



Atopik Dermatit Patogenezi

Dr. S. Levent ÇINAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.

Genetik bozukluk & epidermal bariyer

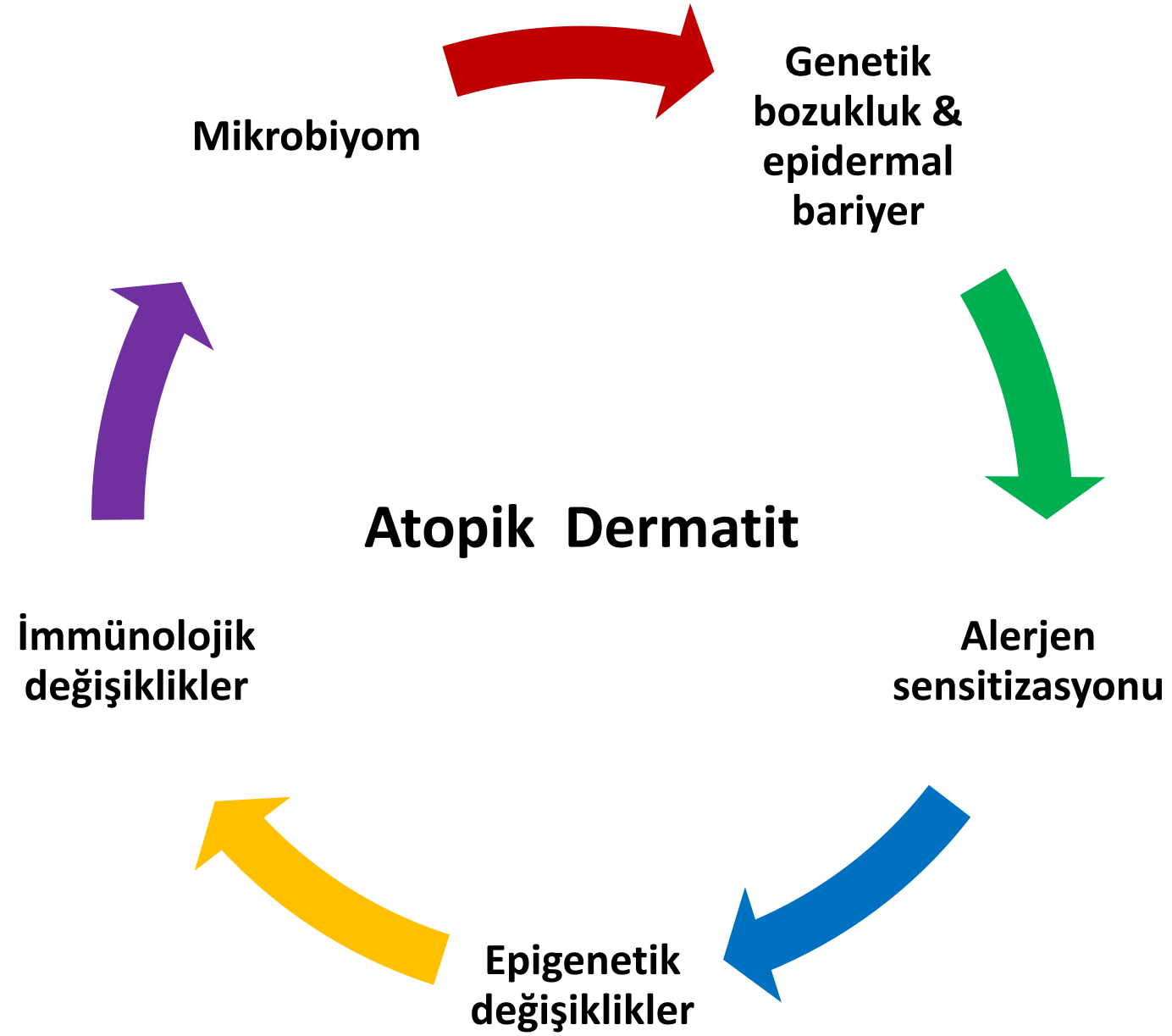
Kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar, kaşıntılı dermatoz

Pediyatrik yaş grubunda %20 (%50-60 ilk yaş, %90 ilk beş yaş içinde)

AD hastalarında yiyecek alerjisi, rinit, konjunktivit, astma ('Atopik march')

Komorbid durumlar (HT, DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları, mental bozukluklar...)

Ekonomik, sosyal, psikolojik yük



Genetik bozukluk & epidermal bariyer

▪ 'Atopik aileler'

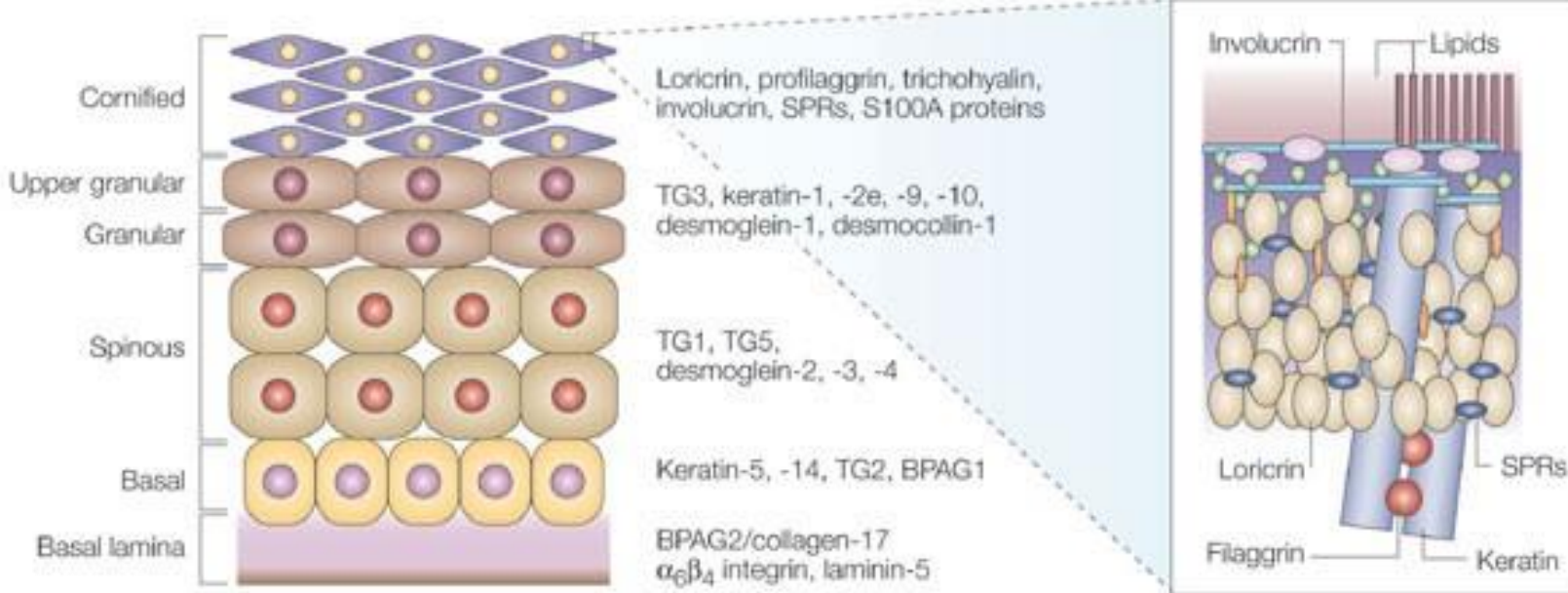
- Tek ebeveynde AD varlığında x3, her iki ebeveynde AD varlığında x5 artmış risk
- Monozigotik ikizlerde konkordans %72-86, dizigotik ikizlerde %21-23
- Mendelian kalıtım ? (epigenetik değişiklikler, inkomplet gen penetransı, genomik imprinting...)
- AD yatkınlığı ile ilişkili 31 kromozomal lokus
- 'Epidermal bariyer fonksiyonu' bozukluğu ile ilişkili gen mutasyonları

▪ 'Filaggrin gen mutasyonları'

- 1q21 kromozomunun uzun kolu üzerinde yer alan EDC (epidermal differentiation gene complex) üzerinde yer alır.
- EDC'nin kodladığı 27 genin 14 tanesi keratinositlerin son farklılaşmasında rol alır.
- FLG mutasyonları erken başlangıçlı ve şiddetli hastalık
- FLG mutasyonu taşıyıp hiç hasta olmayanlar bireyler
- FLG mutasyonu olmayıp AD ortaya çıkan bireyler

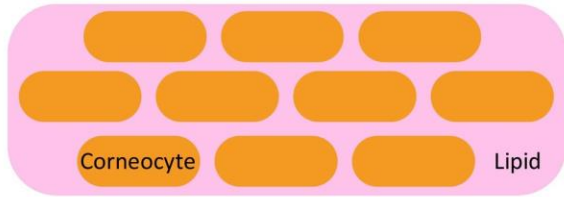
Genetik bozukluk & epidermal bariyer

- İlk ürün (Başlangıç ürün)...profilaggrin (keratohyalin granüllerinin ana bileşeni)
- Serine proteazların (Örn:Caspase-14) proteolitik aktivitesi ile filaggrin oluşur.
- FLG monomerleri, Transglutaminaz-1 enzimini kullanarak, keratin liflerinin sıkıca kümelenmesini sağlar;
Hücrelerin yassılaştırılması (Korneositlerin stratum korneumunu inşası)

