

Pelin Kuteyla CAN

GİRİŞ

Psoriasis hastalığı, kalınlaşmış akantotik epidermisi olan gümüş veya beyaz skuamlı kırmızı plaklarla karakterize kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Toplumda %2-3 oranında görülürken, etiyojisi tam olarak bilinmese de, çevresel ve genetik faktörler psoriasis patogenezinde rol almaktadırlar. Psoriasis epidermal hiperproliferasyon ve anormal keratinosit diferansiyasyonu ile sonuçlanan kompleks immüno-lojik reaksiyon bulunmaktadır. Psoriasisin immünopatogenezinde; keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonunu takiben, özellikle deriye göç eden T hücrelerinin aktivasyonu, interlökin (IL)-12 ,23 gibi sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre subpopülasyonlarının gelişimi vardır ¹⁻³.

Hayvan modelleri psoriasis hastalığı çalışmaları için çok popülerdir ⁴. Her ne kadar laboratuvar hayvanlarında psoriasis hastalığının karmaşık fenotipini taklit eden doğal olarak ortaya çıkan bir bozukluk olmasa da, kemirgenlerde çok sayıda spontan veya genetik olarak tasarlanmış mutasyon, psoriasis hastalığının patofizyolojisi ve tedavisinde yer alan spesifik yönler ışık tutmuştur ⁵.

Son birkaç yıl içinde, psoriasis hayvan modelleri ile ilgili araştırmalar artmış olup, bu çalışmalar, tedavi geliştirme için psoriasis hastalık mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizi geliştirmiştir. Ayrıca bu çalışmalar çözülmemiş bazı immünopatolojik mekanizmaları da aydınlatmaktadır. Hayvan modellerinde patogenezin araştırılmasına ek olarak, ilaç keşfi ve gelişimi, psoriasis hastalığının hayvan modellerini kullanmak için anahtar uygulamalardır. Ancak yapılan birçok çalışma fare modellerinde olduğundan bu bölümde fare modellerinden bahsedilmiştir.

Bu bölümde, psoriasis hastalığının fare modelleri (**Resim 1**) spontan mutasyonlar, genetiği değiştirilmiş hayvan modelleri, xenotransplantasyon ve doğrudan uyarılmış yaklaşımlar olarak ayrılmıştır.



Resim 1. Psoriasis hastalığının fare modelleri

yeti nedeniyle psoriatik fare modelleri arasında en yaygın olanıdır. Bu hastalığın patofizyolojisinin araştırılması ve tedavisi için farelerde psoriasis benzeri cilt modelleri geliştirmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis; hayvan modeli; murin; ilaç geliştirme

