

Łuszczyca

Frank O. Nestle, MD, Daniel H. Kaplan, MD, PhD., Jonathan Barker, MD

St. John's Institute of Dermatology, National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, Cutaneous Medicine Theme and Federation of Clinical Immunology Societies Centre of Excellence in King's College London i Guy's and St. Thomas" Foundation Trust, London (F.O.N., J.B.); oraz Department of Dermatology, Center for Immunology, University of Minnesota, Minneapolis (D.H.K.).

Adres do korespondencji: Dr. Nestle, St. John's Institute of Dermatology, Fl. 9, Guy's Tower Wing, Guy's Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT, Wielka Brytania lub email: frank.nestle@kcl.ac.uk.

N Engl J Med 2009; 361: 496-509

Łuszczyca jest istotna dla lekarzy, ponieważ występuje często, a implikacje terapii wykraczają poza leczenie zmian skórnych. Dla badaczy łuszczyca jest ważna, ponieważ służy jako model do badań mechanizmów przewlekłego stanu zapalnego. Dla osoby prowadzącej badania kliniczne jest istotna, ponieważ coraz częściej jest to wskazanie pierwszego wyboru do badań typu „proof of principle”, dotyczących nowych strategii leczenia opartych na patogenezie.

W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w wyjaśnieniu molekularnych mechanizmów łuszczycy. Wiele jej aspektów pozostaje niewyjaśnionych, włączając pierwotną naturę choroby jako zaburzenia nabłonka lub układu immunologicznego, autoimmunologiczną przyczynę procesu zapalnego, związek czynników skórnych i układowych, rolę wpływów genetycznych i środowiskowych na początek choroby, jej progresję oraz odpowiedź na leczenie.

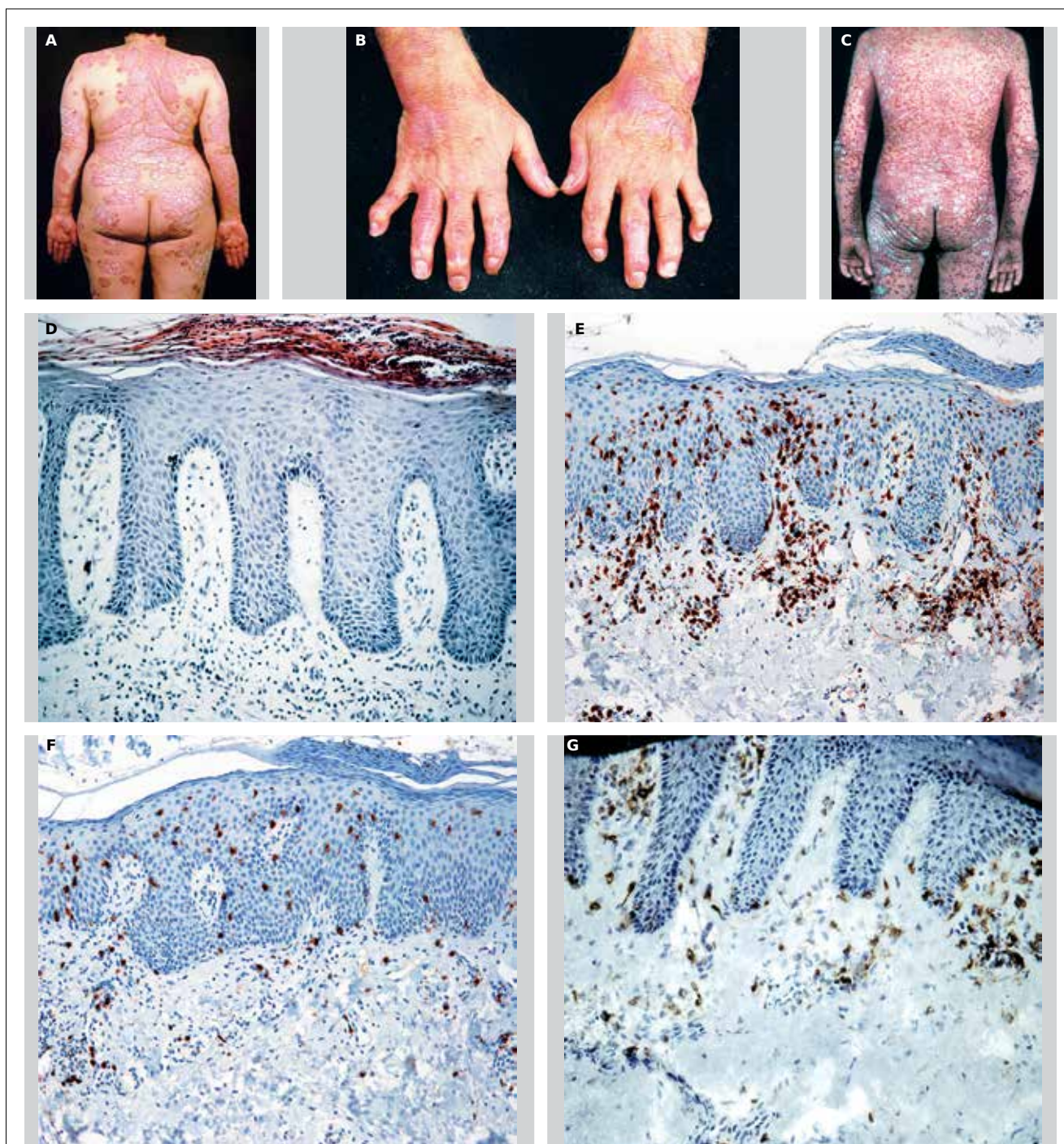
Ten przegląd podsumowuje ostatnie postępy w rozumieniu podstaw molekularnych i immunologicznych łuszczycy i pokazuje, że lepsze zrozumienie mechanizmów choroby już przyniosło rezultaty w postaci konkretnych korzyści dla pacjentów, w tym wdrożenia nowych celowanych terapii.

DANE EPIDEMIOLOGICZNE I POWIĄZANIA KLINICZNO-PATOLOGICZNE

„Trąd łatwo odróżnić od innych zmian skórnych: od łuszczycy dzięki regularnym okrągłym ogniskom, które w tej ostatniej chorobie są zawsze nieregularne, a ich brzegi nie są ani uniesione, ani zmienione zapalnie. ...”¹ Te istotne uwagi Thomasa Batemana, które opierają się na oryginalnych opisach brytyjskiego dermatologa Roberta Willana, zakończyły setki lat pomyłek i dały podwalinę do uznania łuszczycy za jednostkę chorobową niezależną od trądu. Ponadto obserwacje Willana zapoczątkowały nowy sposób klasyfikacji i rozpoznawania chorób skóry na podstawie dokładnego opisu zmian skórnych.

Łuszczyca jest częstą, przewlekłą chorobą skóry, na którą cierpi około 2% populacji.² Większość badań naukowych odnosi się do częstej odmiany klinicznej nazywanej łuszczyką zwykłą (psoriasis vulgaris), która występuje u 85-90% wszystkich chorych.³ Łuszczyca jest związana z wysoką chorobowością, pacjenci są skrupowani wyglądem swojej skóry i narażeni na działania niepożądane leków. Tak jak w przypadku pacjentów cierpiących na ciężkie choroby ogólne, u chorych na łuszczycę stwierdza się obniżone wskaźniki zatrudnienia i dochody, jak również gorszą jakość życia.^{4,5} Ogólnie łączne koszty długoterminowej terapii i społeczne choroby mają duży wpływ na systemy ochrony zdrowia i społeczeństwo.