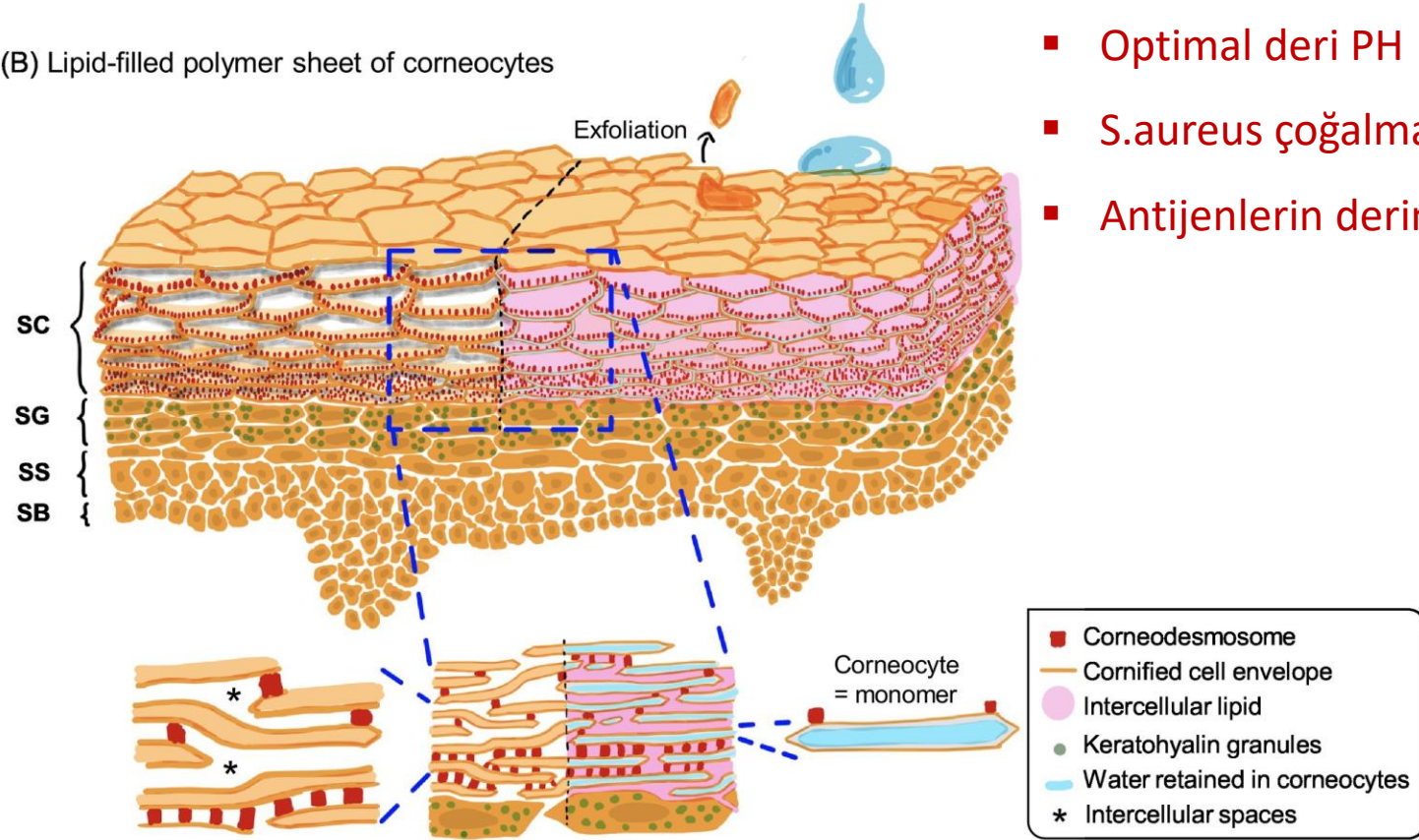


FLG, loricrin, involucrin, prolin içeren proteinler

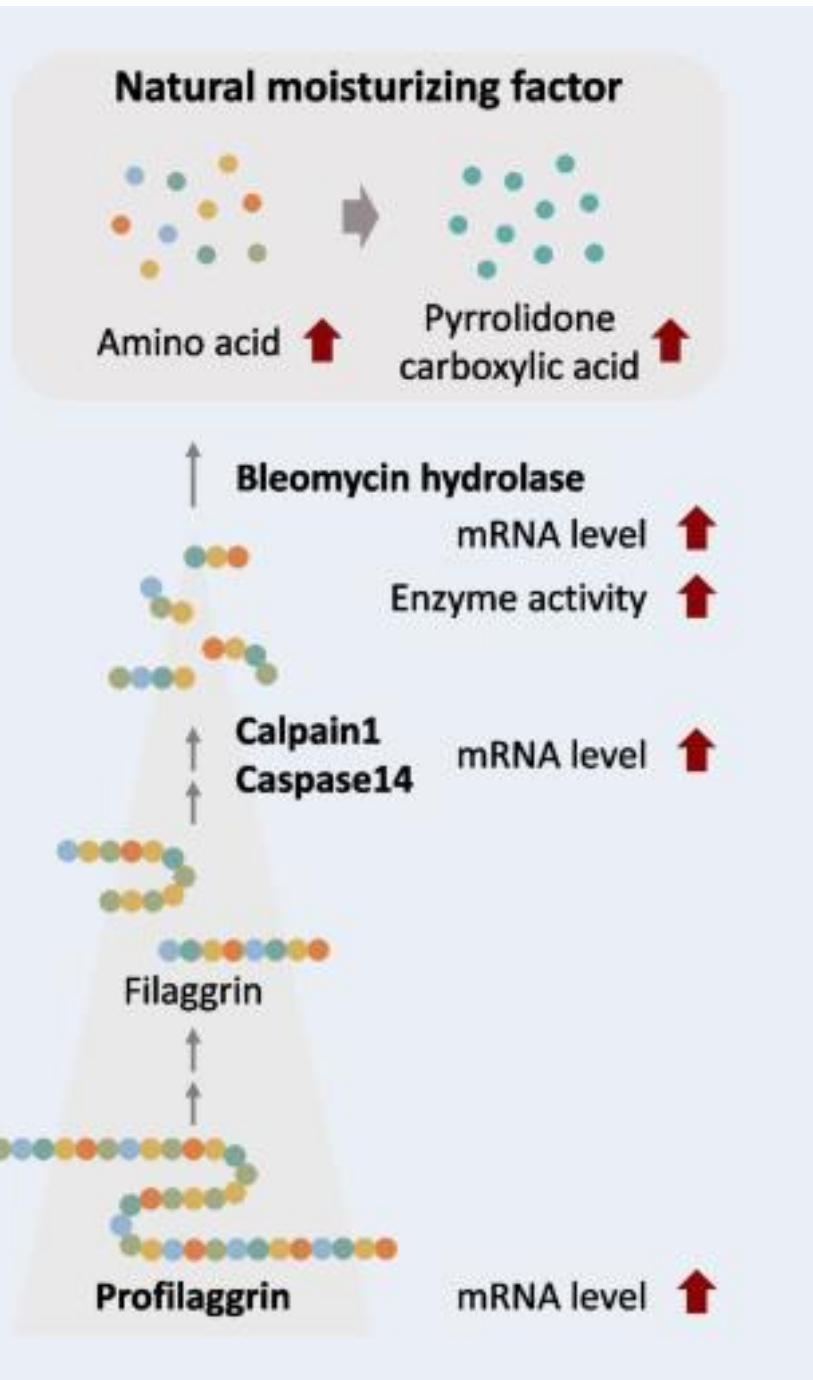
(A) Bricks-and-mortar



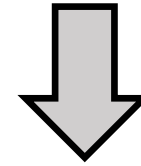
(B) Lipid-filled polymer sheet of corneocytes



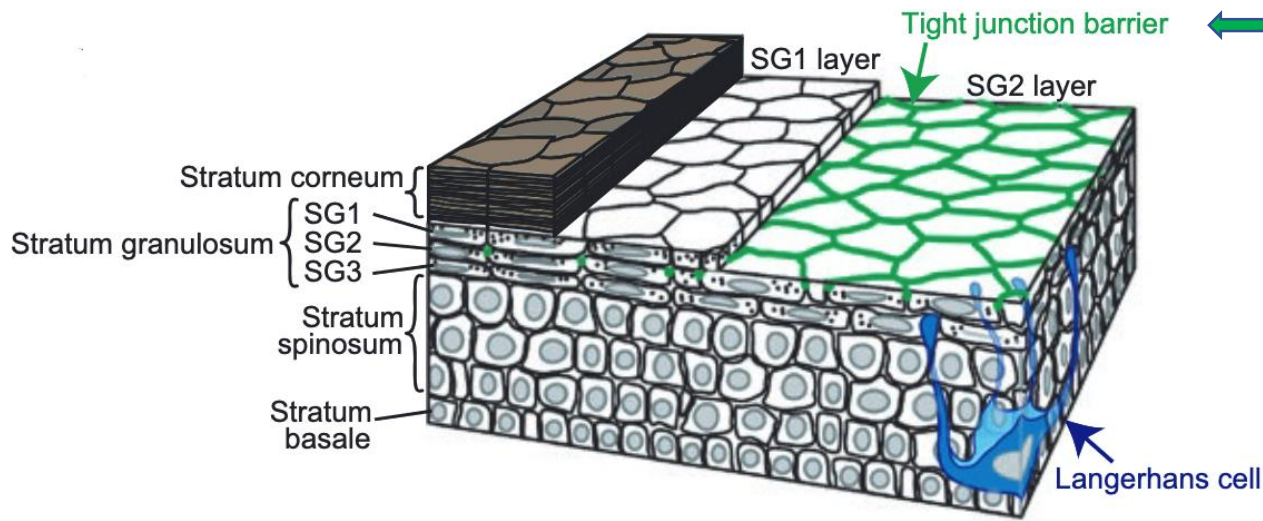
- Korneositler, lipitler için bir yapı iskelesi gibi davranır (Tuğla & harç)
- Stratum korneum + 'tuğla & harç'.....
- Su kaybının önlenmesi
- Optimal deri PH
- S.aureus çoğalmasının engellenmesi
- Antijenlerin derin dokuya penetrasyonunun önlenmesi



Glutamin, histidin, alanin, pirrolidon karboksilik asit, ürokanik asit

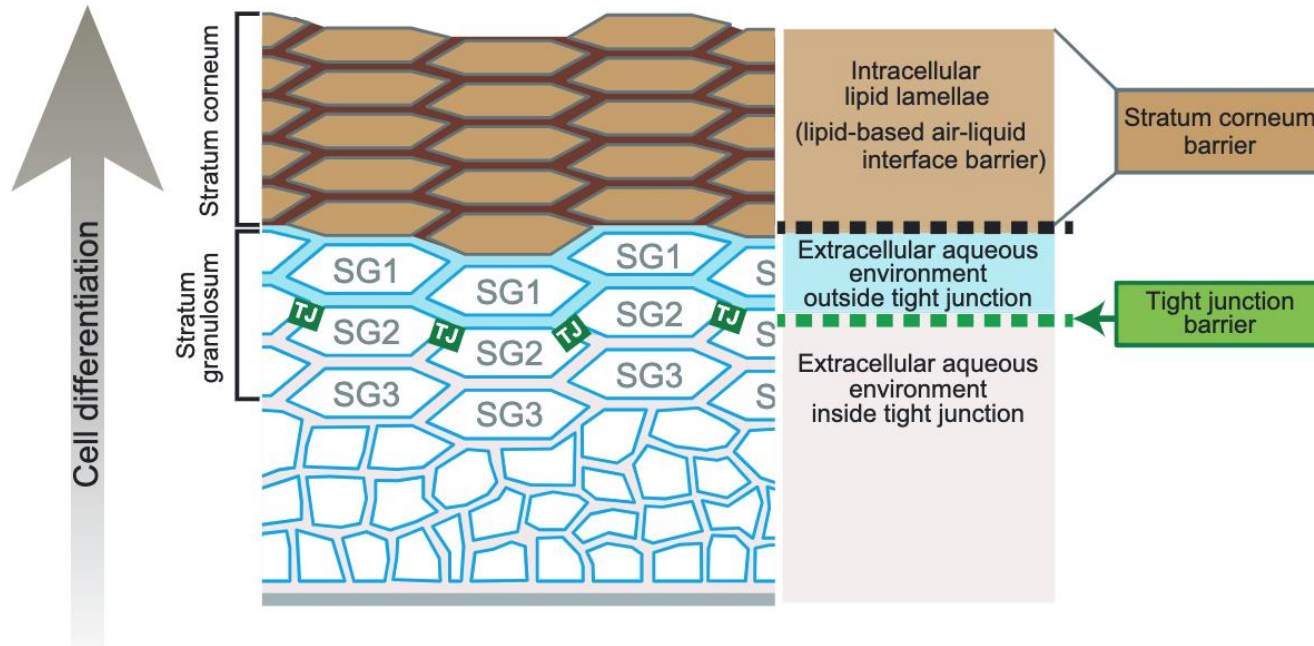


Doğal nemlendirici Faktör (Natural moisturizing factor)



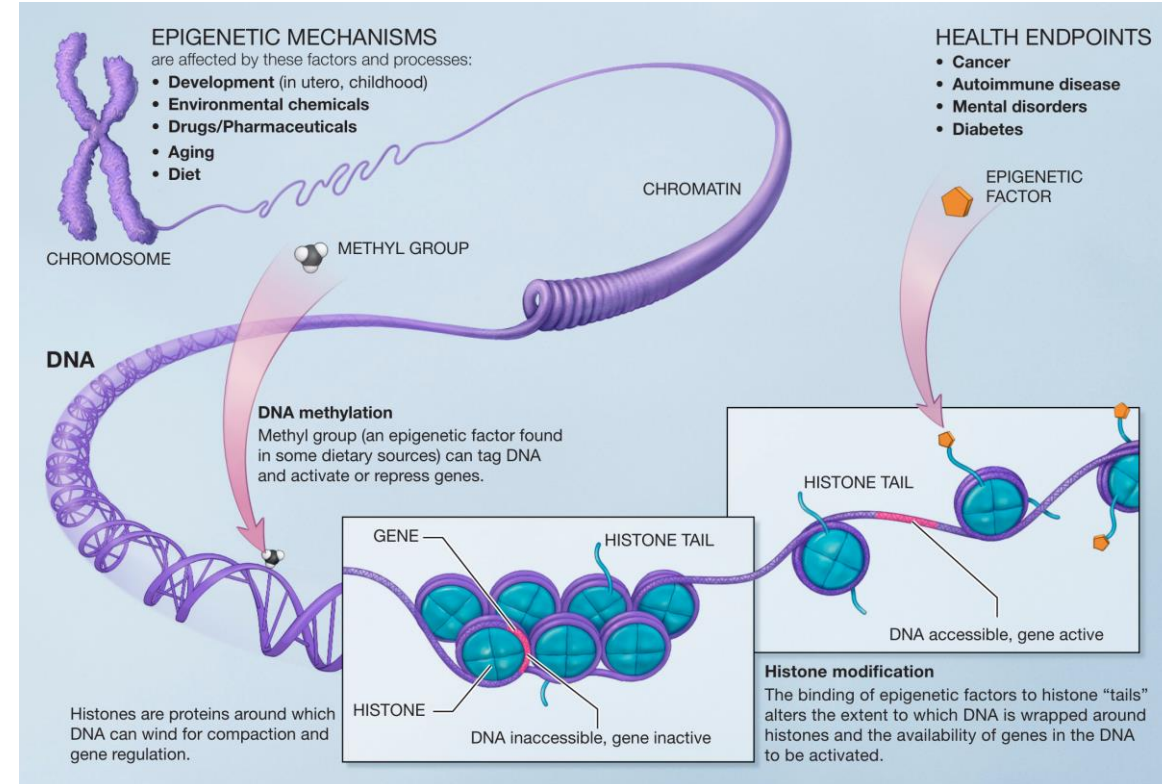
Claudin, occludin...

- 'Tight Junction' lar asıl olarak stratum granulozumda
- Su, iyon, çözelti geçişlerini düzenler.
- Keratinizasyon ve diferensiyasyonda da rol alır.
- Hasar...Su kaybı, kuruluk, Ag geçişi, Langerhans hc geçişi (İnflamatuvar süreç)



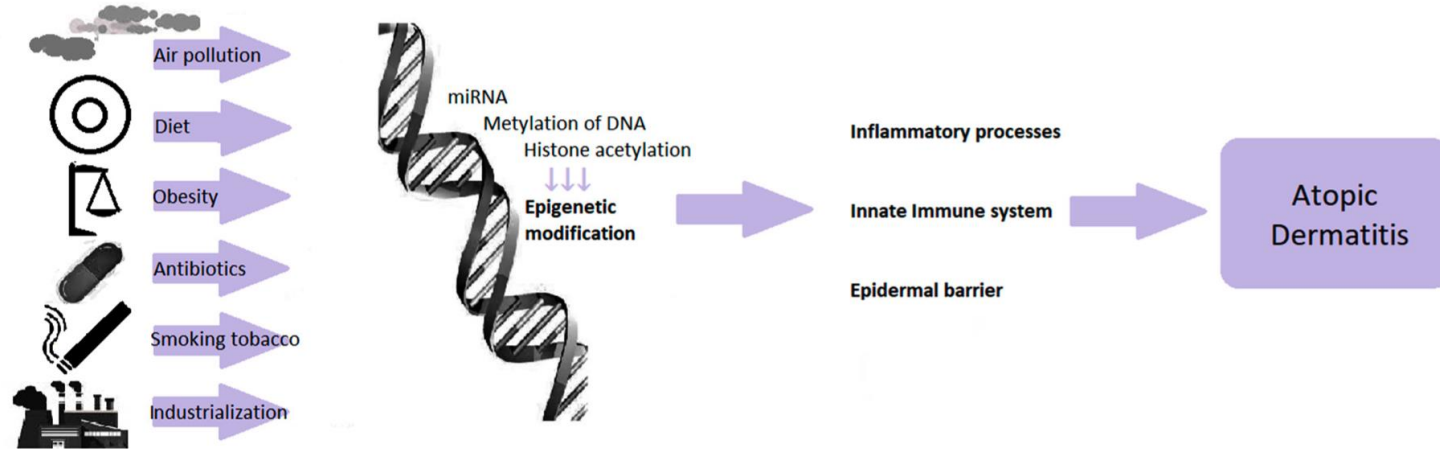
Epigenetik değişiklikler

- DNA dizisi değişmeksizin, gen ifadesi veya hücrenel fenotipte ortaya çıkan değişiklikler
- DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, mRNA sessizleştirilmesi (post-transkripsiyonel mekanizmalar)
- Nesillere aktarılabilir, geri dönüş olası
- Batı tarzı yaşam, sanayileşme, hava kirliliği, diyet değişiklikleri, obezite, antibiyotiklerin artmış kullanımı, sigara...
- Çevrenin organizmanın hücrelerini değiştirmesi (EPIGENETİK)



Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis

Alina D. Schmidt^{1,2,3} | Cristina de Guzman Strong^{1,2,3}



CpG (cytosine-phosphate-guanosine) 'den zengin promotor sekans metilasyonu



Keratinosit farklılaşması, proliferasyonu
Doğal bağışıklık yanıtında değişiklikler

IL-4, IL-13 gen promotor bölgesinde demetilasyon

H3 histon metilasyonu



IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımında artış

44 miRNA (34 downregulated, 10 upregulated) (miRNA ilişkili post-transkripsiyonel düzenleme)

miRNA-155

miRNA-223



Th2 yönünde kutuplaşma

Tight junctions değişiklikleri

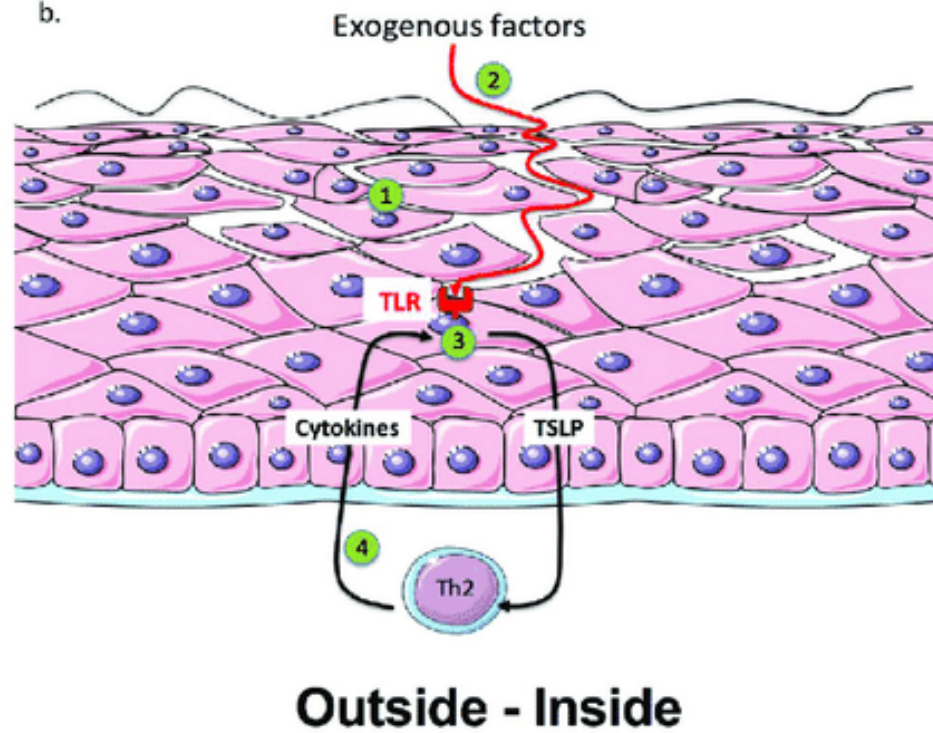
keratinosit apoptozu, proliferasyonu

Sitokin/kemokin sentezi

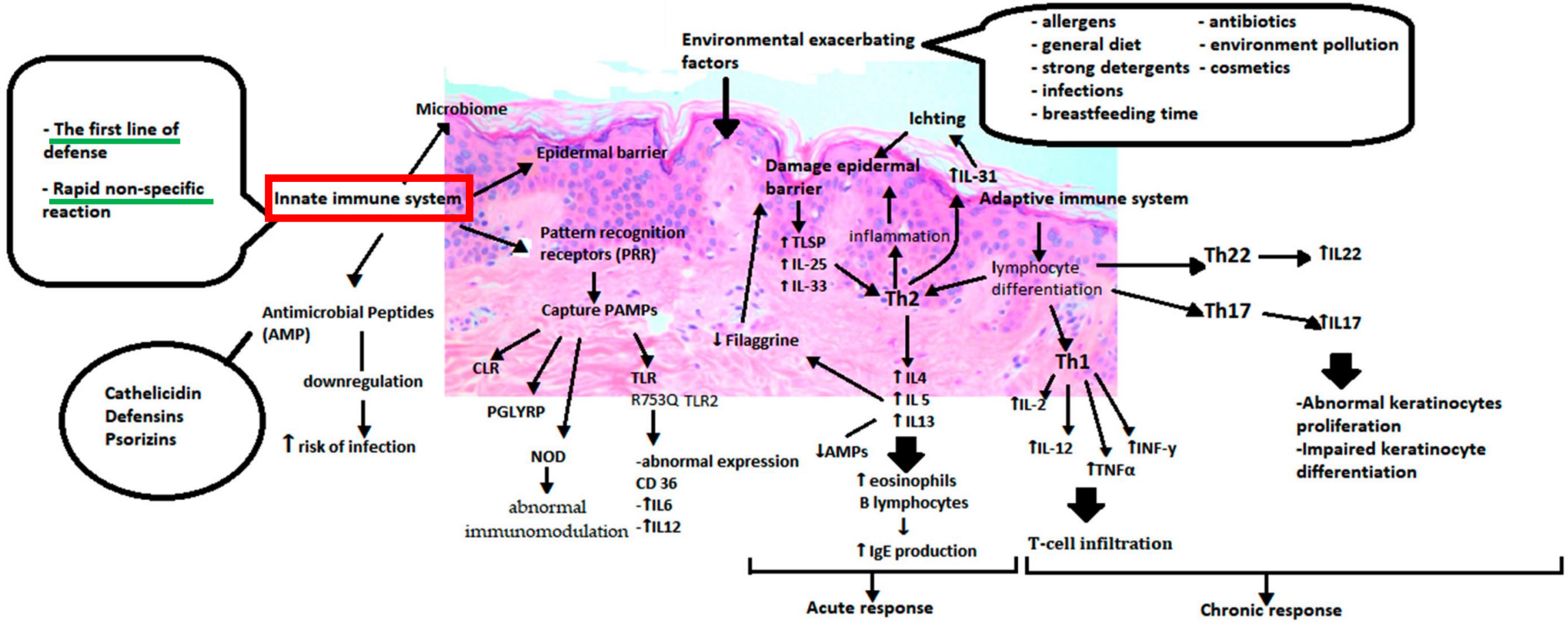
İmmünolojik değişiklikler



İmmunolojik değişiklikler...Bariyer bozukluğu



Bariyer bozukluğu...İmmün disregülasyon



DOĞAL BAĞIŞIKLIK

Epidermal bariyer

İmmün sistem hücreleri

Sitokinler

Patern tanıma reseptörleri (PRR)

Antimikrobiyal peptitler (AMP)

Deri mikrobiyomu

Patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanıma

TLR (Toll-like receptors)

NOD-LR (NLR) (nucleotide-binding oligomerization domain)

CLR (C-type lectin receptors)

PGRPS (Peptidoglycan recognition proteins)

- TLR1, TLR6, TLR10 polimorfizmi, TLR2 mutasyonları Artmış S.aureus kolonizasyonu AD
- NOD1, NOD2 mutasyonları Artmış IgE AD
- TLR2 ekspresyonu & FcERI seviyesi Artmış IgE, artmış monosit surveyi Kronik AD, şiddetli AD,

DOĞAL BAĞIŞIKLIK

Epidermal bariyer

İmmün sistem hücreleri

Sitokinler

Patern tanıma reseptörleri (PRR)

Antimikrobiyal peptitler (AMP)

Deri mikrobiyomu

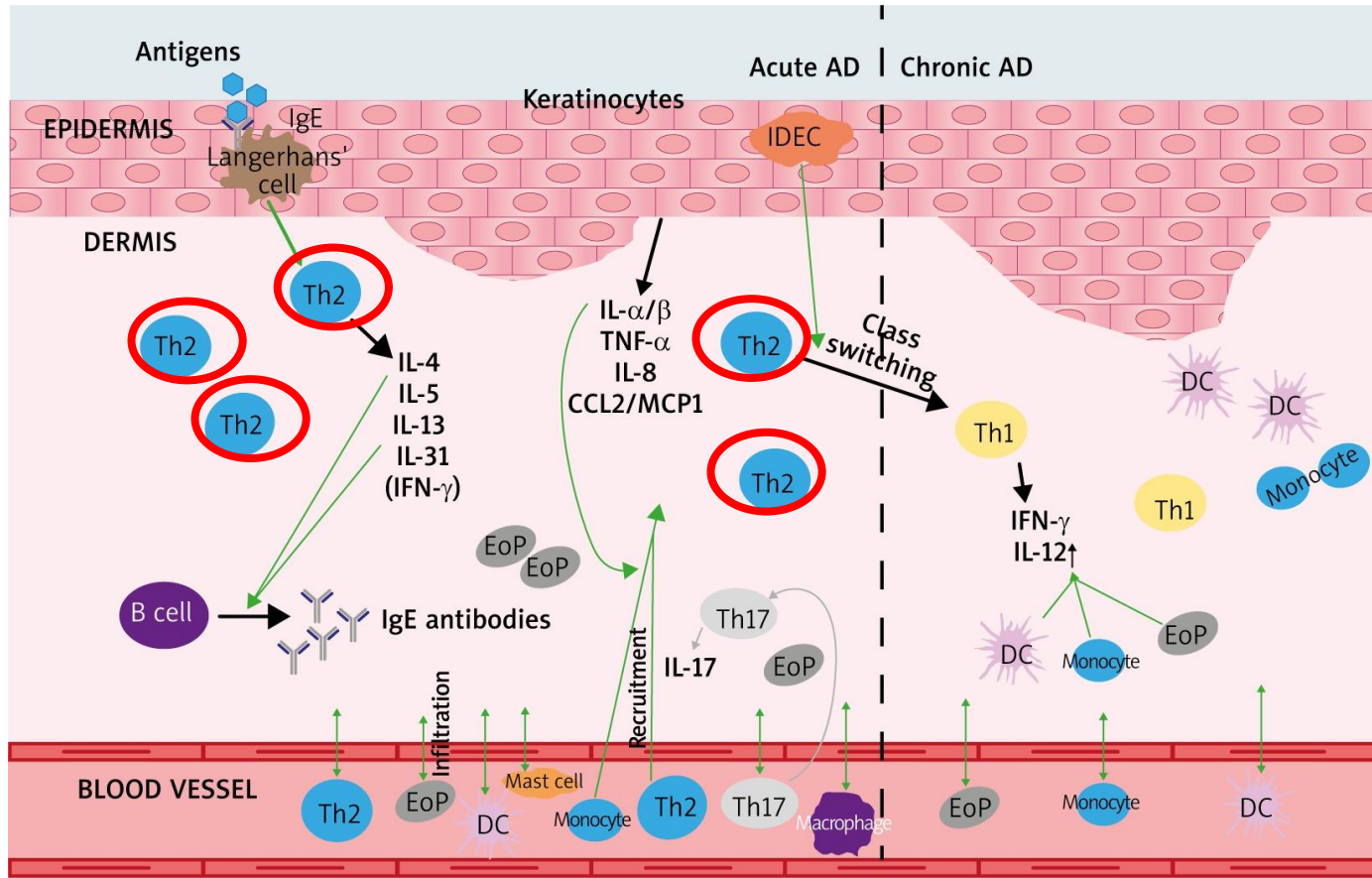
Mikroorganizmaları yok etmek, inhibe etmek

Cathelicidin

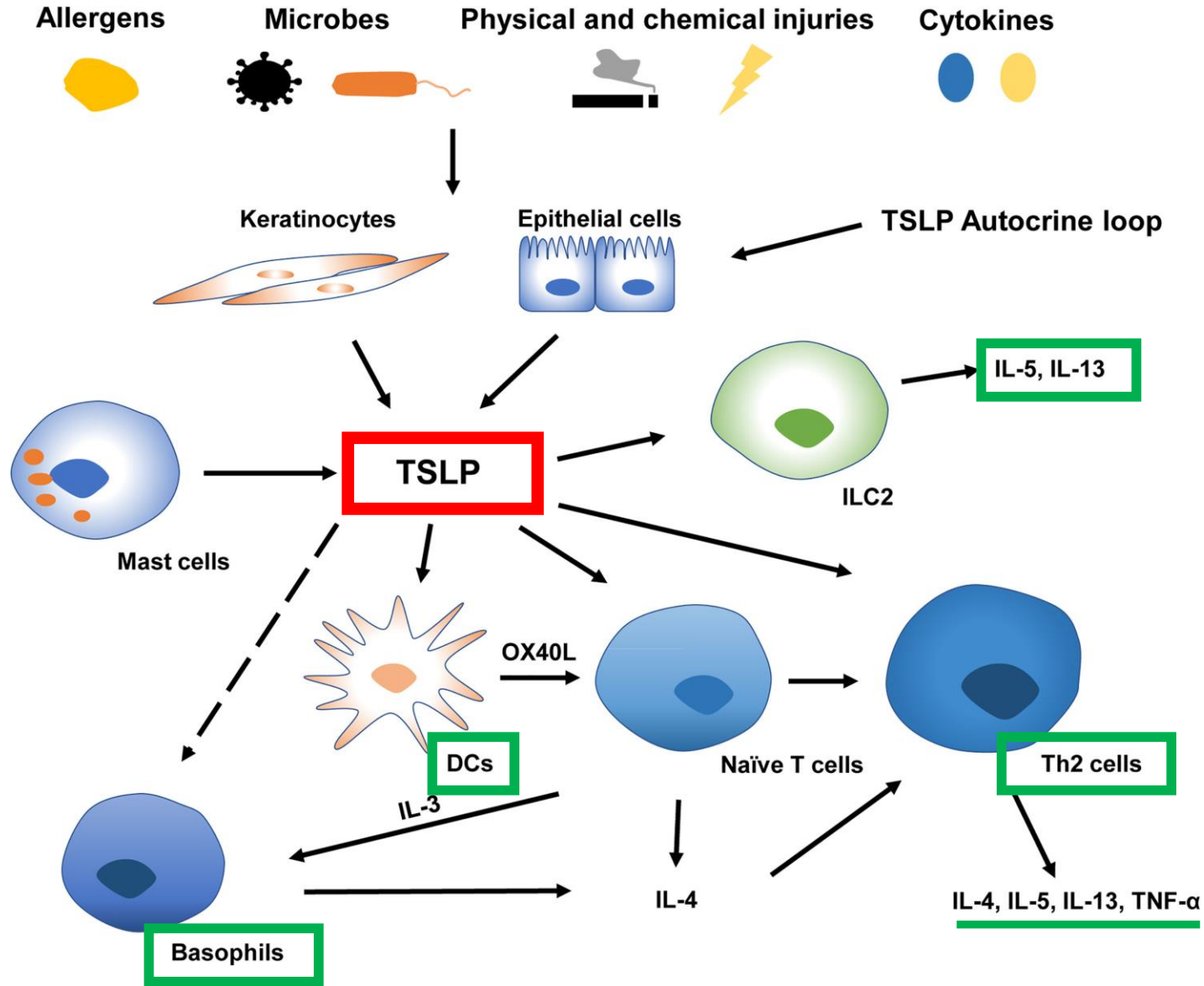
Defensin

Psoriasin

AMP ekspresyonu/sekresyonunda bozukluk Artmış bakteriyel, fungal, viral enfeksiyonlar

