüksiyonu ile CX3CL1 dökülmesini gerçekleştirirken ADAM10 ise kalsiyum girişi ile indüklenen CXCL16 dökülmesi gerçekleştirir (104,121). Ayrıca, ADAM10 üzerinden dökülmüş indüklenmiş CX3CL1, monositiklerin hücresel substratlarından ayrılmasına yol açabilir. Üstelik, çözünebilir CX3CL1'in vasküler doku içerisinde aktive edilmiş düz kas hücrelerinden ADAM10 veya ADAM17 tarafından sürekli salınması, lökositleri inflamasyon bölgesine yönlendirir. ADAM10 aracılığıyla kalsiyum girişi ile indüklenen sheddazı sonucunda solubl hale gelen CXCL16, reseptörü CXCR6'yı bağlayarak aktive CD4+ ve CD8 T hücreleri için kemotraktan fonksiyonu görür (122). Vasküler endotelial kadherin endotel hücre bağları arasında eksprese edilen endotelial geçirgenlik, vasküler bütünlük, lökosit migrasyonu ve anjiogenez ile ilişkili major adhezyon molekülüdür. VE-kadherin spesifik olarak endotelial hücreden ADAM10 aracılığıyla kırılır. ADAM10 aracılı VE-kadherin kırılması endotel hücre aktivasyonu ve apoptozis sırasında adherens bağlantılarının çözünmesine ve endotelial bütünlük, vaskülaritede bozulmalara yol açar (123).

2.2.2.2. ADAM10 İn Vivo Çalışmalar ve Nöral Gelişim

Notch ve amiloid prekürsör protein (APP) metalloproteazlar ve γ -sekretaz aracılığıyla RIP işlemine tâbi, transmembran proteinleridir. Notch, fonksiyonel

yaşam döngüsü boyunca üç proteolitik bölünmeye maruz kalan bir transmembran proteindir. ADAM10 ikincil kırılmada rol oynar. ADAM10 kaybı, postkoitumun yaklaşık 9,5 günü erken embriyonik ölüme yol açmakta ve geliştirmekte olan merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemlerde ve somitlerde, Notch/Delta sinyalizasyonu eksik olan farelerde görülenlere çok benzeyen birçok kusur ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Bu da ADAM10' un Notch sinyalizasyon basamaklarında ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. ADAM10 inaktive fareler bozulmuş neokorteks ve progenitör hücrelerin erken azalmasına yol açan erken nöronal farklılaşma nedeniyle ciddi bir şekilde azalmış ganglionik eminans ile ölürlere (115).

2.2.2.2.3. ADAM10 Regülasyonu

ADAM10 yapısal olarak aktifken, ADAM17 sheddaz aktivitesi için PMA gibi stimülasyonlarla aktivasyonu gereklidir. ADAM10'un yapısal CX3CL1 ve CXCL16 dökülmesinin büyük çoğunluğuna aracılık ederken, ancak forbolester kaynaklı salınımında rol almaz. Ancak yapılan bir çalışmada ADAM10 aracılığıyla CX3CL1 ve CXCL16 salınımında kalsiyum girişi yeni, çok hızlı ve etkili bir indükleyicisi olarak tanımlandı (121).

Aktivasyondan önce, ADAM17, substratlarının kontrolsüz bir şekilde salınmasını önlemek için TIMP3 ve/veya $\alpha 5\text{-}\beta 1$ integrin ile etkileşimi ile inaktive durumda tutulabilir. ADAM10'un disintegrin alanı arasındaki integrinler ile inhibe edici bir etkileşim hakkında hiçbir şey bilinmediğinden, ADAM17 ve $\alpha 5\text{-}\beta 1$ integrin arasındaki inhibitör etkileşimin, yapıcı ve uyarılmış dökülme arasındaki farkın bir işareti olabileceğini tahmin etmek cazip gelebilir (96). ADAM10 katalitik domaini TIMP-1 ve TIMP-3 tarafından inhibe edilir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması

Bu çalışma vaka kontrol tipinde bir araştırmadır. Çalışmamıza Mayıs 2018 – Mayıs 2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği' ne başvuran 18 yaş üstü bireyler dahil edilmiştir.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri; klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı olması; kontrol grubuna dahil edilme kriterleri psoriasis ve/veya psoriatik artrit tanısı bulunmaması olarak belirlenmiştir. Literatür incelenerek serum ADAM17 veya ADAM10 seviyelerini etkileyebilecek sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, aktif akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, malignite öyküsü olanlar hasta ve kontrol grubuna dahil edilmedi.

Çalışma sonucunda 90 hasta, 89 kontrol olmak üzere 179 kişi dahil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Uygulanışı

Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği' ne başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan bireylere çalışmanın amacı ve uygulanışı hakkında bilgi verilmiştir, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanım alışkanlıkları sorgulanmıştır; dermatolojik muayenesi, psoriasis tipi, tırnak tutulumu, eklem tutulumu, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ) skorları, daha önce kullanmış olduğu tedaviler, ek sistemik hastalıkları ve kullanmakta olduğu tedaviler değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kontrollerde de yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanım alışkanlıkları, komorbidite durumları sorgulanmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarından ADAM17 ve ADAM10 düzeylerini değerlendirmek üzere 8 cc kan örneği alınmıştır.

3.2.1. Psöriazis Klinik Değerlendirilmesi

Eritem, skuam ve indurasyon gibi bulguların anatomik lokalizasyonlara göre derecelendirilen psoriasis alan şiddet indeksi, psoriasis şiddetini belirlemede en çok kullanılan ölçektir. Vücut; baş-boyun, gövde, alt ve üst ekstremiteler olmak üzere dört ayrı bölgeye ayrılır. Her bir bölge için tutulum alanı yüzde olarak belirlenir ve eritem, skuam ve indurasyona göre sıfır ile 4 puan arasında skorlanarak PAŞİ hesaplanır. PAŞİ'nin en önemli dezavantajı araştırmacılar arasında değişkenlik gösterebilmesidir. Vücut; baş-boyun(b), gövde(g), alt(a)ve üst ekstremiteler(ü) olmak üzere dört ayrı bölgeye ayrılır. Her bir bölge için tutulum alanı(A) yüzde olarak (0=yok, 1= <% 10, 2= % 10-30, 3=% 30-50, 4= % 50-70,5=%70-90,6=%90-100) belirlenir ve eritem(E), deskuamasyon(D) ve indurasyona göre sıfır ile 4 puan arasında (0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede belirgin, 3=belirgin, 4=çok belirgin) skorlanarak PAŞİ hesaplanır.

Toplam PAŞİ= 0,1Ab(Eb+İb+Db)+ 0,2Aü(Eü+İü+Dü)+ 0,3Ag (Eg+İg+Dg) + 0,4Aa (Ea+ İa+Da) şeklinde hesaplandı.

Psoriatik tırnak bulguları olan pitting (yüksük tırnak), salmon lekeleri (yağ damlaları), onikoliz, onikodistrofi, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz açısından tüm el ve ayak tırnakları muayene edilerek bulgular kayıt edildi.

Psoriatik artrit varlığını belirlemek için CASPAR kriterleri kullanıldı. İnflamatuar eklem tutulumuna ek olarak;

- Halen psoriasis olması (2 puan), kişisel psoriasis öyküsü (1 puan) veya ailede psoriasis öyküsü (1 puan)
- Tipik tırnak değişikliği (1 puan)
- Romatoid faktör negatifliği (1 puan)
- Daktilit (1 puan)
- Juksta-artiküler yeni kemik oluşumu (1 puan)

CASPAR tanı kriterlerini karşılaması için hastanın inflamatuvar artiküler hastalığa ek olarak yukarıda belirtilen puanlamaya göre en az 3 puan veya üzerinde alması gerekmektedir.