Choroba zwykle objawia się uniesionymi, dobrze odgraniczonymi od otoczenia, rumieniowymi, owalnymi blaszkami pokrytymi srebrzystą łuską (ryc. 1). Łuska jest wynikiem hiperprolifracji naskórka z przedwczesnym dojrzewaniem keratynocytów i niecałkowitym rogowaceniem z retencją jąder komórkowych w warstwie rogowej (parakeratoza). W keratynocytach warstwy podstawnej liczba mitoz jest zwiększona w porównaniu z keratynocytami normalnej skóry. W rezultacie naskórek jest pogrubiały (akantoza) z wydłużonymi soplami naskórkowymi, co w połączeniu z naciekiem zapalnym w obrębie skóry właściwej, przyczynia się do ogólnego pogrubienia zmian, które mogą występować w postaci grubo- i cienkoblaszkowych zmian łuszczykowych i jest sugerowane jako cecha wyróżniająca



Rycina 1. Kliniczne i histologiczne cechy łuszczycy

Charakterystycznymi objawami są rumieniowo-złuszczające, wyraźnie odgraniczone ogniska różnych rozmiarów i kształtów. Chociaż zmiany typowo występują na łokciach, kolanach i w okolicy krzyżowej, mogą zajmować całą skórę (A i C). Współistniejące łuszczykowe zapalenie stawów często zajmuje wiele stawów międzypaliczkowych rąk (B). Często zajęte są paznokcie, z ich dystrofią oraz zmianami łuszczykowymi w obrębie macierzy paznokcia. Obraz histopatologiczny (D, barwienie hemoksyliną i eozyną), obejmuje pogrubienie naskórka, parakeratozę, wydłużone sople naskórkowe i mieszanokomórkowy naciek. Między włosowatymi skóry właściwej oraz w naskórku stwierdza się limfocyty T CD3+ (E, barwienie 3,3-diaminobenzydyną i hemotoksylina), T CD8+ (F, barwienie 3,3-diaminobenzydyną i hemotoksylina). Komórki dendrytyczne CD11c+ (G, barwienie 3,3-diaminobenzydyną i hemotoksylina) są wykrywane głównie w górnej części skóry właściwej. (Zdjęcia dzięki uprzejmości St. John's Institute Dermatology.)



choroby.⁶ Naciek zapalny składa się głównie z komórek dendrytycznych, makrofagów i limfocytów T w skórze właściwej oraz neutrofilów z niektórymi limfocytami T w naskórku. Zaczernienie zmian zależy od liczby naczyń krętych, które sięgają powierzchni skóry z powodu wyraźnego ścieńczenia nabłonka.

Czynniki genetyczne

Badania populacyjne jasno wykazują, że łuszczyca częściej występuje wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia w porównaniu z populacją ogólną.⁷ O tym, że może być to spowodowane czynnikiem genetycznym świadczą wyniki badań występowania choroby u bliźniąt, które pokazują, że ryzyko łuszczycy jest 2-3-krotnie większe u bliźniąt mono- w porównaniu do dwuzgryczych.⁷

Typ dziedziczenia łuszczycy jest złożony. Klasyczna analiza sprzężeń genomu wykazała co najmniej 9 loci chromosomowych wykazujących istotny statystycznie związek z łuszczycą – są one określane jako podatność na łuszczycę 1 do 9 (*PSORS1* do *PSORS9*) (tab. 1).²⁶ Główną genetyczną determinantą łuszczycy jest *PSORS1*,⁸ który prawdopodobnie decyduje o dziedziczeniu choroby w 35-50% – obserwacja ta została kilkakrotnie potwierdzona w badaniach całego genomu. *PSORS1* znajduje się w obrębie kompleksu zgodności tkankowej (MHC) na chromosomie 6p, obejmując obszar około 220 tysięcy par zasad w obrębie rejonu telomerowego klasy I HLA-B.

Trzy geny w tym rejonie są głównym obiektem badań ze względu na silny związek wariantów polimorficznych sekwencji kodujących z łuszczycą zwykłą.²⁷ *HLA-C* (związany wariant, HLA-Cw6) koduje I klasę białek MHC. *CCHCR1* (związany wariant, WWCC) koduje x-helikalne białko o strukturze 3-rzędowej typu pęczka helis (coiled coil), wszechobecne białko, które ulega nadmiernej ekspresji w naskórku łuszczycowym.²⁸ Gen dla korneodesmozy (CDSN) (związany wariant, allele 5) koduje korneodesmozynę, białko, które ulega ekspresji wyłącznie w obrębie warstwy ziarnistej i rogowej naskórka i w przebiegu łuszczycy ulega zwiększonej ekspresji.²⁹

Całkowita identyfikacja genu leżącego u podłoża choroby, w tym locus, stanowi wyzwanie ze względu na rozległe niezrównoważenie sprzężeń (tzn. geny położone na jednym chromosomie są dziedziczone razem i nie ulegają łatwo rozdzielaniu na drodze rekombinacji) obserwowane w obrębie MHC. Na podstawie aktualnych danych można stwierdzić, że HLA-Cw6 jest allelem podatności przez gen *PSORS1*^{9,30} – nie zidentyfikowano jednak żadnych mutacji swoistych dla choroby, a nie można wykluczyć wariantów w sekwencjach regulatorowych potencjalnie dotyczących kilku podległych genów.

HLA-C jest ciekawym genem kandydatem, ponieważ może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na poziomie zarówno prezentacji antygeny, jak i regulacji komórek NK.

W badaniach jasno wykazano, że warianty kliniczne łuszczycy są genetycznie heterogenne, przynajmniej w przypadku genu *PSORS1*. Zatem łuszczyca kropelkowata, postać łuszczycy o nagłym początku zwykle występująca u nastolatków, jest silnie związana z *PSORS1*,³¹ podczas gdy przypadki łuszczycy zwykłej o późnym początku (przypadki u osób powyżej 50 r. ż.) i krostkowica dłoni i stóp (pustulosis palmo-plantaris) nie są związane z tym genem.³² Do tej pory nie określono implikacji heterogenności genetycznej dla postępowania, ale taka heterogenność wyraźnie wskazuje na potencjalnie różne jednostki chorobowe poza nomenklaturą opisową aktualnej klasyfikacji choroby.

W skanach asocjacyjnych całego genomu wykazano, że wskaźnikami ryzyka łuszczycy są warianty genów kodujących receptor dla interleukiny 23 (*IL23R*) oraz w nieulegającym translacji rejonie genu dla interleukiny 12B (*IL12B*) (*p40*).^{12,13} Warianty receptora *IL23R* są również związane z zeszytwniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniem stawów.^{15,16} Wykazano związek innego genu, *CDKAL1*, z łuszczycą, jak również z chorobą Leśniowskiego-Crohna i cukrzycą typu 2.¹⁹ Chociaż konsekwencje tej obserwacji są nieznane, pozostaje to intrygujące, biorąc pod uwagę związek choroby Leśniowskiego-Crohna i cukrzycy typu 2 z łuszczycą o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia i zwiększoną częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę.

Opublikowano wyniki kilku skanów asocjacyjnych genomu.^{9,12,13,18,33} Większość trafień i najsilniejszych zależności obserwowano w rejonie genu *PSORS1*, zidentyfikowano również inne związane geny. Oprócz wariantów *IL23R* i *IL12B*, należy do nich gen białka 313 z motywem palca cynkowego (*ZNF313*), zwanego też białkiem palca serdecznego (ring finger) RING 114 (*RNF114*). Ten gen ulega dużej ekspresji w komórkach skóry. Ostatnie obszerne badanie asocjacyjne całego genomu dostarcza dowodów na związek łuszczycy ze szlakiem przekazywania sygnałów IL-23, wskazuje też na związek z genami podatności: genem dla białka 3 indukowanego TNF- α (*TNFA1P3*) i genem dla białka 1 oddziałującego z TNFA1P3 (*TNFI1P1*) – oba geny są zaangażowane w szlak czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) – oraz z regionem genetycznym potencjalnie zaangażowanym w modulację limfocytów T pomocniczych typu 2.^{9,23} Podobnie jak w poprzednich badaniach, nie przedstawiono żadnego dowodu na epistazę (interakcję między genami). Występowanie różnic w liczbie kopii DNA regionu genu dla β -defenzyny oraz delecji w regionach obejmujących geny związane z tzw. późnym zrogowaceniem w łuszczycy pod-