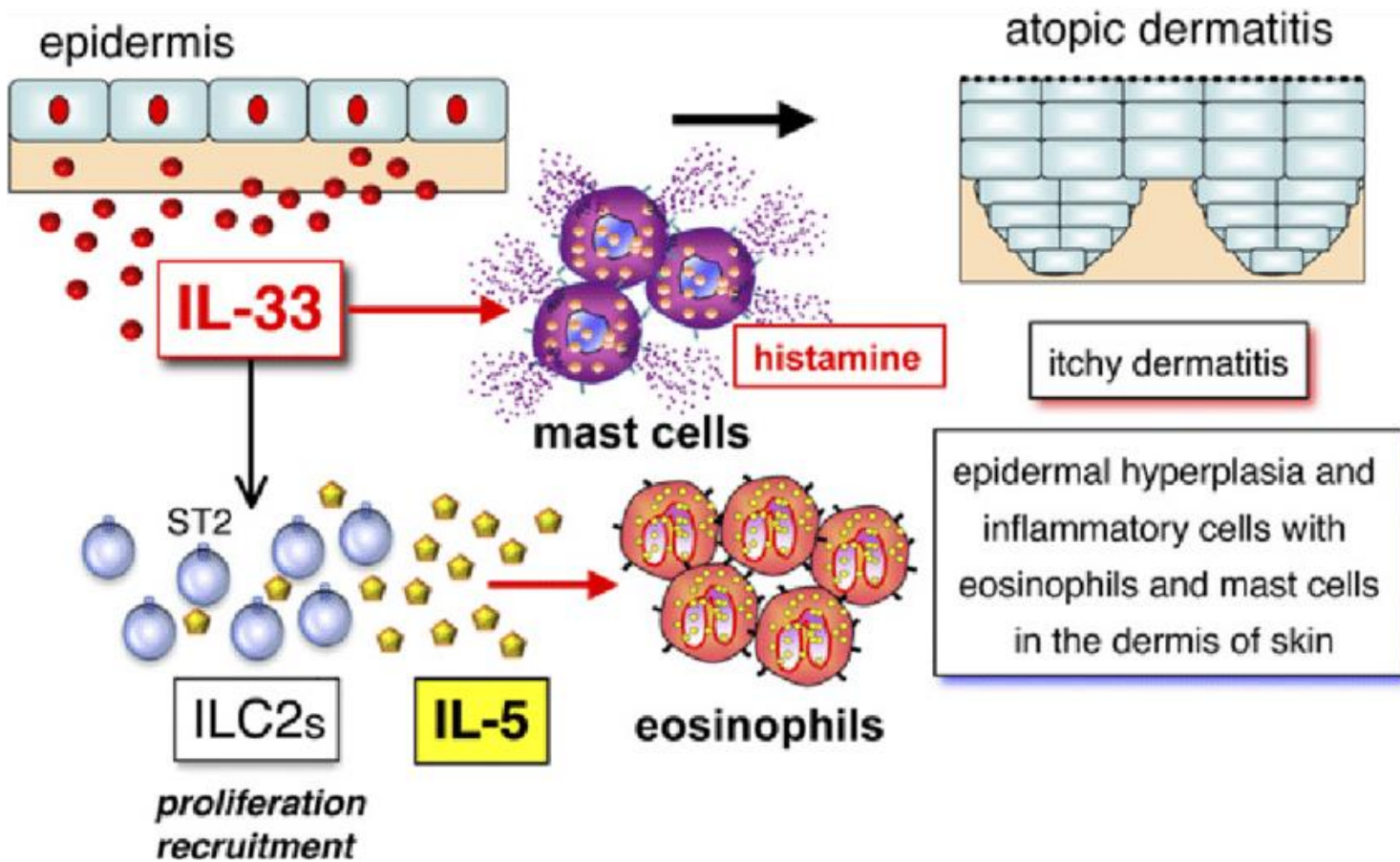


- CD4+ lenfositlerin Th2 yönünde farklılaşması
- Artmış IL-4, IL-5 ve IL-13
- Periferal kan ve dokuda artmış IgE antikor ve Eo
- İnflamasyon, zaten var olan bariyer defektlerini daha da arttırır.
- Epidermis hasarı
- Keratinositlerce TSLP, IL-25, IL-33 üretimi
- Th2 ilişkili immün cevabı arttırır
- TSLP reseptörü vasıtasıyla immatür dendritik hücreleri aktive eder (APC olgunlaşması)



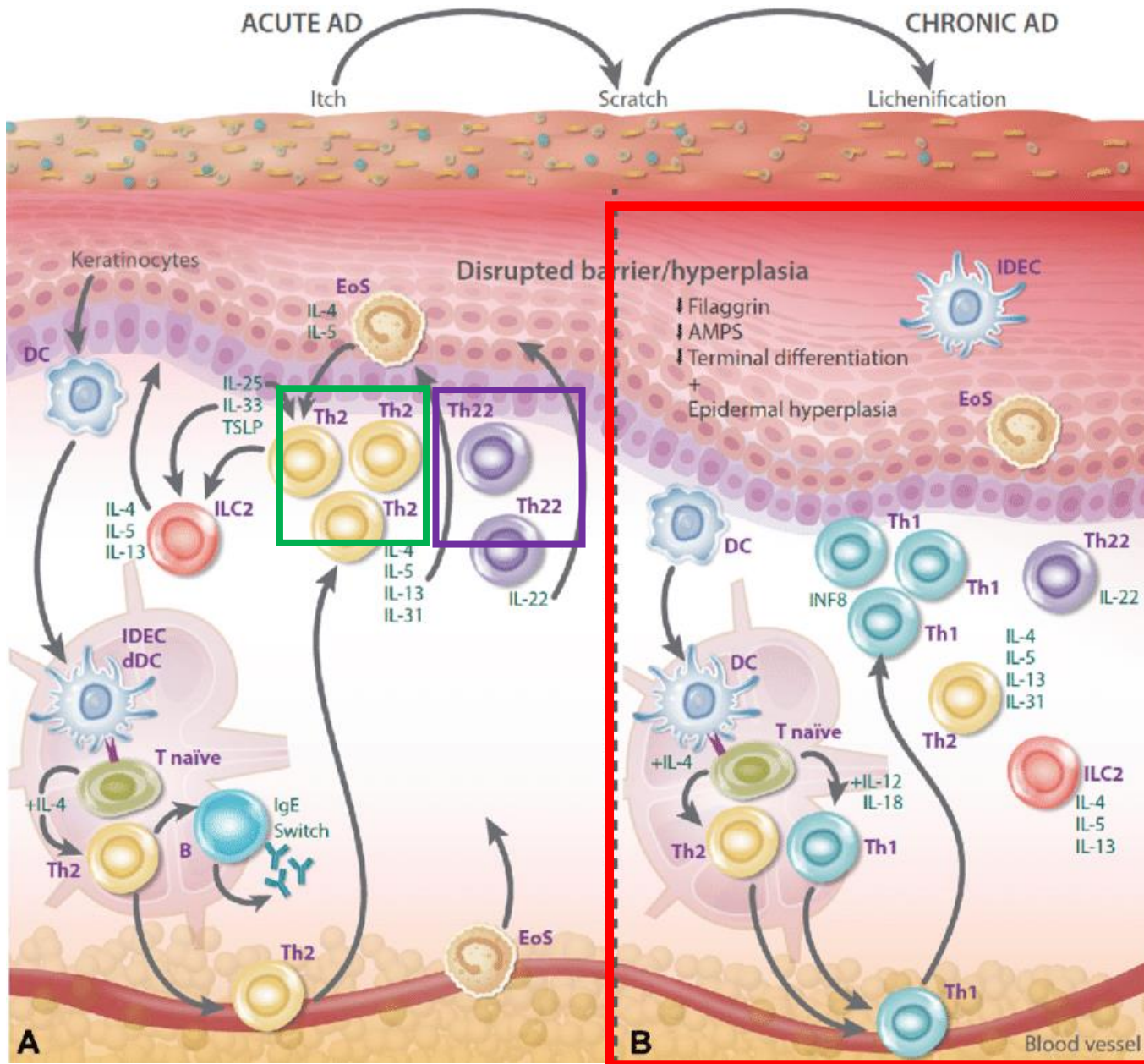
- TSLP reseptörü vasıtasıyla immatür dendritik hücreleri aktive eder (APC olgunlaşması)
- Keratinositlerce TSLP, IL-25, IL-33 üretimi Th2 ilişkili immün cevabı arttırır
- TSLP, eozinofil ve bazofil seviyesini arttırır.

Devam eden IL-4 ve IL-13 ekspresyonu epidermiste filaggrin ekspresyonunu azaltır



IL-33

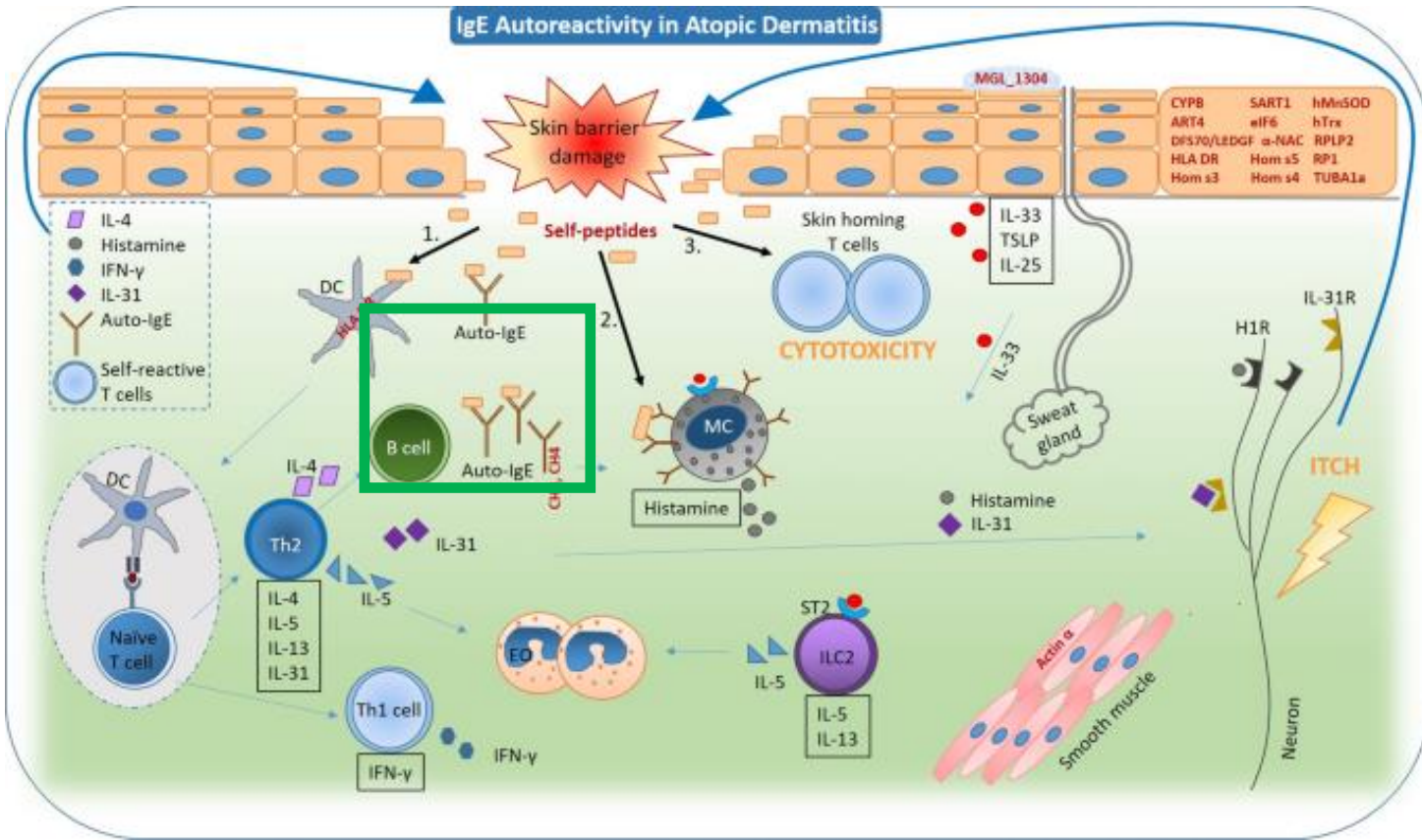
- NF- κ B (Nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells)
 - MAP (mitogen-activated protein kinases)
- ↓
- Th2 sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-13...)