KAYNAKLAR

- Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2018;16(5):645-670. doi:10.1111/ddg.13516
- Nast A, Rosumeck S, Sammain A, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9 Suppl 2:e64-84. doi:10.1111/j.1610-0379.2011.07682.x
- Alper S, Akyol M, Atakan N. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Türkderm-Deri Hast ve Frengi Arşivi*. 2016;50(Özel):1-56.
- Avcı P, Sadasivam M, Gupta A, et al. Animal models of skin disease for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2013;8(3):331-355. doi:10.1517/17460441.2013.761202
- Schn MP. Animal models of psoriasis: a critical appraisal. *Exp Dermatol*. 2008;17(8):703-712. doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00751.x
- Gates A H, Karasek M. Hereditary absence of sebaceous glands in the mouse *Sci* 1965;11:148(3676):1471-1473
- Peuhu E, Salomaa SI, De Franceschi N, et al. Integrin beta 1 inhibition alleviates the chronic hyperproliferative dermatitis phenotype of SHARPIN-deficient mice. *PLoS One* 2017;12(10):e0186628.
- Sundb J P, Fr M, Boggess D et al. Development and progression of psoriasiform dermatitis and systemic lesions in the flaky skin mouse mutant *Pathobiol* 1997;65:271-286.
- Atochina O, Harn D. Prevention of psoriasis-like lesions development fsn/fsn mice by helminth glycans *Exp Dermatol* 2006;15:461-468.
- Beamer W G, Pelsue S C, Shultz L D, et al. The flaky skin mutation in mice map location and description of anemia *Blood* 1995;86:3220-3226.
- Brown WR, Rogozinski TT, Ramsay CA. Anthralin and tar with UVB increase epidermal cell proliferation in aseb mice *Clin Exp Dermatol* 1988;13(4):248-251.
- Chuang S-Y, Lin C-H, Sung CT, et al. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(6):551-562. doi:10.1080/17460441.2018.1463214
- HogenEsch H, Gijbels MJ, Offer E, et al. A spontaneous mutation characterized by chronic proliferative dermatitis C57BL mice *Am J Pathol* 1993;143(3):972-982.
- Potter CS, Wang Z, Silva KA, et al. Chronic proliferative dermatitis Sharpin null mice: development of an autoinflammatory disease in the absence of B T lymphocytes and IL4/IL13 signaling *PLoS One* 2014;9(1):e85666.
- Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, et al. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic *J Dermatol* 2012;39(3):260-264. doi:10.1111/j.13468138.2011.01452.x.
- Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):103-106. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x
- Fan X, Yang S, Huang W, et al. Fine Mapping of the Psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. Gibson G, ed. *PLoS Genet*. 2008;4(3):e1000038. doi:10.1371/journal.pgen.1000038
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways *Nat Genet* 2009;41(2):199-204. doi: 10.1038/ng.311
- Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: psoriasis *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2684.
- Gao J, Sun L, Zhang X. Genetic progress psoriasis in the Han Chinese population *J Invest Dermatol Symp Proc* 2015;17(1):46-47. doi: 10.1038/jidsymp.2015.23.
- Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a noelv transgenic mouse model *Nat Med* 2005;11(1):43-49.
- Li AG, Wang D, Feng XH, et al. Latent TGFbeta1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder *Embo J* 2004;23(8):1770-1781.
- Koegel H, von Tobel L, Schafer M, et al. Loss serum response factor in keratinocytes results in hyperproliferative skin disease in mice *J Clin Invest* 2009;119(4):899-910.
- Rebholz B, Haase I, Eckelt B, et al. Crosstalk between keratinocytes and adaptive immune cells in an IkappaBalpha protein-mediated inflammatory disease of the skin *Immunity* 2007;27(2):296-307.
- Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 Stimulates epidermal hyperplasia via TNF IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis *J Exp Med* 2006;203 (12):2577-2587.
- Zheng Y, Danilenko DM, Vald P, et al. Interleukin-22, a t(h)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis *nature* 2007;445(7128):648-651.
- Caruso R, Botti E, Sarra M, et al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis *Nat Med* 2009;15(9):1013-1015. doi: 10.1038/nm.28. Sarra M, Caruso R, Cupi ML, et al. IL-21 Promotes Skin Recruitment CD4(+) cells and drives IFN-gamma-dependent epidermal hyperplasia *J Immunol* 2011;186(9):5435-5442. doi: 10.4049/jimmunol.1003326
- van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via il-23/il17 axis *J Immunol* 2009;182(9):5836-5845. doi: 10.4049/jim-

munol.0802999

30. Swindell WR, Michaels KA, Sutter AJ, et al. Imiquimod has strain dependent effects in mice and does not uniquely Model Human psoriasis Genome Med 2017;9(1)24. doi:10.1186/s13073-017-0415-3.
31. Boehncke WH, Schön MP. Animal models of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):596-605. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.014
32. Fraki JE, Briggaman RA, Lazarus GS. uninvolved skin from psoriatic patients develops signs of involved psoriatic skin after being grafted onto nude mice Sci 1982;215(4533)685-687.
33. Nickoloff BJ, Kunkel SL, Burdick M, et al. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. validation a new anim model Am J Pat-hol 1995;146(3)580-588.
34. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. J Exp Med 2004;199(5)731-736.