Tabela. Podstawowe warianty genów i loci z niezależną replikacją w łuszczycy

Gen lub locus	Lokalizacja chromosomowa	Iloraz szans dla choroby	Komentarz	Inne choroby skojarzone	Piśmiennictwo
<i>PSORS1</i>	6p	6,4	Zawiera HLA-Cw6 (prawdopodobna funkcja immunologiczna) – główny gen kandydat oraz korneodesmocyne	Brak	Trembath i wsp., ⁸ Nair i wsp., ⁹ Nair i wsp. ¹⁰
<i>PSORS2</i>	17q	–	Prawdopodobne znaczenie w tworzeniu synaps immunologicznych	Brak	Helms i wsp. ¹¹
<i>IL12B</i>	5q	1,4	Różnicowanie limfocytów T	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Cargill i wsp., ¹² Capon i wsp., ¹³ Tsunemi i wsp. ¹⁴
<i>IL23R</i>	1p	2,0	Różnicowanie limfocytów T	Choroba Leśniowskiego-Crohna, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów	Nair i wsp., ⁹ Cargill i wsp., ¹² Capon i wsp., ¹³ Rahman i wsp., ¹⁵ Rahman i wsp., ¹⁶ Burton i wsp. ¹⁷
<i>ZNF313</i> (<i>RNF114</i>)	20q	1,25	Szlak przekazywania sygnałów ubikwityny	Brak	Nair i wsp., ⁹ Capon i wsp. ¹⁸
<i>CDKAL1</i>	6p	1,26	Nieznana	Choroba Leśniowskiego-Crohna, cukrzyca typu 2	Wolf i wsp., ¹⁹ Li i wsp. ²⁰
<i>PTPN22</i>	18p	1,3	Przekazywanie sygnałów limfocytów T	Cukrzyca typu 1, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczna choroba tarczycy	Li i wsp., ²⁰ Hüffmeier i wsp., ²¹ Smith i wsp. ²²
Region genów rodziny IL-4-IL-13	5q	1,27	Różnicowanie limfocytów T	Choroba Leśniowskiego-Crohna (wariant)	Nair i wsp., ⁹ Chang i wsp. ²³
<i>LCE3B/3C</i>	1q	1,31	Różnicowanie naskórka		de Cid i wsp., ²⁴ Zhang i wsp. ²⁵

kreśla znaczenie zmian strukturalnych w genomie dla zrozumienia łuszczycy.^{24,25,34}

Oprócz obszernej analizy wariantów genowych ważnych informacji o związanych z chorobą komórkach i szlakach dostarcza analiza wszystkich genów składających się na swoisty dla łuszczycy transkryptom. Sygnatury genowe w zmianach łuszczycowych wskazują na komórki dendrytyczne i limfocyty T jako kluczowe typy komórek, oraz interferon typu I, interferon γ i TNF- α jako kluczowe cytokiny.^{35,36} Te obserwacje potwierdzają dane z badań związków genetycznych, zgodnie z którymi komórki i mediatory układu immunolo-

gicznego pełnią ważną rolę w podatności na zachorowanie i w utrzymywaniu się łuszczycy. Dodatkowym wymiarem dla sieci regulacji ekspresji genów w czasie procesów zapalnych jest potencjalna kontrola przez mikroRNA (miRNA). Na podstawie wyników wcześniejszych badań można przypuszczać, że miRNA są zaangażowane w łuszczycę – na przykład, przez oddziaływanie w kluczowych punktach kontrolnych stanu zapalnego.³⁷

Dzięki tym ostatnim badaniom dokonano postępu w spojrzeniu na łuszczycę z perspektywy całego genomu oraz uzyskano pewne i powtarzalne zestawy danych oraz



dowody na istotną rolę układu immunologicznego w procesie chorobowym.

Cechy immunopatologiczne łuszczycy

W badaniach z lat 70. XX wieku u chorych na łuszczycę wykazano znaczącą liczbę komórek układu immunologicznego, co sugerowało ich możliwe znaczenie w patogenie choroby.³⁸ Przekonujące dowody zebrane od tamtego czasu dostarczają argumentów przemawiających za czynnościową rolą dysregulacji układu immunologicznego w łuszczycy. Należy do nich zwiększona liczba komórek immunologicznych (szczególnie komórek dendrytycznych i limfocytów T) w zmianach łuszczycowych,^{39,40} pojawianie się klonalnych limfocytów T w zmianach chorobowych w miarę upływu czasu,⁴¹ czynnościowa rola limfocytów T i cytokin w ludzkich modelach łuszczycy,⁴² aktywność terapeutyczna leków oddziałujących na układ immunologiczny,^{43,44} odkrycie, że może dojść do wyleczenia łuszczycy u pacjentów po przeszczepieniu szpiku oraz że łuszczyca może być przeniesiona z dawcy na biorcę przeszczepu,^{45,46} a także obserwacje, że najczęstsze trafienia w skanach całego genomu i matrycowego RNA są związane z działaniem układu odpornościowego. Dlatego zmiany łuszczycowe prawdopodobnie powstają w wyniku wzajemnego oddziaływania między komórkami i mediatorami układu immunologicznego – szczególnie odpowiedzi wrodzonej i nabytej – a nabłonkiem skóry i tkanką łączną (ryc. 2 i 3).⁴⁷

ODPORNOŚĆ WRODZONA I ROLA KERATYNOCYTÓW

Odporność wrodzona zapewnia mechanizmy wczesnej odpowiedzi na uszkodzenia organizmu gospodarza przez rozpoznawanie dzięki podstawowym, nieswoistym mechanizmom efektorowym. Dostępne są dowody na zaburzenia odporności wrodzonej w łuszczycy.⁴⁸ Na podstawie obserwacji klinicznych sugerowano istotną rolę w tym typie odporności cytokiny IFN- α jako czynnika wywołującego łuszczycę.⁴⁹ IFN- α jest wytwarzana głównie w plazmocytoidalnych komórkach dendrytycznych, których liczba i aktywność są zwiększone we wczesnych zmianach łuszczycowych. Znaczenie czynnościowe IFN- α i plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych wykazano w ważnych modelach zwierzęcych choroby,⁵⁰ a typ I interferonu odgrywa istotną rolę w zmianach łuszczycowych. Plazmocytoidalne komórki dendrytyczne są aktywowane przez kompleksy peptydu przeciwbakteryjnego, katelicyny LL-37 oraz DNA w mechanizmie zbliżonym do działania receptora toll-like 9 (TLR), co może tłumaczyć sposób, w jaki DNA gospodarza staje się bodźcem prozapalnym, przełamującym tolerancję immunologiczną w łuszczycy.⁵¹

Keratynocyty w łuszczycy są bogatym źródłem peptydów przeciwbakteryjnych, w tym LL-37, β -defenzyny i S100A7 (psoriazyny). Oprócz działania przeciwbakteryjnego, peptydy te mogą również działać chemotaktycznie i kształtować komórkową odpowiedź immunologiczną, angażując takie komórki, jak dendrytyczne i limfocyty T.⁵² Keratynocyty potencjalnie pełnią również dodatkową rolę w odpowiedzi immunologicznej skóry. Są one wrażliwe na cytokiny wytwarzane przez komórki dendrytyczne i limfocyty T, w tym interferony, TNF, interleukinę 17 i rodzinę interleukiny 20. W odpowiedzi wytwarzają cytokiny pozapalne (np. interleukinę 1, interleukinę 6 i TNF- α) oraz chemokiny (np. interleukinę 8 [CXCL8], CXCL10 i CCL20) (ryc. 2). Proces zapalny w łuszczycy kształtuje się w wyniku szerokiej współpracy między efektorami wrodzonego i nabytego układu immunologicznego.