3.2.2. Örneklerin Toplanması

Alınan kanlar santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analizlerin gerçekleştirileceği zamana kadar -80 °C'de dondurucuda saklandı. Elde edilen serum örnekleri iki fraksiyon şeklinde ayrıldı. İlk fraksiyonda ADAM10 ve ikinci fraksiyonda ADAM17 seviyeleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

3.2.3. Serum ADAM17 ve ADAM10 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Analizleri sandviç ELISA prensibine dayanmaktadır. Tedarik edilen mikrotitre plakasının her oyuğu, hedefe özel bir yakalama antikoru ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler, kuyucuklara ve hedef antijen yakalama antikoruyla bağlandı. Bağlanmamış standart veya numune yıkanarak uzaklaştırıldı. Yakalanan antijene bağlanan bir biyotin eşlenikli tespit antikoru daha sonra ilave edildi. Bağlanmamış biyotinlenmiş saptama antikoru yıkandı. Biyotine bağlanan bir Avidin-Yaban turpu Peroksidaz (HRP) konjugatı ilave edildi. Bağlanmayan Avidin-HRP konjugatı yıkandı. Daha sonra, renk gelişimi ile sonuçlanan HRP enzimi ile reaksiyona giren bir TMB substratı ilave edildi. Renk gelişimi reaksiyonunu sonlandırmak için bir sülfürik asit durdurma çözeltisi ilave edildi ve daha sonra kuyunun optik yoğunluğu (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda ölçüldü. Bilinen antijen konsantrasyonları kullanılarak bir OD standart eğrisi üretildi; bilinmeyen numunenin OD'si daha sonra antijen konsantrasyonunu belirlemek için standart eğriyle karşılaştırıldı. ADAM10 (Kit 96T SUNRED 201-12-0796) ve ADAM17 (Kit 96T SUNRED 201-12-3059) analizleri kit data sheetinde belirtilen prosedüre uygun olarak gerçekleştirildi. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Sonuçların analizi istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3. Etik İzinler ve Finansman

Çalışma öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (tarih:11.07.2018 Sayı: 18920478-050.04.04-E.1800100283)

Bu tez çalışması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje ID:2677).

3.4. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 19.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu KolmogorovSmirnov Testi ve ShapiroWilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin korelasyonu Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0,00-0,24: zayıf, 0,25-0,49: orta düzeyli, 0,50-0,74: güçlü, 0,75-1,00: çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubuna 44 kadın 46 erkek toplamda 90 kişi ve kontrol grubuna 44 kadın 45 erkek toplamda 89 kişi olmak üzere 179 kişi dâhil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $46,7 \pm 17,0$ yıl, ortancası 47,0 yıldır (min:18,0-maks:85,0). Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,1 \pm 13,6$ yıl, ortancası 35,0 yıldır (min:19,0-maks: 82,0). Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Hasta (n=90)	Kontrol (n=89)	
	n (%)	n (%)	P
Cinsiyet			0,941
Kadın	44 (48,9)	44 (49,4)	
Erkek	46 (51,1)	45 (50,6)	
Özgeçmiş			0,0001
Özellik yok	68 (75,6)	86 (96,6)	
Özellik var	22 (24,4)	3 (3,4)	
Aile öyküsü			0,0001
Yok	66 (73,3)	89 (100,0)	
Var	24 (26,7)	0 (0,0)	
Sigara kullanımı			0,051
Yok	59 (65,6)	70 (78,7)	
Var	31 (34,4)	19 (21,3)	
Alkol kullanımı			0,228
Yok	77 (85,6)	70 (78,7)	
Var	13 (14,4)	19 (21,3)	

‰: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Hasta grubunda psoriasis ortalama başlangıç yaşı $35,1\pm 17,9$ ortanca 31,5 (6,0-79,0) ve psoriasis hastalık süresi ortalama $11,6\pm 10,7$ ortanca 7,0'dir (0,3-51,0). Hastaların PASI ortalaması $6,2\pm 4,8$ ve ortancası 4,8 (0,0-21,0) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta grubunun hastalık özellikleri

	ortalama±ss	ortanca (min-maks)
Hastalık başlangıç yaşı	$35,1\pm 17,9$	31,5 (6,0-79,0)
Hastalık süresi	$11,6\pm 10,7$	7,0 (0,3-51,0)
PASI	$6,2\pm 4,8$	4,8 (0,0-21,0)

Hastaların %73,3'ünde(n=66) komorbidite yoktu. En sık saptanan komorbidite %46,2 hipertansiyon, %20,5 koroner arter hastalığıdır.

Tablo 3: Hasta grubunun özellikleri

	n (%)
Komorbidite*	
Hipertansiyon	18 (46,2)
Hiperlipidemi	7 (17,9)
Koroner Arter Hastalığı	8 (20,5)
DiabetesMellitus	6 (15,4)
Tırnak Tutulumu	
Yok	30 (33,3)
Var	60 (66,7)
Eklem Tutulumu	
Yok	79 (87,8)
Var	11 (12,2)
Mevcut Tedavi	
Yok	10 (11,1)
Topikal	44 (48,9)
Fototerapi	5 (5,6)
Metotreksat	7 (7,8)
Neotigason	2 (2,2)
Siklosporin	3 (3,3)
Anti TNF	13 (14,4)
Anti Sitokin	6 (6,7)

%%: sütun yüzdesi.*: Toplam komorbidite sayısı üzerinden yüzde hesaplanmıştır.

Hasta grubunun ADAM10 ortalaması $3,1 \pm 2,2$, ortancası 2,5'tir (0,3-10,6). Kontrol grubunun ADAM10 ortalaması $8,6 \pm 3,7$, ortancası 10,0'dur (0,2-13,3). Hasta ve kontrol grupları arasında ADAM10 açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$). Hasta grubunun ADAM17 ortalaması $76,5 \pm 31,1$, ortancası 83,7'dir (18,9-171,1). Kontrol grubunun ADAM17 ortalaması $29,5 \pm 22,4$, ortancası 23,1'dir (7,6-110,9). Hasta ve kontrol grupları arasında ADAM17 açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının ADAM 10 ve ADAM 17 değerlerinin karşılaştırması

	Hasta (n=90)		Kontrol (n=89)		P
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
ADAM10	3,1±2,2	2,5 (0,3-10,6)	8,6±3,7	10,0 (0,2-13,3)	0,0001
ADAM17	76,5±31,1	83,7 (18,9-171,1)	29,5±22,4	23,1 (7,6-110,9)	0,0001

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda tırnak tutulumu, eklem tutulumu ve PAŞİ değerine göre gruplar arasında ADAM10 açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunda hastalık özelliklerine göre ADAM10 değerlerinin karşılaştırması

	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	P
Tırnak tutulumu			0,342
Yok (n=30)	3,5±2,7	2,8 (0,3-10,6)	
Var (n=60)	2,9±1,9	2,4 (0,8-9,3)	
Eklem tutulumu			0,098
Yok (n=79)	3,2±2,2	2,6 (0,8-10,6)	
Var (n=11)	2,4±2,2	1,9 (0,3-8,5)	
PAŞİ			0,177
10 ve altı (n=61)	2,8±1,8	2,5 (0,3-10,2)	
10 üzeri (n=20)	4,1±3,0	2,9 (0,9-10,6)	

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda tırnak tutulumu, eklem tutulumu ve PAŞİ değerine göre gruplar arasında ADAM17 açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda hastalık özelliklerine göre ADAM 17 değerlerinin karşılaştırması

	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	P
Tırnak tutulumu			0,373
Yok (n=30)	80,9±26,3	80,9 (24,4-131,6)	
Var (n=60)	74,3±33,3	84,9 (18,9-171,1)	
Eklem tutulumu			0,753
Yok (n=79)	76,2±31,3	82,7 (18,9-171,1)	
Var (n=11)	78,6±31,0	84,7 (21,4-118,9)	
PAŞİ			0,696
10 ve altı (n=61)	77,9±30,9	81,4 (18,9-171,1)	
10 üzeri (n=20)	71,8±31,9	87,6 (20,2-114,0)	