AD KRONİK LEZYONLAR

- Th1 lenfosit kemotaksisi Artmış IL-2, IL-12, TNF-alfa, IFN yapımı
- Th22, Th17 lenfositler IL-17, IL-19, IL-22

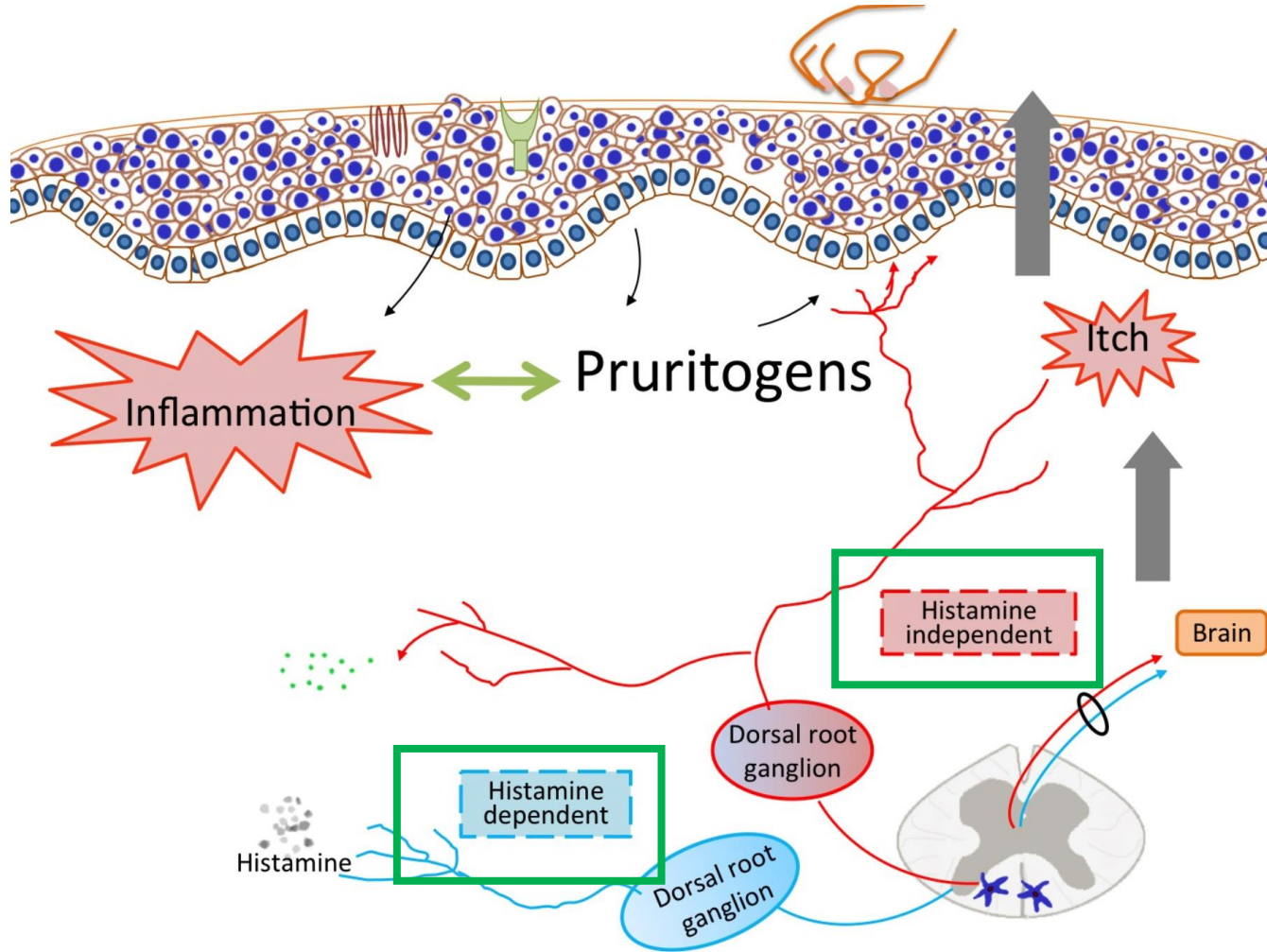
IgE Autoreactivity in Atopic Dermatitis



IgE

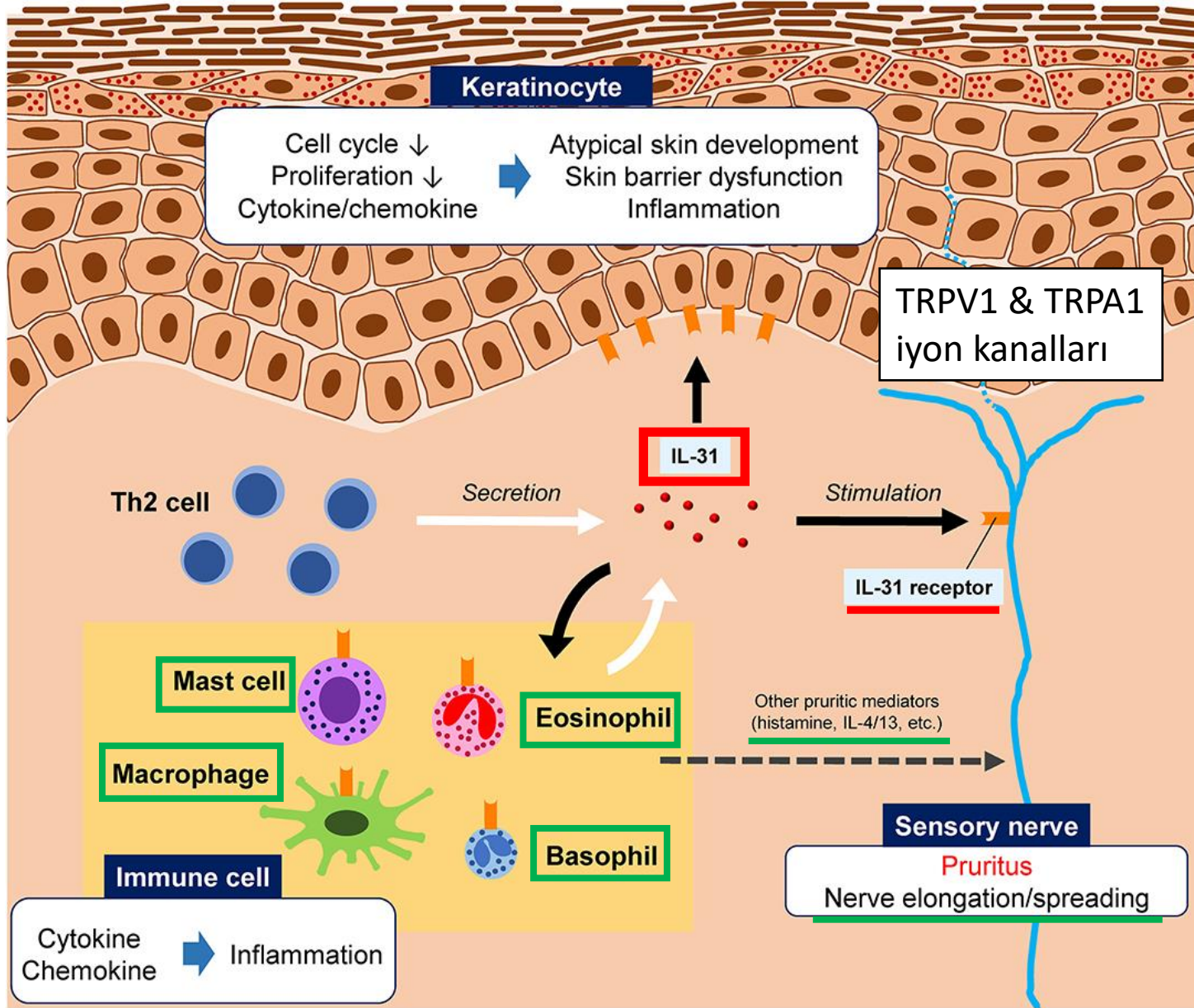
- Epidermal bariyer hasarı, eksternal iritanlar...
- Th2 cevabı B lenfositler proteinlere spesifik IgE üretir.
- IgE, hücreler üzerindeki yüksek afiniteli reseptöre bağlanır.
- SONUÇ : Doku hasarı

Atopik dermatitte KAŞINTI



KAŞINTI

- Keratinosit, immün sistem, non-histaminerjik duysel sinirler arasındaki iletişim
- Emosyonel stres, alkol kaşintıyı arttırır.
- Dorsal root gangliondaki myelinsiz C lifler, ince myelinli A-delta lifler Beyin Motor aktivite (kaşıma)



KAŞINTI

- TSLP keratinositlerce salınıp nöron uyarımı yapar.
- Kaşıma, travma sonrası keratinosit hasarı
Pruritojen sitokinlerin salınımı

'ITCH-SCRATCH CYCLE'

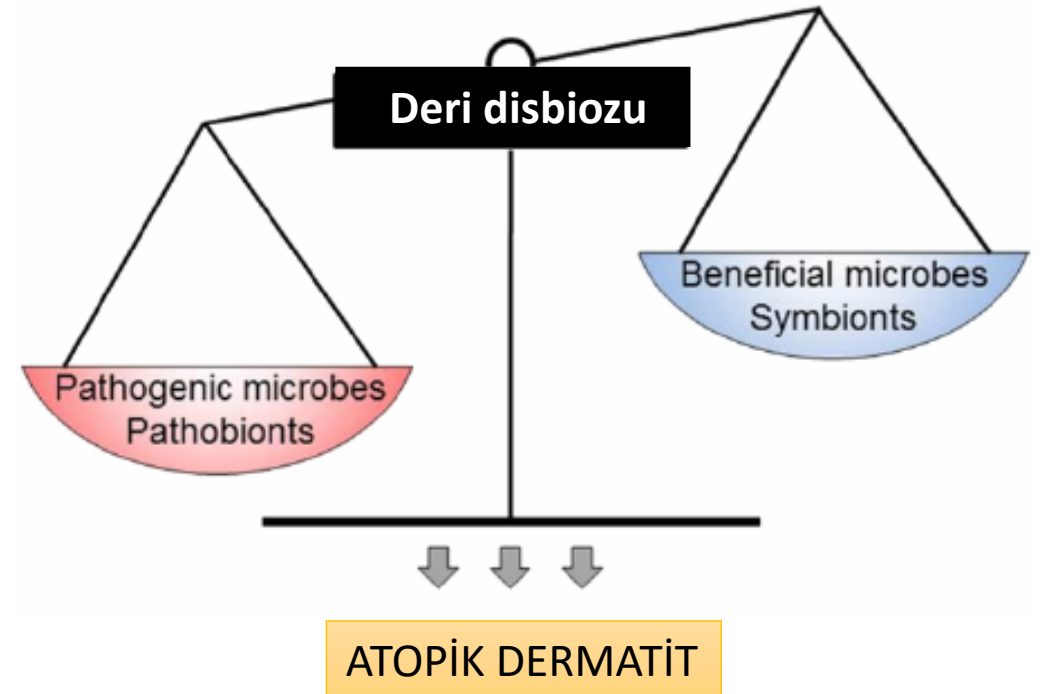
NEURONAL SENSITIZATION

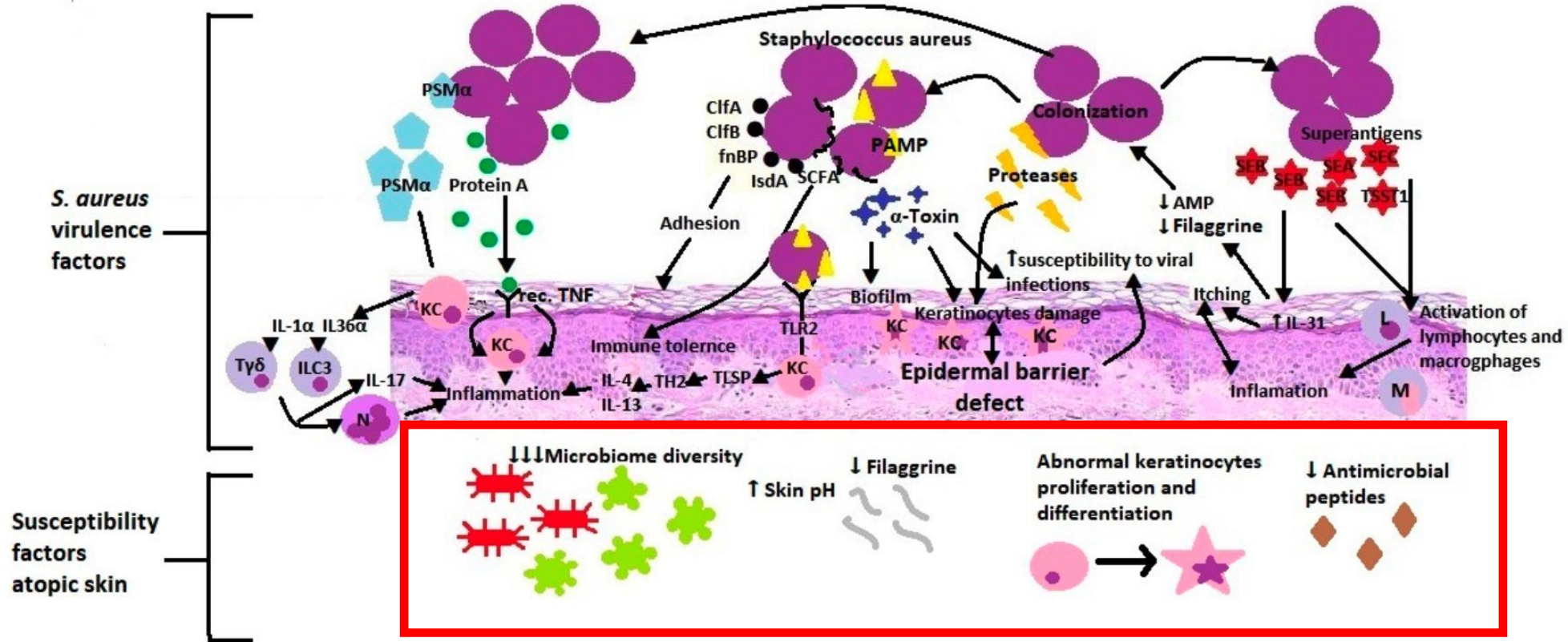
Periferal duyarlanma (lokal inflamasyon sonrası)

Santral duyarlanma

Atopik dermatit & MİKROBİOM

- Epidermis yüzeyindeki tüm mikroorganizmaların toplamı 'deri mikrobiota'sı (Bakteri, virüs, fungus, protozoa)
- Deri kalınlığı, nemi, sıcaklığı, sebum miktarı, pH değeri, derideki doğal girinti-çıkıntılar çeşitliliği etkiler.
- Metabolik süreçler, uygun immün yanıtın verilmesi, epidermal bariyer bütünlüğü ve patojenlerden korunma...
- Atopik dermatitte:
 - Kommensal olan Streptokoklar, Corynebacterium, Cutibacterium ve Proteobacteria türleri azalır
 - Patojen olan Stafilokoklar (S.aureus) artar
- Mikrobiom çeşitliliğinde azalma hastalık şiddeti ile orantılıdır.