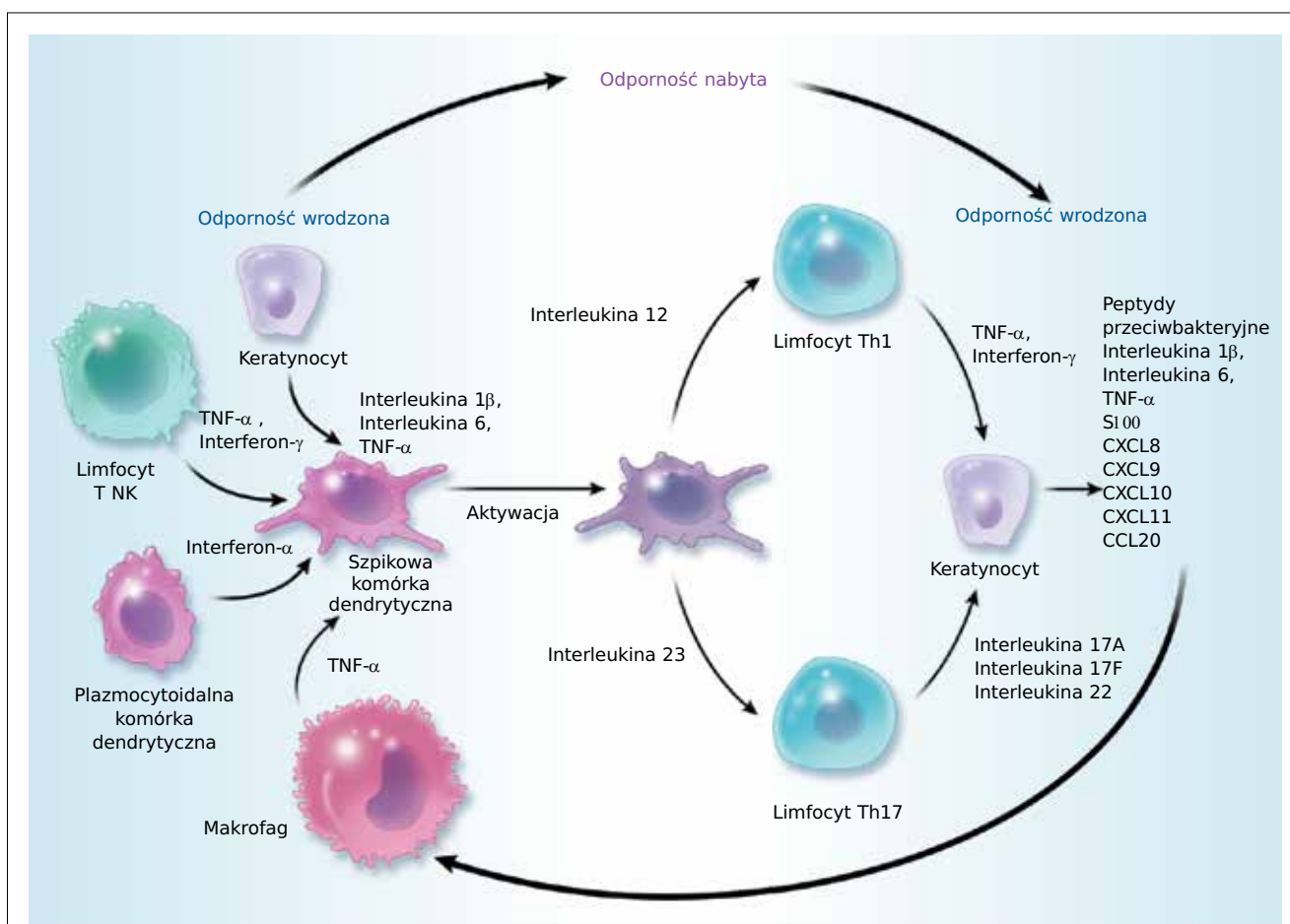
KOMÓRKI DENDRYTYCZNE

Komórki dendrytyczne są głównymi komórkami wartowniczymi układu immunologicznego, wypełniającymi obszar między odpornością wrodzoną a nabytą. W obrębie zmian łuszczycowych szpikowe komórki dendrytyczne skóry występują w zwiększonej liczbie i indukują autoproliferację limfocytów T, jak również wytwarzanie cytokin przez limfocyty T pomocnicze.⁵³ Wykazują również zdolność prozapalną, a wyspecjalizowane podgrupy (tak zwane komórki dendrytyczne TIP) wytwarzają TNF- α i indukowalną syntazę tlenu azotu.⁵⁴ U chorych na łuszczycę celowana immunoterapia oraz psoraleny i ultrafiolet A (PUVA) zmniejszają liczbę komórek dendrytycznych, co potwierdza ważną rolę tych komórek w patogenie choroby.⁵⁵ Funkcjonalna i potencjalnie lecznicza rola plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych jako możliwych celów terapeutycznych została również wykazana w modelach łuszczycy.⁵⁰ Dodatkowo, na podstawie wyników uzyskanych w modelach mysich sugerowano, że pewną rolę odgrywają makrofagi.^{56,57}

Jest coraz więcej dowodów przemawiających za tym, że komórki dendrytyczne, a możliwe, że również makrofagi, są kluczowymi elementami składowymi procesu zapalnego w łuszczycy i potencjalnymi celami leczniczymi w przyszłości.

LIMFOCYTY T

Ważne pytanie dotyczy autoimmunologicznego charakteru łuszczycy i znaczenia autoreaktywnych limfocytów T w procesie chorobowym. Na podstawie dostępnych danych łuszczycy nie można uznać za rzeczywistą chorobę autoimmunologiczną. Prawdopodobnie najtrafniejsze jest umieszczenie jej w grupie chorób związanych z zaburzeniami autoimmunologicznymi charakteryzującymi się przewlekłym stanem zapalnym przy braku znanych czynników infekcyjnych lub antygenów.⁵⁸



Rycina 2. Kluczowe komórki i mediatory w przekazywaniu między odpornością wrodzoną a nabytą w łuszczycy

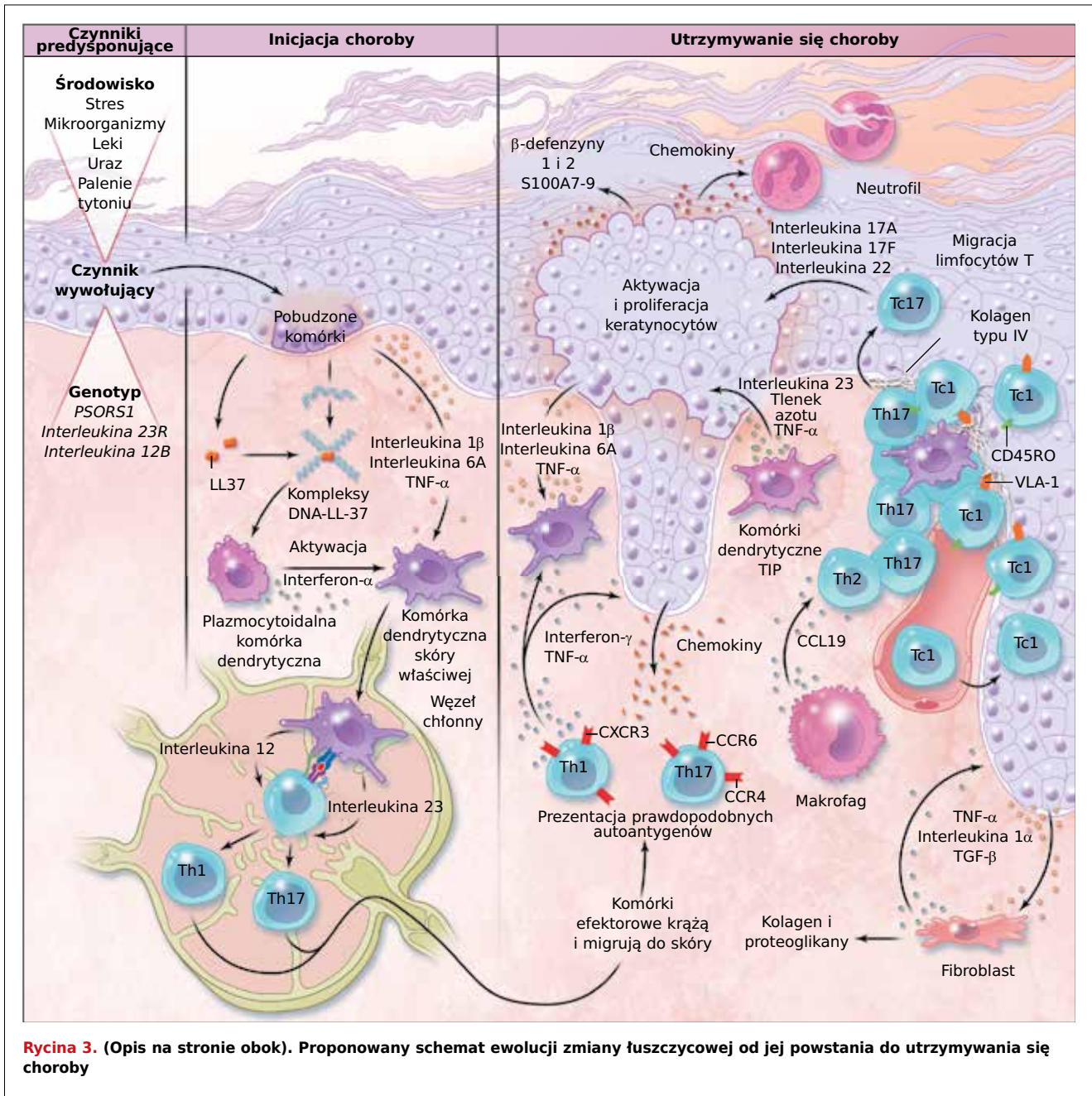
Komórki odporności wrodzonej wytwarzają główne cytokiny (czynnik martwicy nowotworów α [TNF- α], interferon- α , interferon- γ , interleukina-1 β i IL-6), które aktywują szpikowe komórki dendrytyczne. Pobudzone komórki dendrytyczne prezentują antygeny i wydzielają mediatory, takie jak interleukina 12 i interleukina 23, prowadząc do różnicowania limfocytów T pomocniczych typu 17 i 1 (Th17 i Th1). Następnie limfocyty T wydzielają mediatory (np. interleukina 17A, interleukina 17F, interleukina 22), które pobudzają keratynocyty i indukują wytwarzanie peptydów przeciwbakteryjnych (np. LL-37 katelicyna i β -defenzyny), cytokiny prozapalne (TNF- α , interleukina-1 β i interleukina 6), chemokiny (CXCL8 przez CXCL11 i CCL20) oraz białka S100. Te rozpuszczalne mediatory biorą udział w sprzężeniu zwrotnym w cyklu prozapalnym choroby i kształtują naciek zapalny.