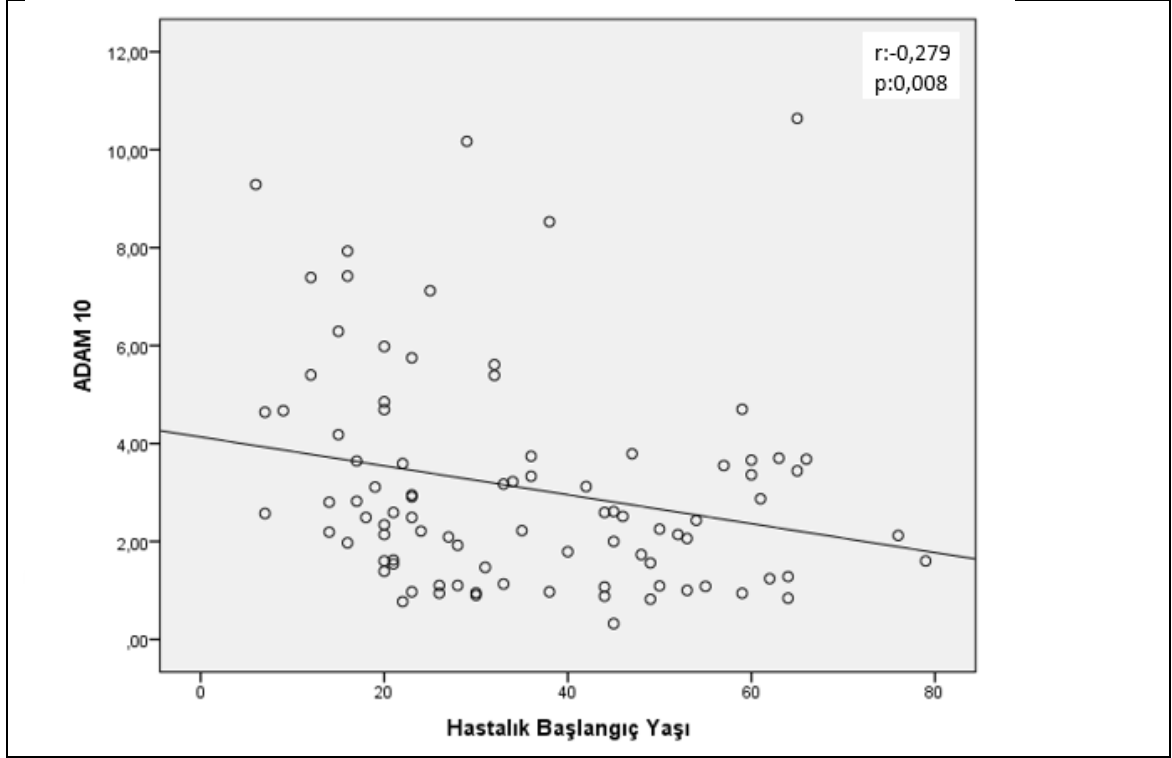
ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda ADAM10 ile yaş, hastalık süresi ve PAŞİ ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır. ADAM10 ile başlangıç yaşı arasında negatif yönlü orta düzeyli korelasyon saptanmıştır (r:-0,279, p:0,008) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda ADAM 10 ile yaş ve hastalık özelliklerinin korelasyonu

ADAM 10	Yaş	Hastalık süresi	Başlangıç Yaşı	PASI
R	-0,160	0,153	-0,279	0,081
P	0,133	0,151	0,008	0,450

r: Korelasyon Katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi



Şekil 6: Hastalık başlangıç yaşı ile ADAM10 düzeylerinin korelasyonu

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Hasta grubunda ADAM17 ile yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve PAŞİ ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 8. Hasta grubunda ADAM17 ile yaş ve hastalık özelliklerinin korelasyonu

ADAM 17	Yaş	Hastalık süresi	Başlangıç Yaşı	PASI
R	-0,103	0,129	-0,178	-0,011
P	0,336	0,225	0,094	0,920

r: Korelasyon Katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Hasta grubunda tedavi almayan veya topikal tedavi alanlar ile sistemik tedavi alanlar arasında ADAM10 açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hasta grubunda tedavi almayan veya topikal tedavi alanlar ile sistemik tedavi alanlar arasında ADAM17 açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda tedavi almayan ya da topikal tedavi alan hastalar ile sistemik tedavi alan hastaların ADAM10 ve ADAM17 değerlerinin karşılaştırması

	Tedavi almıyor/topikal tedavi (n=59)		Sistemik tedavi (n=31)		P
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
ADAM10	3,1±2,3	2,5 (0,8-10,6)	3,0±1,9	2,6 (0,3-9,3)	0,766
ADAM17	76,3±31,9	82,7 (18,9-171,1)	76,8±30,1	84,7 (21,4-131,6)	0,848

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

ADAM' lar, hücre adezyonu, migrasyon, proteoliz ve sinyalleşme üzerinde etkileri olan transmembranöz ve sekrete protein ailesidir (6). Proteolitik ektodomain salınım; transmembranöz proteinlerin ekstraselüler boşluğa uzanan kısmının proteolitik kırılma veya ayrılmasıdır ve “shedgaz” olarak adlandırılır. ADAM' lar ektodomain salınımına neden olan esas proteinaz ailesidir bu fonksiyonlarından dolayı bazı kaynaklarda shedgazlar olarak da geçer. Shedgaz işlemi sonrasında substrat proteini aktive veya inaktive hale gelebilir veya fonksiyonel özellikleri büyük ölçüde değişebilir (90,91).

Ektodomain shedgazının disregulasyonu otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklar, nörodejenerasyon, enfeksiyon, inflamasyon ve malignite ile ilişkilidir. ADAM protein ailesi üyelerinden ADAM17 ve ADAM10 yapısal farklılıklarından dolayı diğer proteazlardan ayrılır. ADAM10 ve ADAM17 (TNF-alfa dönüştürücü enzim (TACE)) özellikle ektodomain dökülmesi bağlamında incelenmiş ve bu grupta anahtar moleküller olarak kabul edilmiştir. ADAM17 esas olarak immün yanıt sırasında ortaya çıkan pro- ve anti-enflamatuar aktiviteleri koordine ederken (115), ADAM10 ağırlıklı olarak inflamatuvar hastalıklar, malignite ve nörodejeneratif hastalıklarda rol alır (7). Yapısal olarak yüksek oranda benzerlik gösteren ve pek çok ortak substratı hedef alan bu iki proteaz embriyogenez,

hücre proliferasyonu, inflamasyon, malignite, immünite, anjiyogenezis gibi pek çok farklı fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmada görev alırlar.

Psoriasis, genetik olarak yatkın kişilerde endojen ve eksojen faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan kronik seyirli, remisyon ve alevlenmelerle seyreden multifaktöriyel bir deri hastalığıdır. İnflamasyon antijen sunucu hücrelerce başlatılır, kronik T lenfosit stimülasyonu ile devam eder. Psoriasis patogenezinde esas rolü deriye infiltre olan Th-1, Th-17 lenfositler ve IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin üstlenmektedir. Bu yoğun inflamatuvar kaskad sonucunda ortaya çıkan keratinosit proliferasyonu da psoriasis plaklarına neden olmaktadır (24–26,60). Psoriasis patogenezi tam olarak netleşmediği için üzerinde hâlen yoğun araştırmaların sürdüğü bir alandır.

Son yıllarda otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezine yönelik çalışmalarda ADAM' lara olan ilgi artmaktadır.

Romatoid artrit (RA) TNF- α 'nın aktif rol oynadığı inflamatuvar bir artrittir. Umamura ve ark.(124) RA tanılı hastalarda ADAM17 ve CX3CL1 düzeylerini tedavi öncesinde yüksek, tedavi sonrasında ise klinik cevap ile uyumlu olacak şekilde düşük saptamışlardır. Buradan yola çıkarak ADAM17' nin proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımına neden olarak romatoid artrit patogenezinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca tedavi sonrası kan düzeylerinde gerilemenin görülmesi klinik şiddet ile ilişkili bir parametre olabileceği görüşüne yönlendirmiştir.