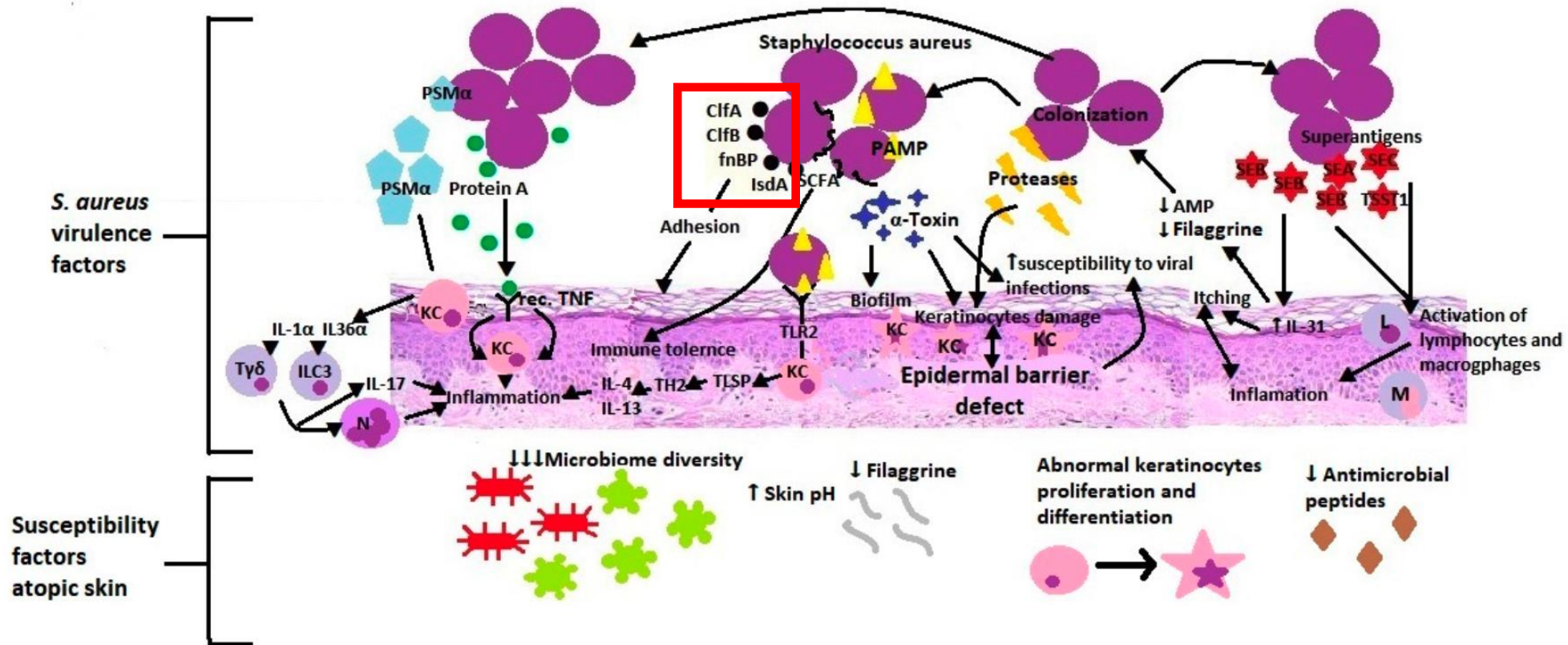
Mikrobiom çeşitliliğinde azalma

Artmış deri pH

Azalmış Filaggrin

Anormal keratinosit proliferasyonu/diferansiyasyon

Azalmış AMPs

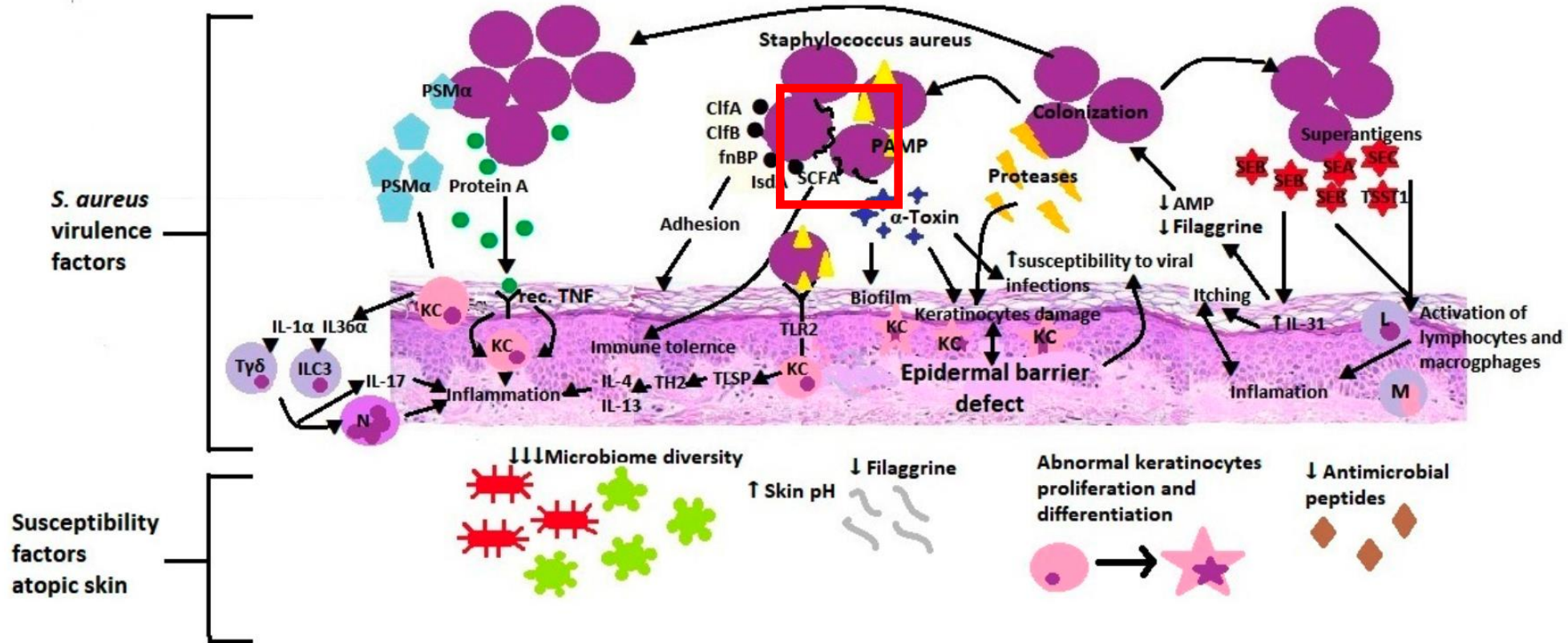


ClfA (clumping factor A)

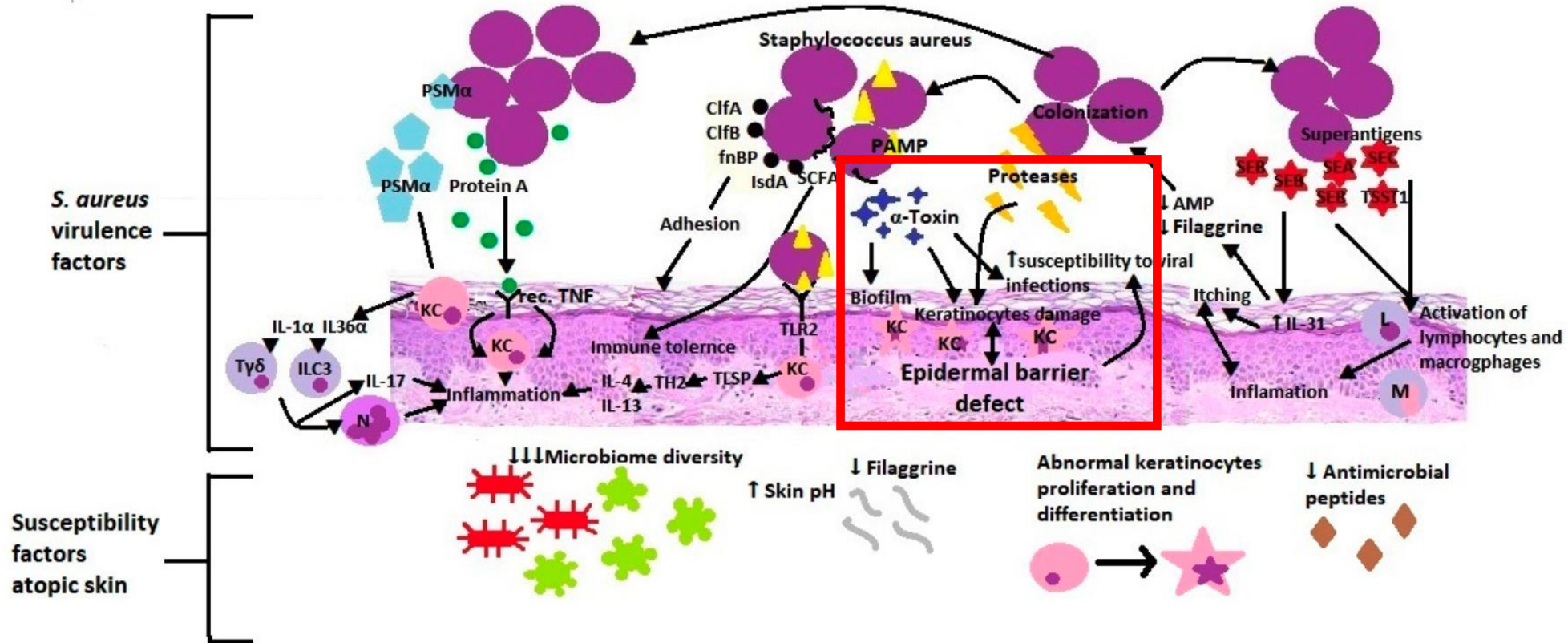
ClfB (clumping factor A)

fnBP (fibronectin-binding prt)

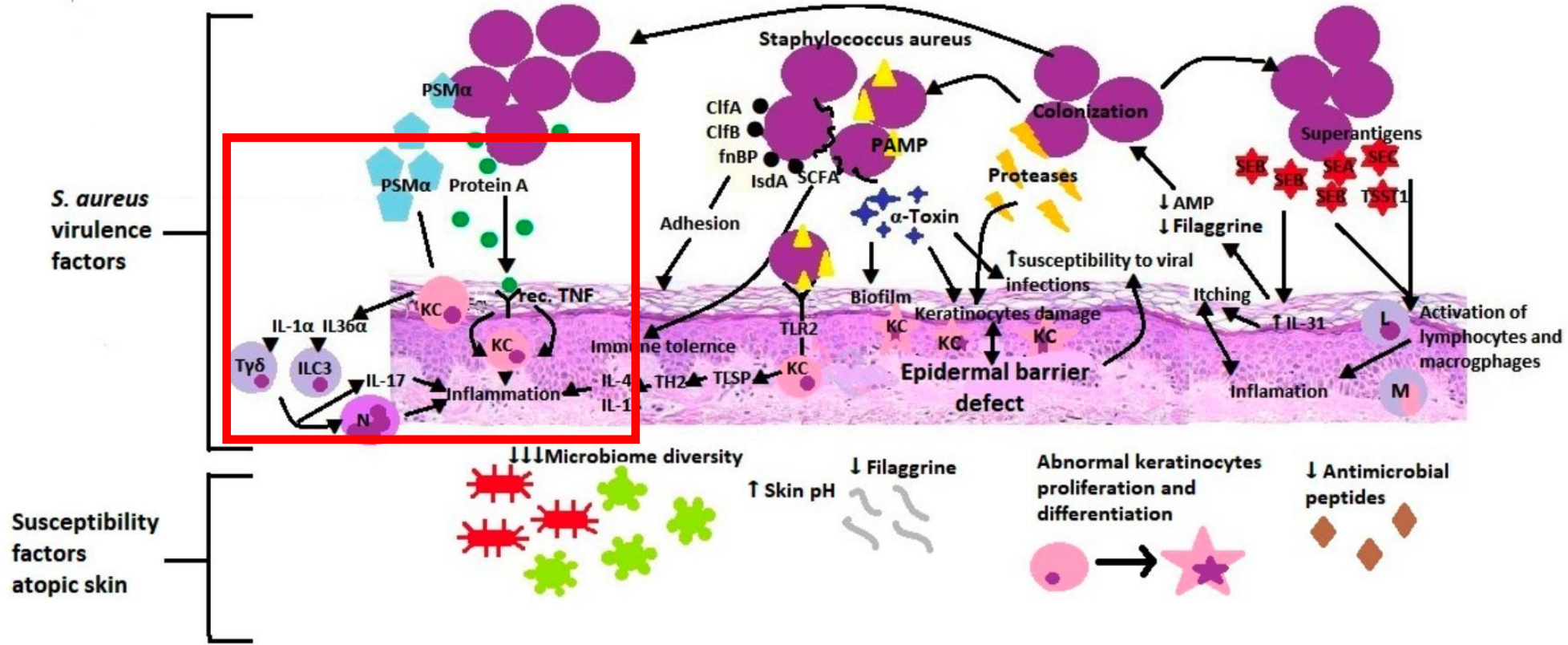
IsdA (Iron regulated surface determinant)