Kluczowym zjawiskiem w łuszczycy jest transport limfocytów T ze skóry właściwej do naskórka. Jest on kontrolowany przez interakcję integryny $\alpha_1\beta_1$ (bardzo późny antygen 1 [VLA-1]) na powierzchni limfocytów T z kolagenem IV w błonie podstawnej naskórka zmian łuszczycowych. Zablockowanie tego oddziaływania hamuje rozwój łuszczycy w klinicznie istotnych modelach choroby.⁵⁹ Łuszczycowe limfocyty T wydzielają głównie interferon- γ ⁶⁰ i interleukinę 17.^{61,62} Ostatnio szczególną uwagę skierowano na limfocyty T pomocnicze typu 17 wytwarzające interleukinę 17A. Ten typ komórek specjalizuje się w nadzorze immunologicznym w naskórku i w wydzielaniu interleukiny 22, ważnej cytokiny łączącej efekторы nabytej odporności z zaburzeniami naskórka w łuszczycy. Interleukina 22 indukuje proliferację keraty-

nocytów oraz wytwarzanie peptydów przeciwbakteryjnych i chemokin.⁶³ Rola czynnościowa limfocytów Th17 w łuszczycy jest sugerowana na podstawie zmniejszenia ich liczby podczas skutecznego leczenia przeciw-TNF.⁶⁴

CYTOKINY

Hipoteza sieci cytokin w łuszczycy sugeruje centralną rolę cytokin prozapalnych, w tym TNF- α .⁶⁵ Retrospektywnie, ta teoria została potwierdzona przez kliniczny sukces terapii skierowanej przeciwko TNF w łuszczycy.⁶⁶ Na podstawie analizy sygnatur genowych tej choroby, znaczenie wydają się mieć trzy główne cytokiny: interferony typu I, interferon- γ i TNF- α .³⁵ Zarówno TNF- α , jak i interferon- γ cechują się również właściwościami przeciwzapalnymi,^{67,68} co może częściowo tłumaczyć



Rycina 3. (Opis na stronie obok). Proponowany schemat ewolucji zmiany łuszczycowej od jej powstania do utrzymywania się choroby

niezrozumiałe obserwacje kliniczne, że terapia przeciw-TNF wywołuje łuszcycę u pewnego odsetka pacjentów.⁶⁹ Dodatkowo istotne znaczenie mają pochodząca z komórek dendrytycznych interleukina 23 i produkty limfocytów T pomocniczych, w tym interleukina 17A i interleukina 22.^{70,71} Główne cytokiny w łuszczycy działają za pośrednictwem ograniczonego zestawu szlaków sygnałowych i transkrypcyjnych: kinazy Janus i przekaźniki sygnału oraz aktywatory transkrypcji (JAK-STAT) w przypadku interferonów typu I, interferonu γ , interleukiny 23, interleukiny 12, interleukiny 22 oraz NF- κ B

w przypadku TNF- α . Tak więc, złożone i częściowo nadmierne cytokiny ogrywające w łuszczycy istotną rolę zbiegają się na kluczowych, dobrze znanych, międzykomórkowych punktach kontrolnych, które są częste w wielu przewlekłych stanach zapalnych.

PRZECIWKAWNE MECHANIZMY REGULATORYWNE

W czasie homeostazy tkankowej, prozapalne stany są równoważone przez przeciwstawne mechanizmy regulatorowe. Chociaż w badaniach wykazano, że liczba limfo-

Rycina 3. (strona obok). Proponowany schemat ewolucji zmiany łuszczycowej od jej powstania do utrzymywania się choroby

U podstaw zdarzeń inicjujących chorobę leży wzajemne oddziaływanie między czynnikami środowiskowymi a genetycznymi. Początkowe czynniki wywołujące, takie jak uraz mechaniczny lub produkty bakteryjne rozpoczynają kaskadę zdarzeń, na które składają się tworzenie kompleksów DNA-LL37, aktywacja plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych i wydzielanie interferonu α . Pobudzone szpikowe komórki dendrytyczne migrują do drenujących węzłów chłonnych i powodują różnicowanie dziewiczych limfocytów T do komórek efektorowych, takich jak limfocyty T pomocnicze typu 17 (Th17) lub limfocyty T cytotoksyczne typu 17 (Tc17) oraz limfocyty T pomocnicze typu 1 (Th1) lub limfocyty T cytotoksyczne typu 1 (Tc1). Komórki efektorowe krążą i zwalniają w naczyniach włosowatych skóry w obecności interakcji selektyn i integryn typu receptor-ligand. Komórki odpornościowe wykazujące ekspresję receptorów dla chemokin CCR6, CCR4 i CXCR3 migrują do skóry zgodnie z gradientem chemokin. Kluczowe procesy podczas utrzymywania się choroby to prezentacja przypuszczalnych autoantygenów limfocytom T i uwolnienie interleukiny 23 przez komórki dendrytyczne skóry, wytwarzanie prozapalnych mediatorów, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) i tlenek azotu przez komórki dendrytyczne wytwarzające TNF- α i indukowaną syntazę tlenku azotu oraz wytwarzanie interleukiny 17A, 17F i 22 przez limfocyty Th17 i Tc17 a także interferonu γ i TNF- α przez limfocyty Th1 i Tc1. Te mediatory oddziałują na keratynocyty, prowadząc do aktywacji, proliferacji i wytwarzania peptydów antimikrobowych (np. LL-37 katelicydyny i β -defenzyn), chemokin (np. CXCL1, CXCL9 przez CXCL11 i CCL20) i białek S100 (np. S100A7-9) przez keratynocyty. Komórki dendrytyczne i limfocyty T tworzą okołonaczyniowe skupiska i struktury limfoidalne wokół naczyń krwionośnych w obecności takich chemokin, jak CCL19, wytwarzanej przez makrofagi. Kluczowym punktem kontrolnym jest migracja limfocytów T ze skóry właściwej do naskórka, która jest kontrolowana przez interakcję integryny $\alpha_4\beta_1$ (bardzo późny antygen 1 [VLA-1] na limfocytach T i kolagenu IV na błonie podstawnej. Niekonwencjonalne limfocyty T, w tym limfocyty T NK, mają wkład w proces chorobowy. Koło się zamyka angażując keratynocyty, fibroblasty i komórki śródbłonna, które biorą udział w reorganizacji tkanki przez aktywację komórek śródbłonna oraz proliferację i odkładanie się w macierzy pozakomórkowej. Neutrofile w naskórku są przyciągane przez chemokiny, w tym interleukinę 8 (CXCL8) i CXCL11. CD45RO – region różnicowania 45RO, EGF – naskórkowy czynnik wzrostu, KGF-1/2 czynnik wzrostu keratynocytów typu 1 i 2, TGF- β transformujący czynnik wzrostu β .