Ohta ve ark.(125) romatoid artritli hastaların sinoviyasında TACE fonksiyonunu ve ekspresyonu değerlendirdiklerinde; TACE' nin RA gelişiminde TNF- α sekresyonunda önemli bir regülatörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada osteoartritli hastalara göre romatoid artritli hastalarda daha yüksek oranda TACE ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışma sonucu

ADAM17' nin TNF- α ile ilişkili hastalıklarda önemli bir proteaz olduğu görüşünü desteklemektedir.

Isozaki ve ark.(126) ise, RA' de serum ve sinoviyal sıvıda ADAM10 düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ve hastalık şiddetli ile korele bulmuşlardır. Ayrıca ADAM10 aktivasyonunun; CX3CL1 ve VEGF üretimini arttırdığı ve monosit migrasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.

Li ve ark.(127) da fare modelleri üzerinde yaptıkları çalışmada romatoid artritte fibroblast benzeri sinoviyal dokulardan ADAM10 aracılığıyla TNF-a, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının arttığını, ayrıca ADAM10 gen delesyonu sonucu invazyon, migrasyon ve proliferasyonun azaldığını bildirmişlerdir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal traktı tutan immünite aracılı kronik inflamatuvar hastalıklardandır. Patogenezlerinde TNF- α önemli role sahip proinflamatuvar bir sitokindir (128). Brynskov ve ark.(129) tarafından İBH tanılı hastalardan alınan kolon mukoza doku örnekleri TACE ekspresyonu açısından değerlendirilmiş ve ülseratif kolitli hastalarda kontrol grubuna kıyasla ADAM17 ekspresyonu yüksek saptanırken, crohn tanılı hastalarda kontrol grubuyla arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Cesaro ve ark.(130) ise crohn tanılı hastalarda aktif hastalık süresince intestinal epitelyum hücrelerinde ADAM17 ekspresyonunda artış bildirmişlerdir.

Multipl skleroz (MS) santral sinir sistemini etkileyen inflamatuvar otoimmün demyelinizan bir hastalıktır. TNF-a major proinflamatuvar sitokindir. Enflamasyondaki rolüne bağlı olarak ADAM17, multipl sklerozun da içinde yer aldığı nöroinflamatuvar bozukluklarda rol oynamaktadır. Membrana bağlı TNF-a inaktifken, proinflamatuvar özellik kazanması için ADAM17 aracılığıyla aktivasyonu gerekir. Seifert ve ark.' (131)nın yaptığı çalışmada MS' li hastalarda periferik mononükleer hücrelerde ADAM17 ekspresyon artışı gösterilmiştir. Comabella ve ark.(132) da ADAM17 ekspresyonu çeşitli MS tiplerinde analiz

etmişler ve progresif evrede ve relaps dönemlerinde ADAM17 aktivitesinde artış tespit etmişlerdir.

Psoriazisin; romatoid artrit, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi TNF- α 'nın anahtar rol oynadığı 'immün aracılı inflamatuvar hastalıklar' (IMİD/İAİH) ile ortak patogenetik mekanizmalar paylaştığı bilinmektedir (133). Bu nedenle psoriasis patogenezinde ADAM' ların önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Literatürde ADAM' lar ve psoriasis ile ilgili oldukça az veri bulunmaktadır. Bu konuda daha çok ADAM17 ve ADAM10' un doku ekspresyon düzeyini değerlendiren çalışmalar mevcuttur(134,135). Bildiğimiz kadarıyla literatürde serum TACE düzeyini değerlendiren tek çalışma Serwin ve ark. tarafından yapılmıştır(108). Biz de çalışmamızda psoriyazis hastalarında, inflamatuvar ve otoimmün yolaklarda anahtar rol oynayan ADAM17 ve ADAM10' un serum düzeylerini değerlendirdik.

ADAM-17, 1997'de membrana bağlı prekürsör TNF-a' yı aktif çözünebilir forma dönüştüren enzim olarak keşfedilmiş ardından yapılan çalışmalarla büyüme faktör ligandları, kemokinler, sitokin reseptörleri, adezyon molekülleri gibi pek çok substratın kırılmasında görev aldığı saptanmıştır (98). İlk olarak Black ve ark.' (100)nın yaptığı bir çalışmada periferel T lenfositler, nötrofiller ve monositlerde TACE ekspresyonu gösterilmiştir.

TNF-a özellikle T lenfositler, makrofajlar ve monositler olmak üzere çok sayıda hücre tarafından üretilir. TNF-a psoriasis de dâhil olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz gibi çok sayıda inflamatuvar hastalığın patogenezinde esas rol oynar. Multifaktöriyel, doğal immüniteyi adaptif immünite ile ilişkilendiren psoriasis hastalığında en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir ve TNF- α inhibitörleri psoriasis tedavisinde önemli seçeneklerdir (71). Tüm bunlardan yola çıkarak TNF-a nın aktif hale gelmesinde primer rol alan ADAM17' nin psoriasis gelişiminde önemli bir proteaz olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ligandları olan; heparine bağlanan EGF-benzeri büyüme faktörü (HB-

EGF), amphiregulin ve TGF-a psoriasisde görülen hiperproliferasyon ile ilişkili büyüme faktörleridir(136,137). TNF-a ve EGFR ligandları ADAM17'nin en önemli substratlarından(89). Ayrıca ADAM17'nin psoriasisdeki rolü sadece bu substratlarla sınırlandırılmamalı, salgıladıkları diğer sitokin reseptörleri, sitokinler, kemokinler ile de hastalık gelişiminde görev alabileceğini bize düşündürmektedir.

Sato ve ark.(138) fare modelleri üzerinde, TACE'nin TNF-a ve EGFR ligandlarının salınımına yol açarak psoriasis patogenezinde rol oynadığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada TACE inhibisyonu ile EGFR ligandına bağlı keratinosit proliferasyonunun ve in vitro VEGF üretiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Buradan yola çıkılarak ADAM17'nin psoriasisde meydana gelen anjiyogenezis ve hiperproliferasyon da rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Kawaguchi ve ark.(134) psoriasis hastalarının doku örneklerinde; TACE mRNA ekspresyonunu; lezyonlu deride lezyonsuz alanlara kıyasla yüksek oranda saptamışlardır. Aynı çalışmada lezyonlu deri alanlarında anti-TACE antikoru ile yapılan immunohistokimyasal incelemede epidermin tüm katmanlarında tutulum saptanmıştır. En çok mast hücrelerinde olmak üzere keratinosit sitoplazmalarında, papiller dermiste, kan damarlarında ve perivasküler inflamatuvar hücrelerde boyanma görülmüştür. Çalışma sonucunda psoriatik lezyonlarda TNF-a ve diğer sitokinlerin önemli bir kaynağı olan TACE mRNA yükselmesinin, psoriatik deride işlev gören birçok hücreye, özellikle mast hücrelerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Mast hücrelerinin psoriasisde ki inflamatuvar süreçte aktif rol oynadığı öne sürülmüştür.

Serwin ve ark.(108) da DUVB tedavisi alan psoriasis hastalarında tedavi öncesi ve sonrası TACE konsantrasyonunu periferik mononükleer hücrelerde ve solubl tümör nekrozis faktör reseptörü -1 (TNFR-I) düzeyini plazma konsantrasyonunda çalışmışlardır. TACE ve solubl TNFR-I konsantrasyonu psoriasis grubunda kontrol grubuna kıyasla ve psoriatik artrit grubunda ise

psoriasis vulgarisli olgulara kıyasla yüksek saptamışlardır. Ayrıca başlangıç PAŞİ değerlerinin TACE ve solubl TNFR-I düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir. DUVB tedavisi sonrasında hem psoriasis vulgaris hem de psoriatik artritli hastalarda TACE düzeyleri sağlıklı kontrollerdekine benzer değerlere ulaşırken, solubl TNFR-I konsantrasyonu görece yüksek kalmıştır. TACE düzeyinin hastalık şiddetini belirlemede anlamlı bir parametre olabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise ADAM17 düzeyi kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmasına rağmen psoriatik artritli hastalarla psoriasis vulgarisli hastalar arasında anlamlı oranda bir fark saptanmamıştır. Bu durum psoriatik artritli olgu sayımızın daha düşük olması ile ilişkili olabilir.