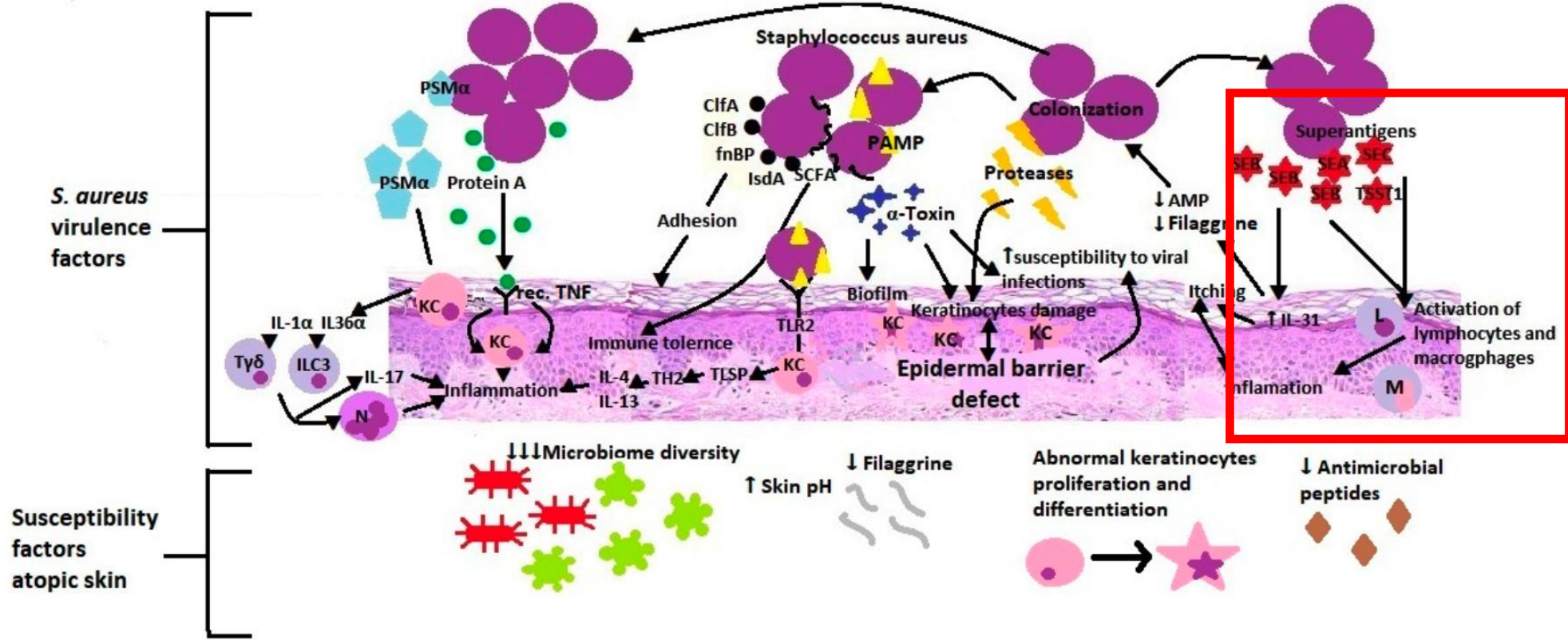
Hücre zarına kısa zincirli dallanmamış yağ asitleri entegre eder Doğal bağışıklık cevabını azaltır (artmış tolerans)



Alfa toksin/proteazlar ➡ Bariyer defekti, inflamasyon, viral/bakteriyel enfeksiyonlara eğilim

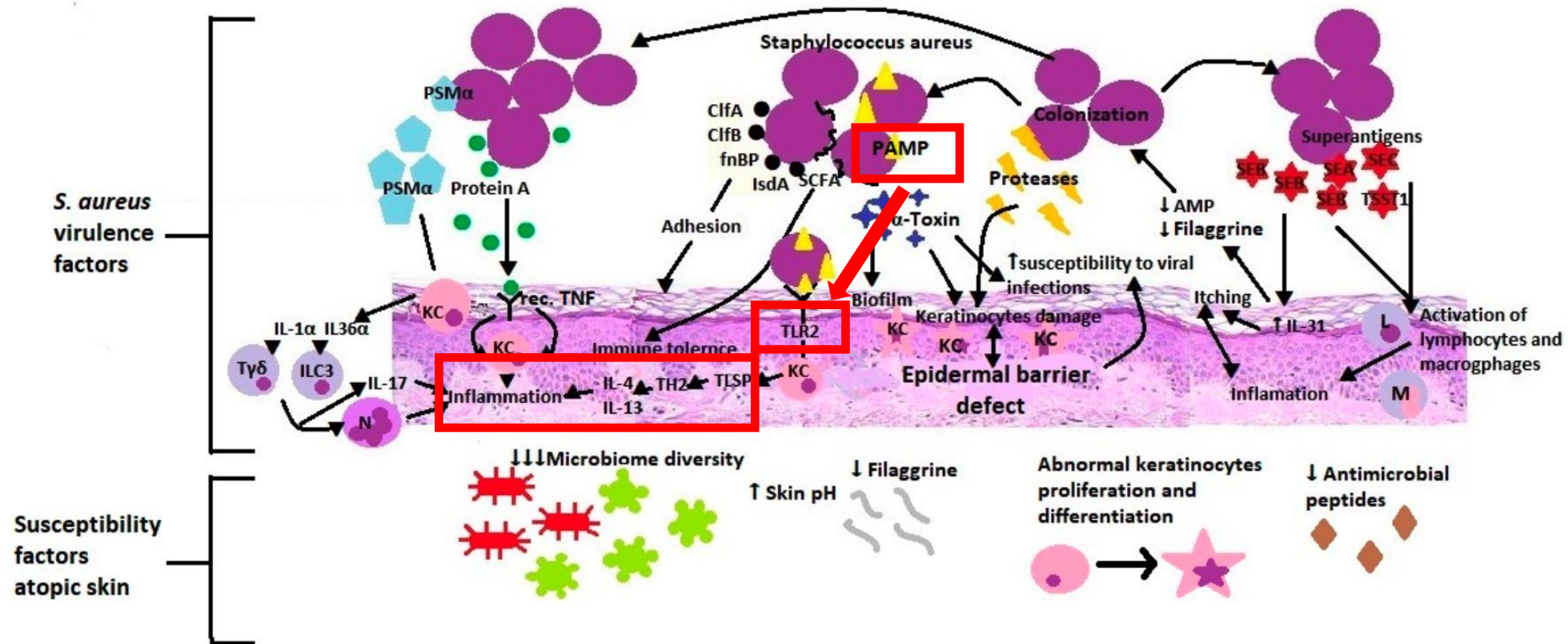


Hücre duvarına bağlı olan protein A, TNF reseptörü vasıtasıyla keratinositlerin inflamatuvar cevabını başlatır.



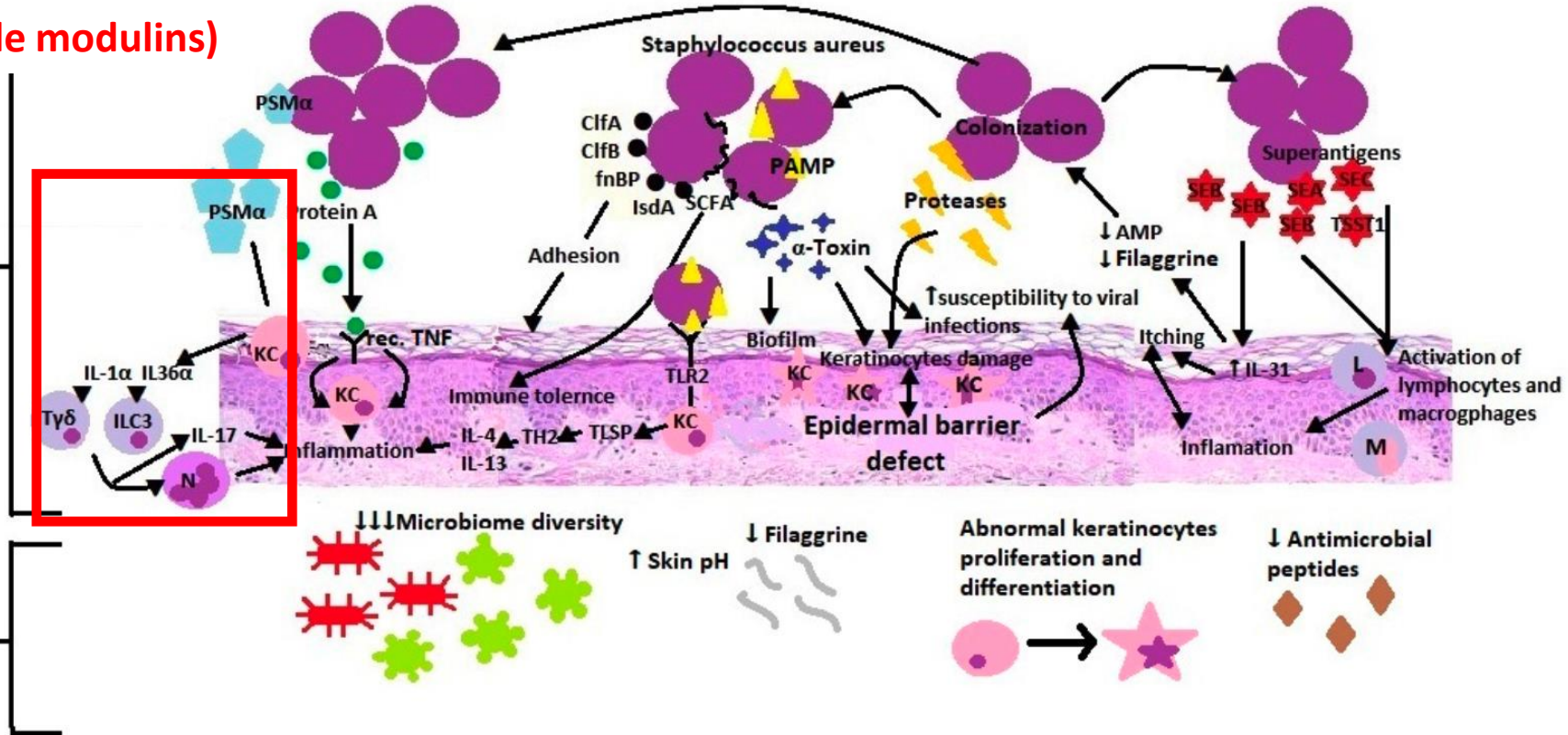
Enterotoksin A
Enterotoksin B
Enterotoksin C
TSST-1

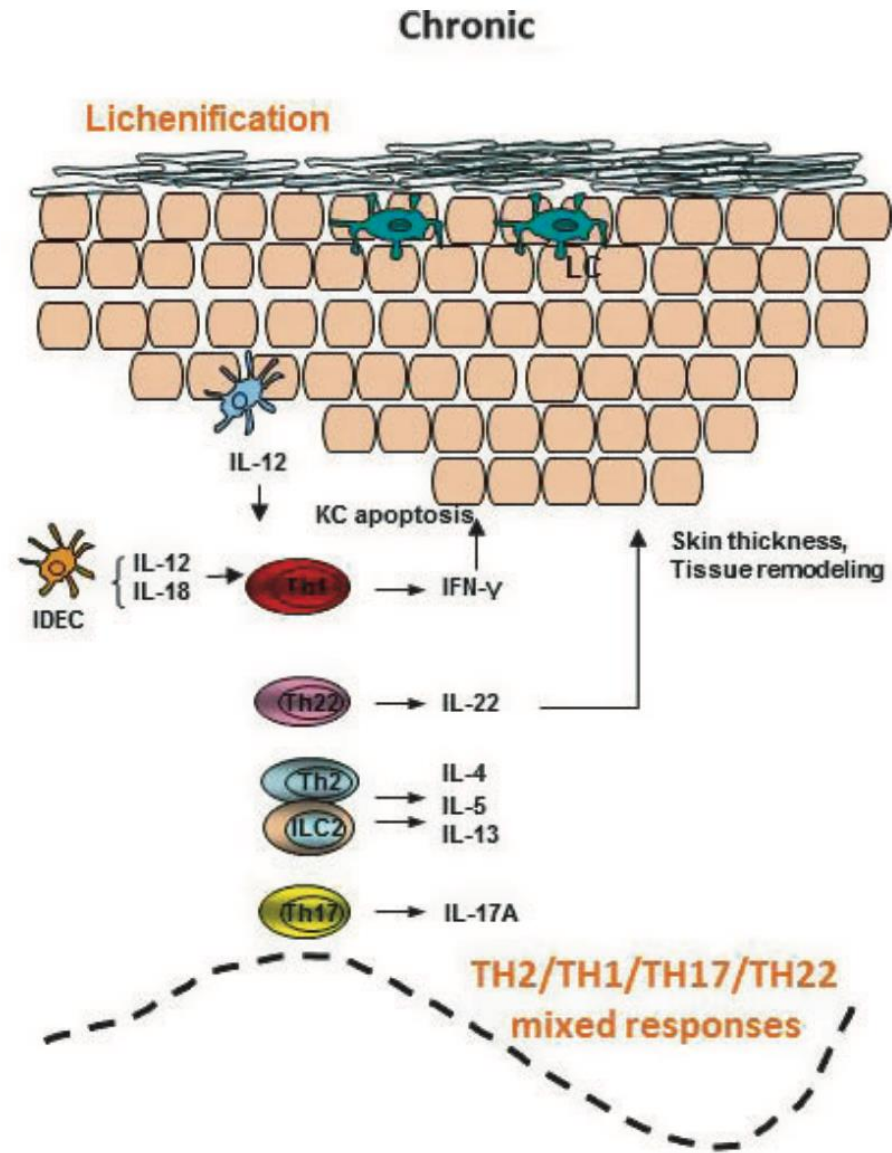
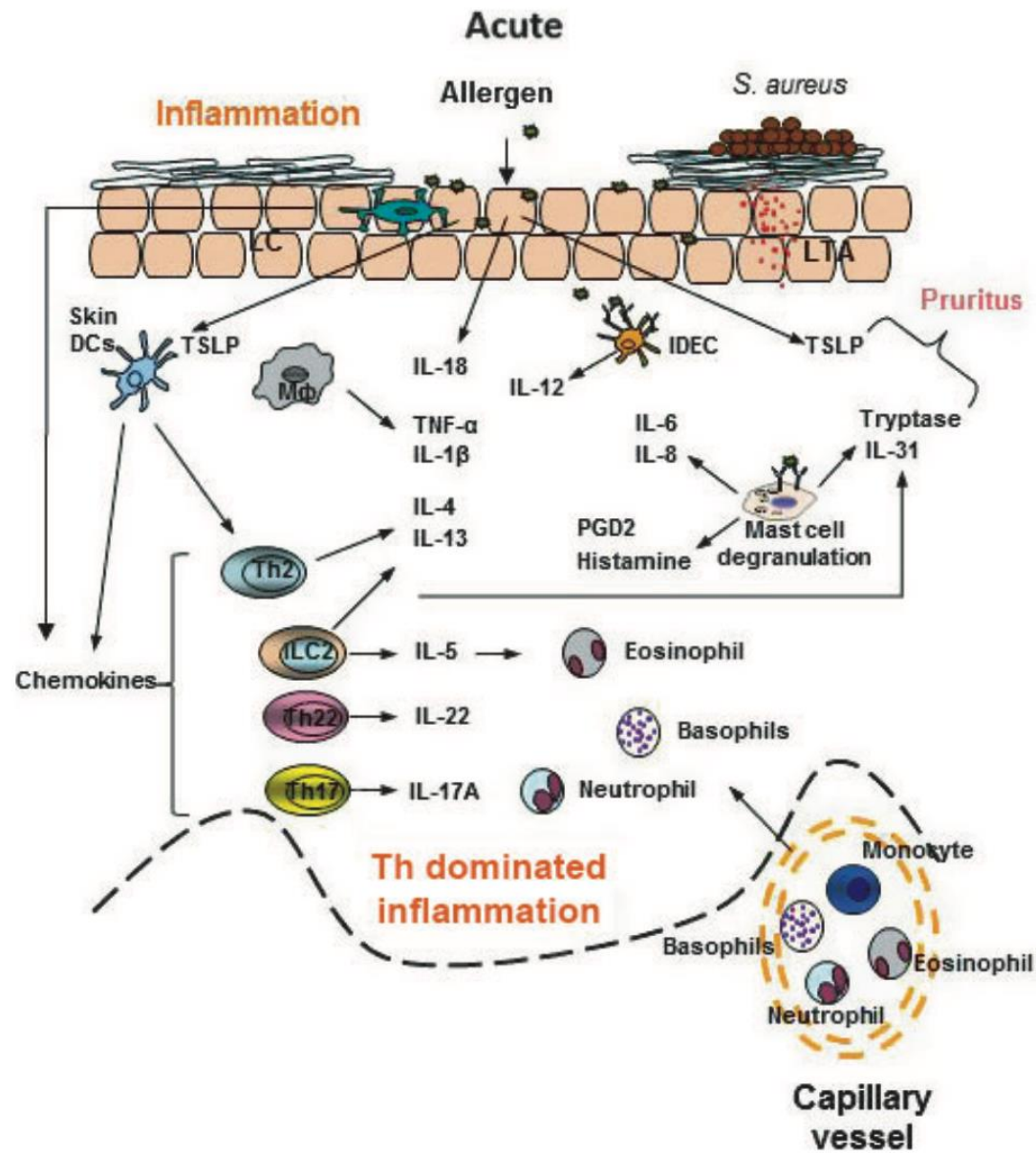
S.Aureus süperantijenleri, lenfosit ve makrofajların kontrolsüz aktivasyonuna neden olur.
 Enterotoksin B ek olarak IL-31 ekspresyonunu artırır Kaşıntı
 IL-31, filaggrin ve AMP ekspresyonunu azaltır Artmış S.aureus kolonizasyonu