cytów T regulatorowych (Treg) nie jest zmieniona w zmienionej łuszczycowo skórze, wydaje się, że występuje upośledzenie ich ogólnej czynności supresyjnej.⁷² U myszy z wyłączonym genem dla CD18 brak limfocytów Treg wiąże się z rozwojem cech łuszczycy.⁷³ Stężenie ważnej cytokiny regulatorowej, interleukiny 10, u chorych na łuszczycę jest zmniejszone. We wczesnych badaniach klinicznych wykazano, że interleukina 10 cechuje się umiarkowaną skutecznością terapeutyczną – tej obserwacji nie potwierdzono jeszcze w większych badaniach kontrolowanych.⁷⁴

Mikrounacznienie w łuszczycy

Na dowody roli komórek śródbłonna w łuszczycy składają się zwiększona ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF),⁷⁵ łuszczycopodobne zmiany zapalne w modelach mysich z transgeniczną nadekspresją VEGF w naskórku, związek łuszczycy z wariantami genowymi VEGF⁷⁶ i skuteczność leków ukierunkowanych na angiogenezę w modelach zwierzęcych.⁷⁷ Przeciwnie do mikrounacznienia normalnej skóry, mikrounacznienie w łuszczycy charakteryzuje się krętymi i nieszczelnymi naczyniami krwionośnymi, które ułatwiają migrację leukocytów do zmienionej zapalnie skóry. VEGF i angiopoetyny to niektóre z czynników, którym przypisuje się odpowiedzialność za zmiany naczyniowe w łuszczycy.

Modele łuszczycy

Z wyjątkiem kilku sporadycznych przypadków opisanych u naczelnych, łuszczycyca występuje jedynie u ludzi. Dlatego dostępne nie-ludzkie modele łuszczycy zwykle dostarczają jedynie przybliżony obraz choroby. W trzech głównych typach modeli zwierzęcych *in vivo* wykorzystuje się zwykle myszy jako gospodarzy i następujące warunki eksperymentalne: spontaniczną mutację, inżynierię genetyczną i przeszczep ksenogeniczny. Spontaniczne mutacje w modelach mysich powodują fenotypy zmian zapalnych i łuszczących się, ale te modele reprezentują jedynie ograniczony zestaw zmian łuszczycowych.⁷⁸

Są 2 szerokie kategorie myszy będących produktem inżynierii genetycznej, które uzyskano wprowadzając element genetyczny (myszy transgeniczne) i te, u których element genetyczny został usunięty (myszy z wyłączonym genem) lub atenuowany (myszy hipomorficzne). W większości przypadków modyfikacje genetyczne skierowane są do naskórka przez swoistych promotorów. Te modele sprawdzają hipotezę, że zwiększona ekspresja danej cytokiny, czynnika wzrostu, cząsteczki adhezyjnej i elementu sygnałowego mają wkład w zapalną chorobę skóry.⁷⁹ Zaletą tych modeli jest, że dany mediator lub ścieżka sygnałowa może być przebadana w sposób izolowany, a zatem może zostać ustalona jej rola w zapaleniu skóry u myszy.

Ostatnio, w nowym ciekawym modelu wywołano łuszczycopodobne zapalenie skóry u myszy, stosując miejscowo agonistę TLR7/8 – imikwimod. Ten model podsumowuje większość znanych krytycznych punktów kontrolnych w patogenezie łuszczycy, włączając aktywację plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych i zależność od limfocytów Th17.⁸⁰ Większość modeli mysich nie oddaje jednak złożoności sieci patogenetycznej w łuszczycy, częściowo ze względu na różnice między skórą ludzi i myszy. Te różnice obejmują rozmiar naskórka międzymieszkowego, grubość naskórka, gęstość



mieszków włosowych, program różnicowania keratynocytów i obecność komórek odpornościowych mysich lub ludzkich.⁸¹

W ramach prób ominięcia tych problemów i rozwoju humanizowanych modeli mysich, obiecującym obszarem badań jest przeszczepienie skóry pacjentów z łuszczycą myszom z immunosupresją. Przeszczepy mogą być uzyskiwane ze skóry chorych na łuszczycę bez objawów (bez zmian skórnych) lub ze zmianami skórnymi. Takie przeszczepienia ksenogeniczne umożliwiają badania nad rozwojem łuszczycy, także w przypadku już istniejącej choroby. Dlatego te modele mogą być wykorzystane do odpowiedzi na istotne pytania w badaniach nad łuszczycą (ryc. 3): jakie zdarzenia inicjują rozwój choroby? Jakie zdarzenia podtrzymują występowanie choroby? Te spostrzeżenia ostatecznie prowadzą do odpowiedzi związanych z zapobieganiem i leczeniem łuszczycy.⁴² Nowe odkrycia oparte na takich modelach włączają konieczność istnienia czynnika wewnętrznego do rozwoju łuszczycy, ważną rolę komórek odpornościowych w tkance, kluczową rolę limfocytów T w naskórku i wkład wczesnych wrodzonych czynników wywołujących.⁸² Modele przeszczepień ksenogenicznych w łuszczycy są również wartościowym narzędziem w rozwoju leków.^{42,83} Są one przydatne w ponownej, dokładniejszej ocenie mechanizmów uznanych leków w łuszczycy i są pomocne w potwierdzaniu przydatności potencjalnych nowych celów dla leków, włączając terapię anti-IFN- α i anti-IL-22, które są obecnie w fazie wczesnych badań klinicznych.