Ayrıca çalışmamızda ADAM17' nin hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmek için PAŞİ düzeyi 10 üzerinde olan olgular ile 10 ve altında olan olguları karşılaştırdık ve ADAM17 düzeyleri ile PAŞİ arasında bir korelasyon saptamadık. Bu sonucun hasta grubumuzun çoğunluğunun PAŞİ düşük hastalardan oluşmasıyla ilişkili olabileceğini ve daha homojen dağılımlı hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalarda daha farklı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sistemik tedavi kullanan hastalar ile topikal tedavi alan ve tedavisiz hastalar ADAM17 düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Skiba ve ark.' (139) nin yaptığı UV' nin TACE mRNA ekspresyonu üzerine etkisini değerlendiren bir in vitro çalışmada, UV ışınması sonrasında TACE mRNA düzeyinde dokuda artış olduğu görülmüştür, ancak bu çalışmada TACE gen ekspresyonu doza bağlı bir şekilde modüle edilmemiş ve indüksiyon TNF-a mRNA ekspresyonu ile ilişkili görülmemiştir. Sonuç olarak biri in vitro diğeri in vivo olan UV tedavi ile TACE ekspresyon düzeyini değerlendiren bu iki

çalışma sonuçları farklıdır bu konuda UV tedavisi ve TACE ekspresyonu ile ilişkili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ADAM17' nin TNF-a dışında TNF reseptörü I ve II, L-selektin, TGF-a, IL-1 reseptörü gibi substratların sheddazında görev aldığı bilinmektedir (140). Psoriatik plakların yüksek TGF-a seviyeleri ile karakterize olduğu (137) ve psoriatik artrit sinoviyal sıvısında solubl TNF reseptör I ve II düzey yüksekliği saptanmıştır (141).

ADAM10 da ADAM17 gibi keratinosit proliferasyonu ve farklılaşması, epitelyal bariyerin devamı için gerekli olan EGFR sinyalizasyonunun modülasyonu ile epidermal homeostazın düzenlenmesinde rol oynar. Büyüme faktörü ligandları (betacelulin, HB-EGF), kemokinler (CX3CL1, CXCL16), adezyon molekülleri (E-kadherin, L-selektin) ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL6-R) sheddazında ise primer görev alır. Ayrıca ADAM10 başta olmak üzere her iki proteaz da epidermiste Notch sinyalizasyonunu ve hücre adezyonunu module eder (115).

Literatürde ADAM10 ve deri hastalıkları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Maretzky ve ark.(142) egzematöz dermatitlerde büllöz alanlarda ADAM10 aktivitesinde artış ve E-kadherin ekspresyonundaki azalmayı bozulmuş keratinosit kohezyonu ile ilişkilendirmişlerdir. Psoriasis etiopatogenezine bakıldığında deri bariyerinin bozulması hastalığı tetikleyen faktörlerdendir. E-kadherin gibi adezyon molekülleri deri bariyeri bütünlüğünün sağlanmasında önemlidir. Dolayısıyla E kadherin' in primer sheddazı olan ADAM10 deri bariyer bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir role sahiptir.

S. Aureus gibi deri ve bağırsak florasında bulunan mikroorganizmalar psoriasisin alevlenmesinde rol oynamaktadır (40). Yapılan çalışmalarda *S. Aureus*' un α - hemolizin salgılayarak ADAM10' u indüklediği, ADAM10' un da epitelyal endotelyal bariyer yıkımını başlattığı bildirilmiştir. Dolayısıyla ADAM10

S. Aureus enfektivitesinde ve deri lezyonları oluşturmasında rol oynar gözükmetedir(143,144).

ADAM10 ve psoriasis ile ilgili tek çalışma ise Oh ve ark(135) tarafından yapılmış ve psoriasis plaklarında ADAM10 ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

ADAM10' un proliferasyona neden olan amphiregulin, HB-EGF ve TGF-a gibi büyüme faktörlerini arttırarak ve lökosit migrasyonuna, adezyonuna neden olarak psoriasis hastalarında düzeyinin artacağı beklenmektedir. Ancak Notch sinyalizasyonu aracılığıyla hiperproliferatif deri hastalıklarında negatif regülatör etki de gösterebilmektedir. Notch sinyal yolağı ve epidermal büyüme faktörleri keratinosit proliferasyonunda rol oynarlar (145).

ADAM10 embriyolojik süreçte deri morfogenezisi ve homeostazını belirleyen anahtar sinyal yolaklarının düzenlenmesini sağlar. Prenatal ADAM10 delesyonunda deri bariyer bozukluğu, ve sebace glandların yokluğu hatta perinatal mortalite görülebilir. Weber ve ark. ADAM10 inaktivasyonunun postnatal dönemde deri morfogenezisine etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada erişkin fare modellerinde ADAM10 aktivitesi ortadan kaldırıldığında hiperproliferatif deri lezyonlarının oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca bu fenotipik özelliklerin Notch yolağı disfonksiyonu sonrası oluşan fenotipik görüntüye oldukça benzer olduğunu ve ADAM10 'un Notch sinyal yolağı üzerinden cilt morfogenezisinin oluşumu ve devamında merkezi düzenleyici olarak görev aldığını belirtmişlerdir(10). Thelu ve ark.(146) da psoriasis, bazal hücreli karsinom gibi hiperproliferatif hastalıklarda Notch ile ilişkili gen düzeylerini daha düşük saptamışlardır.

Tipman ve ark.(147) Alzheimer hastalarında yaptıkları çalışmada asitretinin ADAM10 gen ekspresyonunu indüklediğini göstermişlerdir. Asitretin psoriasis tedavisinde keratinosit proliferasyonunu düzenleyerek etki gösteren

kullanımı onaylanmış bir retinoid türevidir. (148). Dolayısıyla bu araştırma da ADAM10 keratinosit hiperproliferasyonu azaltıcı etkisini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da serum ADAM10 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu sonuç, literatürde psoriasisli hastalarında doku ekspresyon düzeyini değerlendiren çalışma ile uyumsuz olmasına rağmen, ADAM10' un epidermal hiperproliferasyon üzerindeki negatif regülasyon etkisini desteklemektedir. Bu konuda daha doğru ve kesin sonuçlara ulaşmak için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ek olarak hasta grubunda psoriatik artrit, tedavi şekilleri ve PAŞI' ye göre ADAM10 düzeyleri değerlendirilmiş fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Günümüzde ADAM proteazları ilaç keşif araştırmalarında önemli terapötik hedefler haline gelmiştir. Conway ve ark.(149) tarafından yapılan bir çalışmada farelerde artrit modellerinde TACE ve matriks metaloproteinaz dual inhibitörü olan GW3333, anti-TNF ajanlarla karşılaştırılmış ve bu ilacın TNF-a üretimini azalttığı aynı zamanda anti-TNF ajanlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak TACE regülasyonunun çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin sheddazını kontrol ederek psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülebilir.

Tümör nekrozis faktörleri inhibitörleri (anti-TNF); psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, crohn gibi çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. TNF- α ' nın inaktif formunun aktif çözünür formuna işlenmesinden sorumlu olan TACE' nin inhibisyonu, bu hastalıklarda tedavide farklı bir seçenek olacaktır. TACE inhibisyonunda spesifite önemlidir, eğer bu seçicilik başarı ile sağlanabilirse inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni umutlara yol açacaktır (150). Anti-TNF ajanlar hem membrana bağlı hem de solubl TNF-a formlarını nötralize eder. TACE inhibitörleri ise membrana bağlı TNF salınımını bloke eder TNF-a' nın biyolojik aktivitesini etkilemez (151). Çeşitli çalışmalarda selektif

TACE inhibitörlerinin romatoid artrit başta olmak üzere TNF-a'nın proinflamatuvar rol oynadığı psoriasis, crohn gibi hastalıkların tedavisinde umut verici ajanlar olduğu vurgulanmıştır (152–154). Bazı TACE inhibitörleri klinik çalışmalara girmiş ancak geniş spektrumlu MMP aktivitelerinden kaynaklanan hepatotoksisite, kas-iskelet sistemi gibi yan etkiler bildirilmiştir.