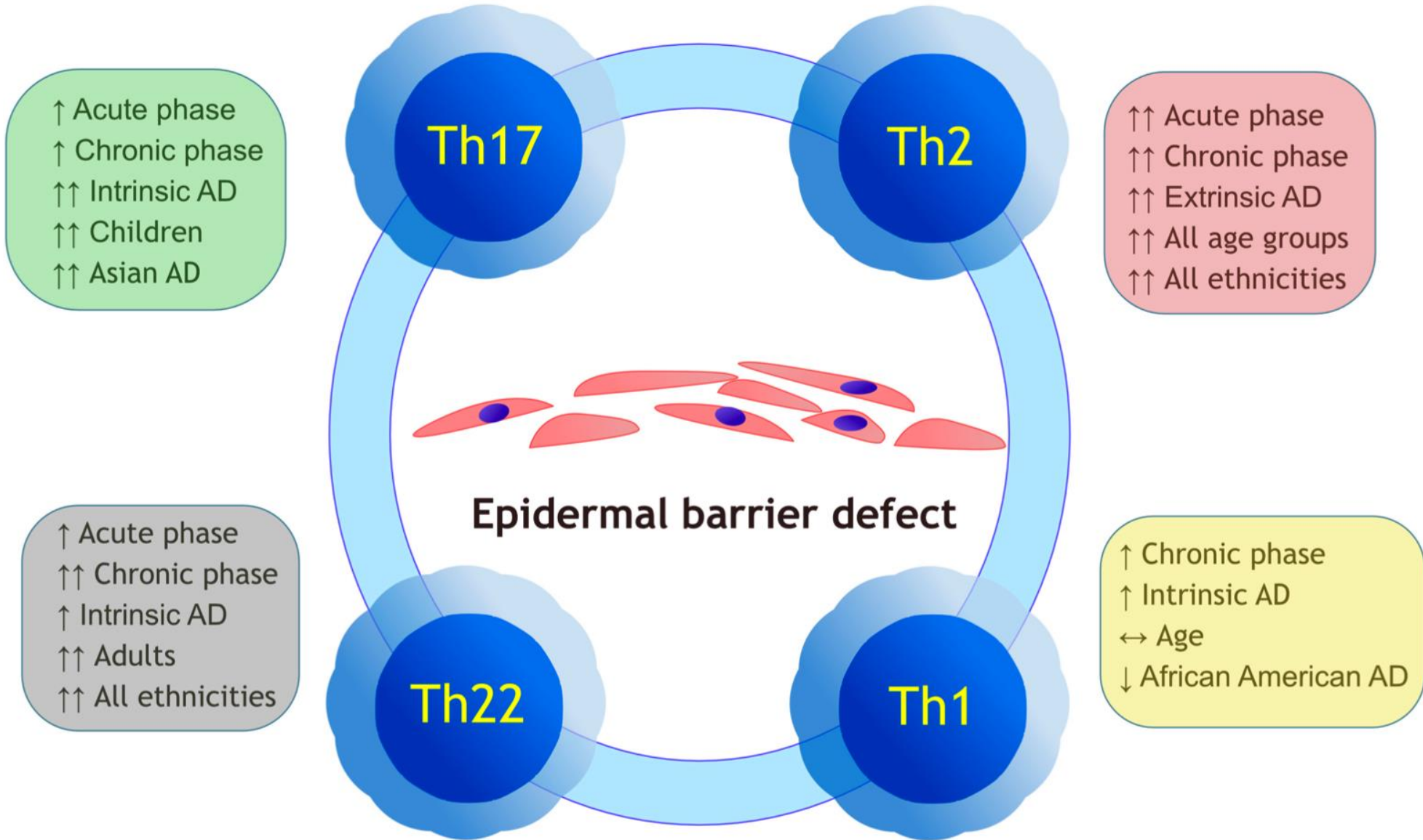


PSMalfa
(Phenol-soluble modulins)

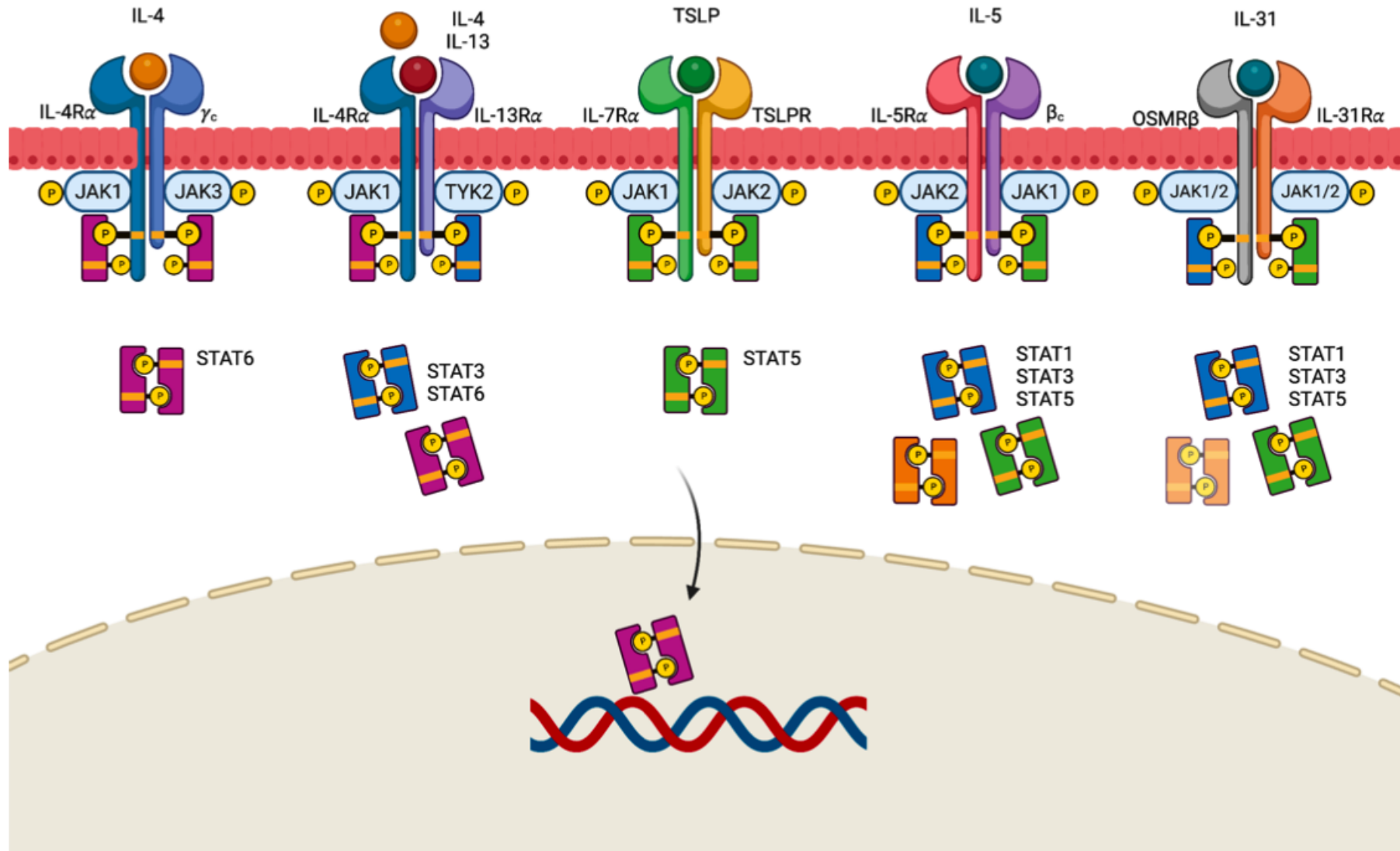
- S. aureus virulence**
- IL-1alfa**
- IL-36alfa**
- Tγδ**
- ILC3**
- IL-17**
- Nötrofil**



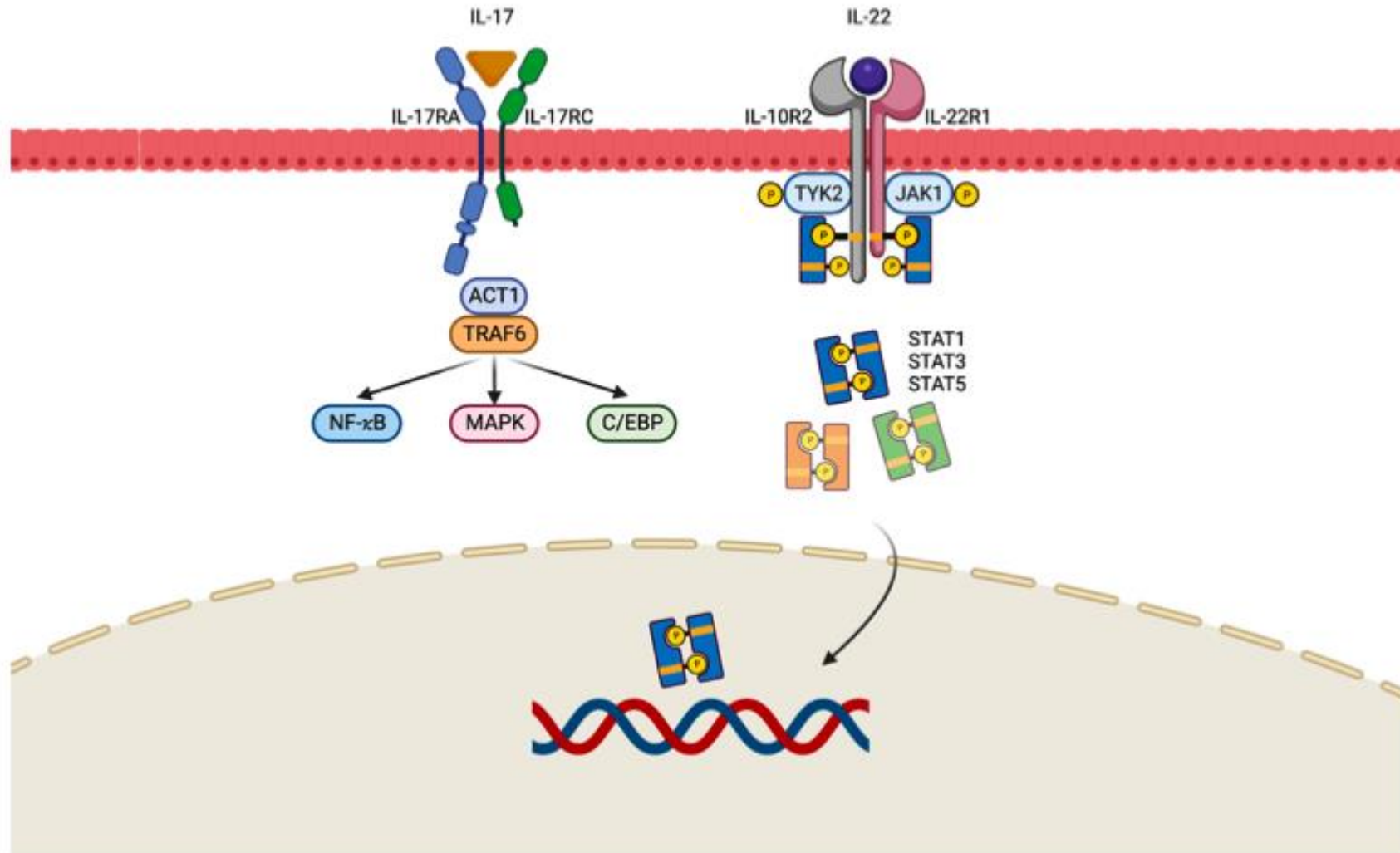




Th2 cytokines



Th17/22 cytokines



Th1 cytokines