Łuszczycyca jako układowa choroba zapalna

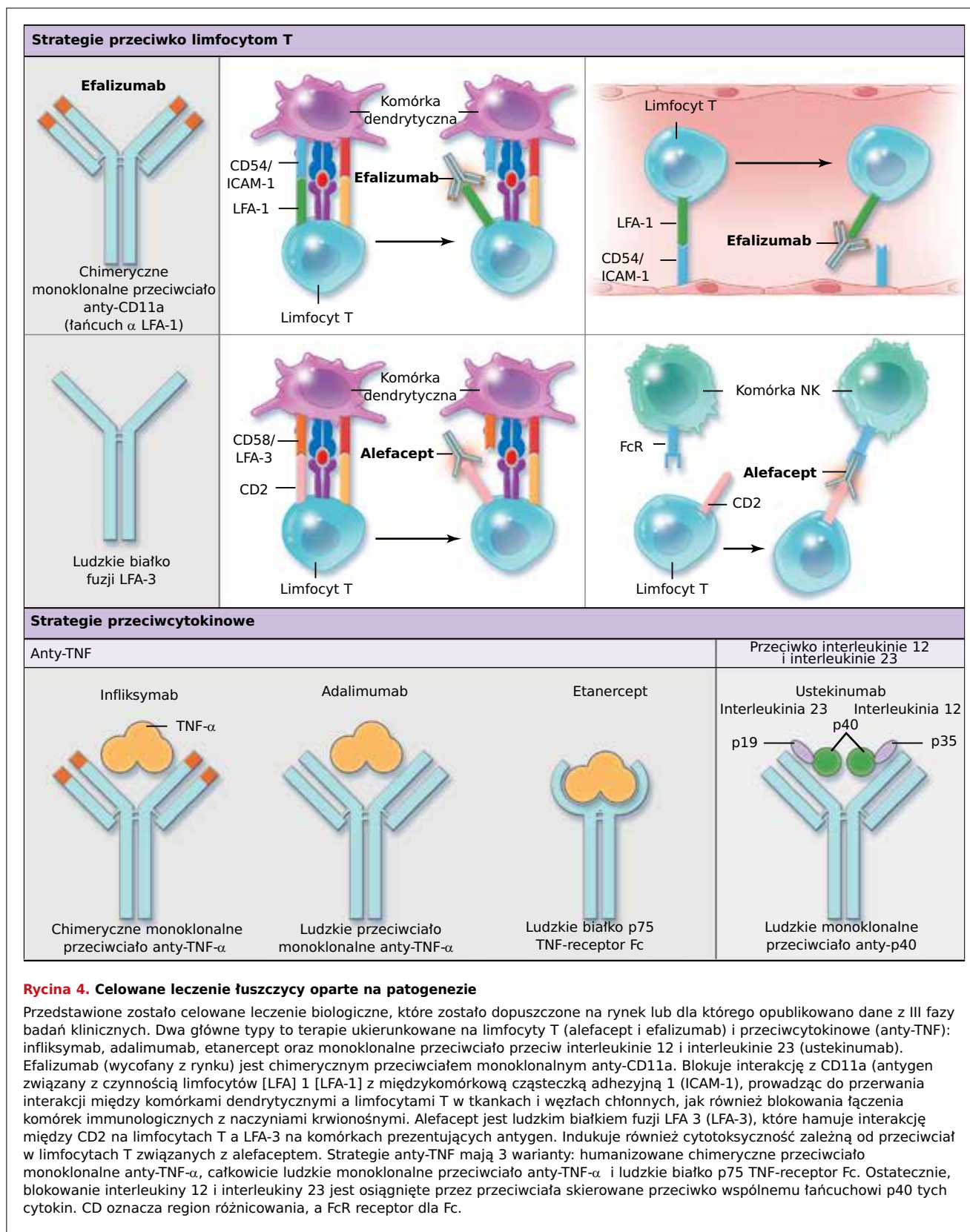
Rośnie świadomość, że łuszczycyca jako choroba jest czymś więcej niż tylko chorobą skóry oraz że powoduje istotne układowe objawy, które są dzielone z innymi przewlekłymi chorobami zapalnymi, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna i cukrzyca. Wspólne cechy to zespół metaboliczny, depresja i nowotwór złośliwy.³ Nie jest jasne, czy nowotwór złośliwy, szczególnie chłoniak i rak skóry, jest związany z chorobą czy z jej leczeniem.⁸⁴ Towarzysząca artropatia, łuszczycowe zapalenie stawów, ma cechy wspólne z łuszczycą, ale jest rozważana jako oddzielna jednostka chorobowa z odmiennym zakresem terapeutycznym.⁸⁵ Ostatnio dostrzeżono istotność związku między łuszczycą a ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, w tym zwapnieniem tętnic wieńcowych.^{86,87} Podczas gdy wydaje się, że nie ma zwiększonego ryzyka u chorych z łagodną łuszczycą, umiarkowana i ciężka choroba wiąże się ze zwiększoną częstością zawału serca i zwiększoną umieralnością, w dużej części w wyniku incydentów sercowo-naczyniowych.⁸⁸ Przybywa dowodów, że w przebiegu łuszczycy pewną rolę odgrywa układowe zapalenie analogicznie do obserwowanego w reumato-

idalnym zapaleniu stawów.⁸⁹ Wykazano obecność krążących czynników wskazujących na zapalenie układowe i aktywację śródbłonna. Jeżeli zostanie to potwierdzone, będzie miało ważne implikacje w przyszłych strategiach prewencji i leczenia.

Podejście do leczenia oparte na patogenezie

Klasyczne metody leczenia układowego łuszczycy nie w pełni wychodzą naprzeciw potrzebom pacjentów.⁹⁰ Do podejścia terapeutycznego włączono leczenie oparte na przeciwciałach i białkach fuzji wybiórczo ukierunkowane na główne mediatory stanu zapalnego.^{81,91,92} Pierwszym lekiem biologicznym opracowanym swoiście do leczenia chorób skóry był alefacept, przeznaczony do terapii łuszczycy.⁹³ Dermatolodzy odeszli od wyboru dostępnego leczenia na zasadzie przypadku na korzyść celowanej interwencji opartej na wielu obserwacjach dotyczących patogenezy łuszczycy. Badania typu „proof of principle” dotyczące terapii opartych na patogenezie w dermatologii stworzyły wiele możliwości rozwoju nowych leków, które obecnie przechodzą fazy badań klinicznych.

Terapie biologiczne łuszczycy są wysoce skuteczne i mogą zostać sklasyfikowane zgodnie z ich mechanizmem działania.⁹⁴ Dwie główne klasy to leki biologiczne skierowane na limfocyty T i czynniki biologiczne skierowane na cytokiny (ryc. 4). Czynniki biologiczne skierowane na limfocyty T, takie jak alefacept i efalizumab (który został wycofany z rynku) potwierdziły koncepcję roli limfocytów T w już istniejącej chorobie. Leczenie przeciwcytokinowe rozwinęło się dzięki postępom w terapii przeciw-TNF w przewlekłych chorobach zapalnych, w tym łuszczycy. Wiele kwestii, w tym długoterminowa skuteczność, nawrót choroby po odstawieniu leku, bezpieczeństwo i koszty, stymuluje poszukiwanie nowych i lepszych terapii. Nowym dodatkiem do leków przeciwcytokinowych są przeciwciała skierowane przeciwko rodzinie heterodimerycznych interleukin IL-12 i IL-23, które mają wspólny łańcuch p40. W randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano skuteczność i krótkoterminowe bezpieczeństwo przeciwciał anti-p40 w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów.⁹⁵⁻⁹⁸ To podejście terapeutyczne jest pojęciowo nowe, odkąd skierowane jest głównie przeciwko wytwarzanym przez komórki dendrytyczne cytokinom, w przeciwieństwie do szeroko celowanych terapii przeciw TNF. Ostatnie terapie biologiczne są ogólnie dobrze tolerowane, a niektóre są skuteczniejsze niż konwencjonalne leczenie układowe.⁹⁹ Długoterminowe bezpieczeństwo leków biologicznych pozostaje nierozwiązanym problemem i satysfakcjonującą odpowiedź uzyskamy tylko przy optymalnym prowadzeniu i inwestowaniu w nadzór



Rycina 4. Celowane leczenie łuszczycy oparte na patogenezie

Przedstawione zostało celowane leczenie biologiczne, które zostało dopuszczone na rynek lub dla którego opublikowano dane z III fazy badań klinicznych. Dwa główne typy to terapie ukierunkowane na limfocyty T (alefacept i efalizumab) i przeciwcytokinowe (anty-TNF): infliksymbab, adalimumab, etanercept oraz monoklonalne przeciwciało przeciw interleukinie 12 i interleukinie 23 (ustekinumab). Efalizumab (wycofany z rynku) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD11a. Blokuje interakcję z CD11a (antygen związany z czynnością limfocytów [LFA] 1 [LFA-1] z międzykomórkową cząsteczką adhezyjną 1 (ICAM-1), prowadząc do przerwania interakcji między komórkami dendrytycznymi a limfocytami T w tkankach i węzłach chłonnych, jak również blokowania łączenia komórek immunologicznych z naczyniami krwionośnymi. Alefacept jest ludzkim białkiem fuzji LFA 3 (LFA-3), które hamuje interakcję między CD2 na limfocytach T a LFA-3 na komórkach prezentujących antygen. Indukuje również cytotoksyczność zależną od przeciwciał w limfocytach T związanych z alefaceptem. Strategie anty-TNF mają 3 warianty: humanizowane chimeryczne przeciwciało monoklonalne anti-TNF- α , całkowicie ludzkie monoklonalne przeciwciało anti-TNF- α i ludzkie białko p75 TNF-receptor Fc. Ostatecznie, blokowanie interleukiny 12 i interleukiny 23 jest osiągnięte przez przeciwciała skierowane przeciwko wspólnemu łańcuchowi p40 tych cytokin. CD oznacza region różnicowania, a FcR receptor dla Fc.