ADAM inhibitörleri psoriasis topikal tedavisinde de umut verici adaylar olarak ön plana çıkmaktadır. İlk olarak Moriyama ve ark.(155) tarafından topikal MMP/ADAM inhibitörlerinin psoriasis plaklarında etkinliği gösterilmiştir. Boiteau ve ark.(156), da topikal TACE inhibitörü ajanların, deride T hücre aracılı immün yanıtı engelleyebileceğini göstermişlerdir.

Bu grup ilaçlarda esas problem inhibitör seçiciliğinin olmaması, aynı anda çok sayıda substratla etkileşimde bulunmalarındır. Bu durum çok sayıda yan etki ile sonlanmaktadır. Bu tür ilaçların uzun süreli kronik hastalık tedavisi için kullanılmak yerine, belirli bir doz ve kısa zaman periyotları altında spesifik hastalık durumları için daha faydalı olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, yeni nesil uzun etkili, düşük molekül ağırlıklı, yüksek derecede seçici, oral biyoyararlanımı yüksek olan non-peptidik inhibitörlere ihtiyaç duyulmaktadır(115).

Sonuç olarak gelecekte psoriasis de dahil olduğu T hücre aracılı inflamatuvar deri hastalıklarında ADAM inhibitörleri umut verici tedavi seçenekleri olarak gözükmemektedir.

6. SONUÇ

Membrana bağlı prekürsör TNF-a yı aktif forma dönüştüren başlıca enzim olan ADAM17 düzeyini psoriasis hastalarında anlamlı derecede yüksek, bu yolda görevli diğer bir enzim olan ADAM10 düzeyini ise anlamlı derecede düşük saptadık. Buradan yola çıkarak ADAM17' nin psoriasis inflamatuvar yolağında etkili bir proteaz olabileceği görüşüne vardık.

ADAM17 ile yapısal benzerliği ve birçok ortak substratı olan ADAM10 düzeylerinin düşüklüğünü destekleyen görüşler olsa da inflamasyona olan pozitif katkılarıyla çelişmektedir net bir şey söylemek için bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak ADAM17 ve ADAM10'u hedef alan yeni çalışmalar psoriasis patogenezindeki inflamatuvar süreci aydınlatmada ve yeni tedavi seçeneklerinin doğmasında yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. James William D., Berger TD, Elston DM. No Title. In: Andrews' Diseases of the Skin. 12th editi. Philadelphia; 2016. p. 187–94.
2. Bologna JL, Lorzza JL, Schaffer J V. No Title. In: van de Kerkhof P, Nestlé FO, editors. Dermatology. third edit. London: Elsevier Ltd; 2012. p. 135–55.
3. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis Patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010 Mar;29(1):10–5.
4. Chapman A, El Miedany Y. Psoriasis. Comorbidity Rheum Dis. 2017;2:81–124.
5. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the Pathophysiology of Psoriasis. *Cutis.* 2018;102:6–12.
6. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med.* 2008;29(5):258–89.
7. Yong Bae W, Kook Park S, Hun Kim D, Kyung Koh T, Young Hur D, Won Chueh H. Expression of ADAM17 and ADAM10 in nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:731–6.
8. Lisi S, D'Amore M, Sisto M. ADAM17 at the interface between inflammation and autoimmunity. *Immunol Lett.* 2014;162(1):159–69.
9. Lownik JC, Luker AJ, Damle SR, Cooley LF, El Sayed R, Hutloff A, et al. ADAM10-Mediated ICOS Ligand Shedding on B Cells Is Necessary for Proper T Cell ICOS Regulation and T Follicular Helper Responses. *J Immunol.* 2017;199(7):2305–15.
10. Weber S, Niessen MT, Prox J, Lüllmann-Rauch R, Schmitz A, Schwanbeck R, et al. The disintegrin/metalloproteinase Adam10 is essential for epidermal integrity and Notch-mediated signaling. *Development.* 2011 Feb;138(3):495–505.
11. Hikita A, Tanaka N, Yamane S, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, et al. Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor- α . *Biochem Cell Biol.* 2009;87(4):581–93.
12. Ebsen H, Schröder A, Kabelitz D, Janssen O. Differential Surface Expression of ADAM10 and ADAM17 on Human T Lymphocytes and Tumor Cells. *PLoS One.* 2013;8(10):1–16.

13. Tüzün Y, Gürer M, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V. No Title. 3th editio. Gülekon A, editor. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. 745–764 p.
14. Özden MG. Childhood Psoriasis. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2011;45(2):127–32.
15. Gülbahar Saraç, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisin Etyopatogenezi. *dermatoz.* 2015;1:1–4.
16. Güneş AT, Altiner D. History and Epidemiology of Psoriasis. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg.* 2005;1(13):1–4.
17. Naldi L. Epidemiology of Psoriasis. *Curr Drug Target -Inflammation Allergy.* 2004 Jun 1;3(2):121–8.
18. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017 Feb 1;31(2):205–12.
19. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb 1;133(2):377–85.
20. Kundakci N, Türsen U, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002 Apr;41(4):220–4.
21. McDonald I, Connolly M, Tobin A-M. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab.* 2012;2012:965385.
22. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Sep;13(3):450–6.
23. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Jun;26(4):321–5.
24. Ghosh A, Panda S. Recent understanding of the etiopathogenesis of psoriasis. *Indian J Paediatr Dermatology.* 2016;18(1):1.
25. Ergun T. Psoriasisin Etyopatogenezi Etiopathogenesis of Psoriasis. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2008;42(2):18–22.
26. Erkek E. Psoriasis Etyopatogenezi. *Türkiye Klin Dermatoloji - Özel Konular.* 2008;1(3):1–14.
27. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of Psoriasis. *Clin Dermatol.* 1997;15(5):669–75.
28. Farber EM, Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatology.* 1974;148(1):1–18.
29. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):827–51.
30. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *dermatologic Clin.* 2015;33(1):1–11.
31. Bowcock AM. The Genetics Of Psoriasis and Autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6(1):93–122.
32. Veal CD, Capon F, Allen MH, Heath EK, Evans JC, Jones A, et al. Family-Based Analysis Using a Dense Single-Nucleotide Polymorphism–Based Map Defines Genetic Variation at PSORS1, the Major Psoriasis-

- Susceptibility Locus. *Am J Hum Genet.* 2002;71(3):554–64.
33. Guðjónsson JE, Valdimarsson H, Kárason A, Antonsdóttir AA, Hjaltey Rúnarsdóttir E, Gulcher JR, et al. HLA-Cw6-Positive and HLA-Cw6-Negative Patients with Psoriasis Vulgaris have Distinct Clinical Features. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):362–5.
 34. Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42(11):985–90.
 35. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009;41(2):199–204.
 36. Capon F, Capon, Francesca. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2526.
 37. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(7):1653–61.
 38. Tagami H. Triggering factors. *Clin Dermatol.* 1997;15(5):677–85.
 39. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(1):39–42.
 40. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15.
 41. Higgins. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;25(2):107–10.
 42. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):304–14.
 43. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive Body Weight and Smoking Associates with a High Risk of Onset of Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):492–7.
 44. Gürer AM, Gökalp H. Psoriasis ve Obezite. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2012;46:3–6.
 45. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, 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(5):442–7.
 46. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32(1):227–55.
 47. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(4):401–7.
 48. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA–antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 2009;206(9):1983–94.
 49. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1092–102.

50. Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of Psoriasis. *Dermatologic Clin.* 2015;33(1):13–23.
51. Xia Y-P, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood.* 2003;102(1):161–8.
52. Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech.* 2012;5(4):423–33.
53. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2012;7(1):385–422.
54. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):574–80.
55. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005;174(1):164–73.
56. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):377–89.
57. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(1):490–500.
58. deLuca LS, Gommerman JL. Fine-tuning of dendritic cell biology by the TNF superfamily. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(5):339–51.
59. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183–94.
60. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine.* 2015;73(2):342–50.
61. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125–30.
62. Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, Garcia M, Delwail A, Bernard F-X, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2007;150(3):407–15.
63. Gür G. Psoriyazisde Klinik Spektrum. *Turkiye Klin Dermatology - Spec Top.* 2012;5(3):21–6.
64. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510–8.
65. Aktaş A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. *Turkiye Klin J Intern Med Sci.* 2005;1(13):27–31.
66. Sarıfakıoğlu E. Elin Püstüler Hastalıkları. *Yeni Tıp Derg.* 2010;27:138–41.
67. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2527–35.
68. Kulluk P, Utaş S. Psoriatik Tırnak Tanı ve Tedavisi. *Turkish J dermatology.* 2009;3:83–8.
69. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY.

- Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27.
70. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:ii14–7.
 71. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):147–56.
 72. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):524–8.
 73. Chau T, Parsi KK, Ogawa T, Kiuru M, Konia T, Li C-S, et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2017;44(12):1018–26.
 74. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643–59.
 75. Yaylı S. TOPIKAL TEDAVİ. Vol. 50, *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016.
 76. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2008;42(2):31–41.
 77. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):114–35.
 78. Akyol M. Fototerapi. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2016;50(1):13–20.
 79. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Disease-a-Month.* 2019;65(3):51–90.
 80. Şentürk N. METOTREKSAT. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2016;50(1):18–21.
 81. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451–85.
 82. Onsun N. Siklosporin. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2016;50(1):26–34.
 83. Adışen E. Kronik Plak Psöriyazis Tedavisi. *Turkiye Klin Dermatology - Spec Top.* 2018;11(3):30–40.
 84. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(2):1–70.
 85. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2016;50(1):22–7.
 86. Koç E. Psoriasisste Biyolojik Ajan Kullanımı. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerol.* 2016;50(1):29–32.
 87. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–50.
 88. Fingleton B. Matrix Metalloproteinases as Valid Clinical Target. *Curr*

- Pharm Des. 2007;13(3):333–46.
89. Gooz M. ADAM-17: The enzyme that does it all. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45(2):146–69.
 90. Mezentsev A, Nikolaev A, Bruskin S. Matrix metalloproteinases and their role in psoriasis. *Gene.* 2014;540(1):1–10.
 91. Blobel CP. ADAMs: key components in EGFR signalling and development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(1):32–43.
 92. Aydın D. Opere Mide Kanserli Hastalarda ADAM17 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Faktörler ve Sağkalımla İlişkisi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2014.
 93. Grötzinger J. Structure and Function of Proteins [Internet]. [cited 2020 Feb24]. Available from: <https://www.unikel.de/Biochemie/scripte/dynamic/groups/groetzinger/groetzinger.php>
 94. Takeda S. Three-dimensional domain architecture of the ADAM family proteinases. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20(2):146–52.
 95. Schlöndorff J, Becherer JD, Blobel CP. Intracellular maturation and localization of the tumour necrosis factor alpha convertase (TACE). *Biochem J.* 2000;347:131–8.
 96. Grötzinger J, Lorenzen I, Düsterhöft S. Molecular insights into the multilayered regulation of ADAM17: The role of the extracellular region. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2017;1864(11):2088–95.
 97. Bax D V, Messent AJ, Tart J, van Hoang M, Kott J, Maciewicz RA, et al. Integrin $\alpha5\beta1$ and ADAM-17 interact in vitro and co-localize in migrating HeLa cells. *J Biol Chem.* 2004;279(21):22377–86.
 98. Scheller J, Chalaris A, Garbers C, Rose-John S. ADAM17: A molecular switch to control inflammation and tissue regeneration. *Trends Immunol.* 2011;32(8):380–7.
 99. Moss ML, Jin S-LC, Milla ME, Burkhart W, Carter HL, Chen W-J, et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- α . *Nature.* 1997;385(6618):733–6.
 100. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature.* 1997;385(6618):729–33.
 101. Gearing AJH, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH, et al. Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature.* 1994;370(6490):555–7.
 102. Wang Y, Herrera AH, Li Y, Belani KK, Walcheck B. Regulation of Mature ADAM17 by Redox Agents for L-Selectin Shedding. *J Immunol.* 2009;182(4):2449–57.
 103. Schaff U, Mattila PE, Simon SI, Walcheck B. Neutrophil adhesion to E-selectin under shear promotes the redistribution and co-clustering of ADAM17 and its proteolytic substrate L-selectin. *J Leukoc Biol.* 2008;83(1):99–105.
 104. Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, Murphy G, Greaves DR, Dempsey PJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem.* 2001;276(41):37993–8001.
 105. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH, et

- al. Stimulated Shedding of Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) Is Mediated by Tumor Necrosis Factor- α -converting Enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem*. 2003;278(39):37459–64.
106. Tsakadze NL, Sithu SD, Sen U, English WR, Murphy G, D'Souza SE. Tumor Necrosis Factor- α -converting Enzyme (TACE/ADAM-17) Mediates the Ectodomain Cleavage of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). *J Biol Chem*. 2006;281(6):3157–64.
 107. Rovida E, Paccagnini A, Del Rosso M, Peschon J, Dello Sbarba P. TNF- α -Converting Enzyme Cleaves the Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor in Macrophages Undergoing Activation. *J Immunol*. 2001;166(3):1583–9.
 108. Serwin AB, Sokolowska M, Chodynicka B. Tumour necrosis factor α (TNF- α)-converting enzyme (TACE) and soluble TNF- α receptor type 1 in psoriasis patients treated with narrowband ultraviolet B. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(4):130–4.
 109. West MA, Prescott AR, Chan KM, Zhou Z, Rose-John S, Scheller J, et al. TLR ligand-induced podosome disassembly in dendritic cells is ADAM17 dependent. *J Cell Biol*. 2008;182(5):993–1005.
 110. Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, Nikolaev A, Galle PR, Scheller J, et al. Cutting Edge: Trans- Signaling via the Soluble IL-6R Abrogates the Induction of FoxP3 in Naive CD4 + CD25- T Cells. *J Immunol*. 2007;179(4):2041–5.
 111. Jones GW, McLoughlin RM, Hammond VJ, Parker CR, Williams JD, Malhotra R, et al. Loss of CD4 + T Cell IL-6R Expression during Inflammation Underlines a Role for IL-6 Trans Signaling in the Local Maintenance of Th17 Cells. *J Immunol*. 2010;184(4):2130–9.
 112. Peschon JJ, Slack JL, Reddy P, Stocking KL, Sunnarborg SW, Lee DC, et al. An Essential Role for Ectodomain Shedding in Mammalian Development. *Science* (80-). 1998;282(5392):1281–4.
 113. Li N, Boyd K, Dempsey PJ, Vignali DAA. Non-Cell Autonomous Expression of TNF- α -Converting Enzyme ADAM17 Is Required for Normal Lymphocyte Development. *J Immunol*. 2007;178(7):4214–21.
 114. Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto T, Takaishi H, Okada Y, Toyama Y, et al. Cutting Edge: TNF- α -Converting Enzyme (TACE/ADAM17) Inactivation in Mouse Myeloid Cells Prevents Lethality from Endotoxin Shock. *J Immunol*. 2007;179(5):2686–9.
 115. Saftig P, Reiss K. The “A Disintegrin And Metalloproteases” ADAM10 and ADAM17: Novel drug targets with therapeutic potential? *Eur J Cell Biol*. 2011;90(6–7):527–35.
 116. Duffy MJ, McKiernan E, O'Donovan N, McGowan PM. The role of ADAMs in disease pathophysiology. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1–2):31–6.
 117. Jacobsen K. Processing of the APP family by the α -secretases ADAM10 and TACE. Stockholm University; 2010.
 118. Althoff K, Reddy P, Voltz N, Rose-John S, Müllberg J. Shedding of interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor α . *Eur J Biochem*. 2000;267(9):2624–31.
 119. Matthews V, Schuster B, Schütze S, Bussmeyer I, Ludwig A, Hundhausen C, et al. Cellular Cholesterol Depletion Triggers Shedding of