postmarketingowy tych leków, w tym rozwój obszernych rejestrów leków biologicznych.¹⁰⁰

Podsumowanie

Ewolucja zmian łuszczycowych opiera się na złożonym oddziaływaniu między czynnikami środowiskowymi i genetycznymi, które kształtują podstawę dla czynników inicjujących chorobę. Kaskada zdarzeń prowadzi do aktywacji komórek dendrytycznych i powstawania efektorowych limfocytów T, które emigrują i osadzają się w skórze. Wymiana informacji między komórkami naskórka a komórkami odpornościowymi kształtuje i utrzymuje środowisko zapalne. Badania z ostatniej dekady dostarczyły wielu punktów kontrolnych zarządzających tymi procesami i doprowadziły do rozwoju nowych, wysoce skutecznych celowanych terapii. Choć ten postęp jest znaczący, pozostaje wiele niewiadomych, szczególnie w obszarze prewencji choroby i rozwoju leków z odpowiednim długoterminowym profilem korzyści-ryzyka i kosztów. Przyszłe badania będą musiały stawić czoła tym wyzwaniom w celu ustalenia podejścia leczniczego i prewencyjnego, które ostatecznie zaprowadzi do lepszych wyników leczenia pacjentów.

Finansowane z grantów Wellcome Trust Programme (GR078173MA), the National Institutes of Health (R01AR040065), the National Institute for Health Research Comprehensive Biomedical Research Centre Guy's, St. Thomas' Hospital and King's College London i Medical Research Council United Kingdom Programme (G0601387); stypendium Societa Italiana di Dermatologia Medica e Chirurgica e Malattie Sessualmente; i Dunhill Medical Trust.

Dr. Barker zgłasza otrzymanie grantów od firm Schering-Plough i Abbott, honorariów za konsultacje od firm Abbott i Wyeth i za wykłady od Schering-Plough, Janssen-Cilag, Abbott i Wyeth; Dr. Nestle, honorariów za konsultacje od Galderna, Boehringer Ingelheim, Abbott, Janssen-Cilag, Merck Serono, Wyeth i za wykłady od Abbott, Janssen-Cilag, i Wyeth. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Za pomoc przy rycinach dziękujemy Paoli Di Meglio, Antonelli Di Cesare, Niwie Ali, Deepice Kassen, Gayathri Perera i Eduardo Calonje a Brianowi Nickoloffowi, Richardowi Trembath, Francesce Capon i Adrianowi Haydayowi za przydatną wymianę uwag.

From the New England Journal of Medicine 2009; 361: 496-509. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

- Bateman T. Practical 1. synopsis of cutaneous diseases, according to the arrangement of Dr. Willan: exhibiting a concise view of the diagnostic symptoms and the method of treatment. London: Longman, Rees, Orme, Brown, Green, & Longman, 1836.
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26: 314-20.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
- Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:963-71.
- Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:704-8.
- Christensen TE, Callis KP, Papenfuss J, et al. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. *J Invest Dermatol* 2006;126:2397-403.
- Farber EM, Nail ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1-18.
- Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813-20.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa pathways. *Nat Genet* 2009;41:199-204.
- Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997;6:1349-56
- Helms C, Cao L, Krueger JG, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 2003;35:349-56.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273-90.
- Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007;122:201-6.
- Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002; 30:161-6.
- Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD. Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:137-40.
- Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1020-5.
- Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 non-synonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.
- Capon F, Bijlmarkers MJ, Wolf N, et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2008; 17:1938-45.
- Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008;45:114-6.
- Li Y, Liao W, Chang M, et al. Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol* 2009; 129:629-34.
- Hüffmeier U, Steffens M, Burkhardt H, et al. Evidence for susceptibility determinant (s) to psoriasis vulgaris in or near PTPN22 in German patients. *J Med Genet* 2006;43:517-22.
- Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al. Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. *Br J Dermatol* 2008;158:962-8.
- Chang M, Li Y, Yan C, et al. Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun* 2008;9:176-81.
- de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 2009;41:211-5.
- Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q2. *Nat Genet* 2009;41:205-10.
- Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005;5:699-711. [Erratum, *Nat Rev Immunol* 2005;5:826.]
- Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002;118:745-51.
- Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000;9:1533-42. [Erratum, *Hum Mol Genet* 2001;10:301.]



29. Allen MH, Veal C, Faassen A, et al. A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *Lancet* 1999;353:1589-90.
30. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827-51.
31. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-32.
32. 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;124:103-6.
33. Liu Y, Helms C, Liao W, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 2008;4(3): e1000041.
34. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008;40:23-5.
35. Yao Y, Richman L, Morehouse C, et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One* 2008;3(7):e2737. [Erratum, *PLoS ONE* 2009;4(3).]
36. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, et al. Cellular genomic maps help dissect pathology in human skin disease. *J Invest Dermatol* 2008; 128:606-15.
37. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One* 2007;2(7):e610.
38. Braun-Falco O, Burg G. Inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris: a cytochemical study. *Arch Klin Exp Dermatol* 1970;236:297-314. (In German.)
39. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983;275:181-9.
40. Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin* 1994;12:271-82.
41. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995;155:4078-83.
42. Nestle FO, Nickoloff BJ. From classical mouse models of psoriasis to a spontaneous xenograft model featuring use of AGR mice. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005;50:203-12.
43. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:731-2.
44. Prinz J, Braun-Falco O, Meurer M, et al. Chimeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991;338:320-1.
45. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990;300:908.
46. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, Boasson M, Saint Andre JP, Verret JL. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990;126:1523.
47. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-912.
48. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999;104:1161-4.
49. Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991;125:463-5.
50. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202:135-43.
51. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564-9.
52. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:616-24.
53. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94:202-9.
54. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:19057-62.
55. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2075-80.
56. Wang H, Peters T, Kess D, et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:2105-14.
57. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, et al. Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:2094-104.
58. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345: 340-50.
59. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007;13:836-42.
60. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101:701-5.
61. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645-9.
62. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1207-11.
63. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T (H) 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445:648-51.
64. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007;204:3183-94. [Erratum, *J Exp Med* 2008;205:1941.]
65. Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127:871-84.
66. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
67. Liu J, Marino MW, Wong G, et al. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 1998;4:78-83.
68. Kelchtermans H, Billiau A, Matthys P. How interferon-gamma keeps autoimmune diseases in check. *Trends Immunol* 2008;29:479-86.
69. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
70. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:125-30.
71. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, et al. Identification of cellular pathways of „type 1,“ Th17 T cells, and TNF and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008; 180:1913-20.
72. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, 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; 174:164-73.
73. Wang H, Peters T, Sindrilaru A, et al. TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest* 2008;118:2629-39.
74. Asadullah K, Sabat R, Friedrich M, Volk HD, Sterry W. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:185-92.
75. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141-6.
76. Young HS, Summers AM, Read IR, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:453-9.
77. Halin C, Fahrngruber H, Meingassner JG, et al. Inhibition of chronic and acute skin inflammation by treatment with a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Am J Pathol* 2008; 173:265-77.
78. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1292-308.
79. Schön MP. Animal models of psoriasis: a critical appraisal. *Exp Dermatol* 2008;17:703-12.
80. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009;182:5836-45.



81. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
82. Boyman O, Conrad C, Tönel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 2007;28:51-7.
83. Boehncke WH, Schön MP. Animal models of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:596-605.
84. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-201.
85. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855-9.
86. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
87. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156:271-6.
88. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
89. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006;298:309-19.
90. DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:434-44.
91. Granstein RD. New treatments for psoriasis. *N Engl J Med* 2001; 345:284-7.
92. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:1987-90.
93. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345:248-55.
94. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151: Suppl 69:3-17.
95. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74. [Erratum, *Lancet* 2008;371:1838.]
96. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
97. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008;144:200-7.
98. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633-40. [Erratum, *Lancet* 2009;373:1340.]
99. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158:558-66.
100. Gladman DD, Rahman P, Krueger GG, et al. Clinical and genetic registries in psoriatic disease. *J Rheumatol* 2008;35:1458-63.