- the Human Interleukin-6 Receptor by ADAM10 and ADAM17 (TACE). *J Biol Chem.* 2003;278(40):38829–39.
120. Pruessmeyer J, Ludwig A. The good, the bad and the ugly substrates for ADAM10 and ADAM17 in brain pathology, inflammation and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20:164–74.
 121. Hundhausen C, Schulte A, Schulz B, Andrzejewski MG, Schwarz N, von Hundelshausen P, et al. Regulated Shedding of Transmembrane Chemokines by the Disintegrin and Metalloproteinase 10 Facilitates Detachment of Adherent Leukocytes. *J Immunol.* 2007;178(12):8064–72.
 122. Gough PJ, Garton KJ, Wille PT, Rychlewski M, Dempsey PJ, Raines EW. A Disintegrin and Metalloproteinase 10-Mediated Cleavage and Shedding Regulates the Cell Surface Expression of CXC Chemokine Ligand 16. *J Immunol.* 2004;172(6):3678–85.
 123. Schulz B, Pruessmeyer J, Maretzky T, Ludwig A, Blobel CP, Saftig P, et al. ADAM10 Regulates Endothelial Permeability and T-Cell Transmigration by Proteolysis of Vascular Endothelial Cadherin. *Circ Res.* 2008;102(10):1192–201.
 124. Umemura M, Isozaki T, Ishii S, Seki S, Oguro N, Miura Y, et al. Reduction of serum ADAM17 level accompanied with decreased cytokines after abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Biomed Sci.* 2014;10(4):229–35.
 125. Ohta S, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) converting enzyme contributes to production of TNF-alpha in synovial tissues from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1756–63.
 126. Isozaki T, Ishii S, Nishimi S, Nishimi A, Oguro N, Seki S, et al. A disintegrin and metalloprotease-10 is correlated with disease activity and mediates monocyte migration and adhesion in rheumatoid arthritis. *Transl Res.* 2015;166(3):244–53.
 127. LI D, XIAO Z, WANG G, SONG X. Knockdown of ADAM10 inhibits migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep.* 2015;12(4):5517–23.
 128. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *J Autoimmun.* 2017;85:103–16.
 129. Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, et al. Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51(1):37–43.
 130. Cesaro A, Abakar-Mahamat A, Brest P, Lassalle S, Selva E, Filippi J, et al. Differential expression and regulation of ADAM17 and TIMP3 in acute inflamed intestinal epithelia. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2009;296(6):G1332–43.
 131. Seifert T, Kieseier BC, Ropele S, Strasser-Fuchs S, Quehenberger F, Fazekas F, et al. TACE mRNA expression in peripheral mononuclear cells precedes new lesions on MRI in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2002;8(6):447–51.
 132. Comabella M, Romera C, Camiña M, Perkal H, Moro MA, Leza JC, et al.

- TNF- α converting enzyme (TACE) protein expression in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(6):701–6.
133. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2016;6:7–32.
 134. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Overexpression of tumour necrosis factor-alpha-converting enzyme in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):915–9.
 135. Oh ST, Schramme A, Stark A, Tilgen W, Gutwein P, Reichrath J. Overexpression of ADAM 10 and ADAM 12 in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1371–3.
 136. Yoshida A, Kanno H, Watabe D, Akasaka T, Sawai T. The role of heparin-binding EGF-like growth factor and amphiregulin in the epidermal proliferation of psoriasis in cooperation with TNF α . *Arch Dermatol Res*. 2008;300(1):37–45.
 137. Elder J, Fisher G, Lindquist P, Bennett G, Pittelkow M, Coffey R, et al. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science (80-)*. 1989;243(4892):811–4.
 138. Sato K, Takaishi M, Tokuoka S, Sano S. Involvement of TNF- α converting enzyme in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model. *PLoS One*. 2014;9(11):e112408.
 139. Skiba B, Neill B, Piva TJ. Gene expression profiles of TNF-alpha, TACE, furin, IL-1beta and matrilysin in UVA- and UVB-irradiated HaCat cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(4):173–82.
 140. Reddy P, Slack JL, Davis R, Cerretti DP, Kozlosky CJ, Blanton RA, et al. Functional analysis of the domain structure of tumor necrosis factor- α converting enzyme. *J Biol Chem*. 2000;275(19):14608–14.
 141. Partsch G, Wagner E, Leeb BF, Dunky A, Steiner G, Smolen JS. Upregulation of cytokine receptors sTNF-R55, sTNF-R75, and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol*. 1998;25(1):105–10.
 142. Maretzky T, Reiss K, Ludwig A, Buchholz J, Scholz F, Proksch E, et al. ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and -catenin translocation. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(26):9182–7.
 143. Von Hoven G, Rivas AJ, Neukirch C, Klein S, Hamm C, Qin Q, et al. Dissecting the role of ADAM10 as a mediator of Staphylococcus aureus - toxin action. *Biochem J*. 2016;473(13):1929–40.
 144. Powers ME, Kim HK, Wang Y, Bubeck Wardenburg J. ADAM10 Mediates Vascular Injury Induced by Staphylococcus aureus α -Hemolysin. *J Infect Dis*. 2012;206(3):352–6.
 145. Wetzels S, Seipold L, Saftig P. The metalloproteinase ADAM10: A useful therapeutic target? *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2017;1864(11):2071–81.
 146. Thélou J, Rossio P, Favier B. Notch signalling is linked to epidermal cell differentiation level in basal cell carcinoma, psoriasis and wound healing. *BMC Dermatol*. 2002;2:7.
 147. Tippmann F, Hundt J, Schneider A, Endres K, Fahrenholz F. Up-regulation of the α -secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and

- acitretin. *FASEB J.* 2009;23(6):1643–54.
148. Wetzels S, Seipold L, Saftig P. The metalloproteinase ADAM10: A useful therapeutic target? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research.* 2017.
 149. Conway JG, Andrews RC, Beaudet B, Bickett DM, Boncek V, Brodie TA, et al. Inhibition of tumor necrosis factor- α (TNF- α) production and arthritis in the rat by GW3333, a dual inhibitor of TNF- α -converting enzyme and matrix metalloproteinases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298(3):900–8.
 150. Bahia MS, Silakari O. Tumor Necrosis Factor Alpha Converting Enzyme: An Encouraging Target for Various Inflammatory Disorders. *Chem Biol Drug Des.* 2010;75(5):415–43.
 151. Cerretti DP. Characterization of the tumour necrosis factor α -converting enzyme, TACE/ADAM17. *Biochem Soc Trans.* 1999;27(2):219–23.
 152. Li N-G, Shi Z-H, Tang Y-P, Wei-Li, Lian-Yin, Duan J-A. Discovery of selective small molecular TACE inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem.* 2012;19(18):2924–56.
 153. Le GT, Abbenante G. Inhibitors of TACE and Caspase-1 as anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem.* 2005;12(25):2963–77.
 154. Girijavallabhan VM, Chen L, Dai C, Feltz RJ, Firmansjah L, Li D, et al. Novel TNF- α converting enzyme (TACE) inhibitors as potential treatment for inflammatory diseases. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(24):7283–7.
 155. Moriyama H, Tsukida T, Inoue Y, Yokota K, Yoshino K, Kondo H, et al. Azasugar-Based MMP/ADAM Inhibitors as Antipsoriatic Agents. *J Med Chem.* 2004;47(8):1930–8.
 156. Boiteau JG, Ouvry G, Arlabosse JM, Astri S, Beillard A, Bhurruth-Alcor Y, et al. Discovery and process development of a novel TACE inhibitor for the topical treatment of psoriasis. *Bioorganic Med Chem.* 2018;26(4):945–56.