Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии

Коротаева Т.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проанализированы современные представления о роли ангиогенеза в патогенезе псориаза и псориатического артрита (ПсА). Рассмотрены особенности клеточных и гуморальных реакций, приводящие к развитию пролиферации синовиальной оболочки и разрастанию в ней сосудов при данной патологии. Показано, что в прогрессировании процессов неоваскуляризации участвуют ряд медиаторов ангиогенеза, проангиогенные цитокины, факторы роста, матриксные металлопротеиназы и др. Обращено внимание на роль фактора некроза опухоли α как важнейшей мишени таргетной терапии псориаза и ПсА, рассмотрены лекарственные средства, используемые или разрабатываемые для этой цели, блокирующие некоторые звенья ангиогенеза.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; ангиогенез; иммунологические механизмы; проангиогенные цитокины; факторы роста; фактор некроза опухоли α .

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева Т.В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Современная ревматология. 2014;(2):71–75.

Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets

Korotaeva T.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

Modern concepts of the role of angiogenesis in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) are analyzed. The features of cell-mediated and humoral immune responses resulting in proliferation of synovial membrane and vessel overgrowth in patients with this pathology are discussed. A number of angiogenesis mediators, pro-angiogenic cytokines, growth factors, matrix metalloproteinases, etc. are shown to be involved in progression of neovascularization. The role of tumor necrosis factor α as a key therapeutic target for treatment of psoriasis and PsA is emphasized. Drugs inhibiting some stages of angiogenesis, which are either used in clinical practice or are being developed, are discussed.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; angiogenesis; immunological mechanisms; pro-angiogenic cytokines; growth factors; tumor necrosis factor α .

Contacts: Tat'yana V. Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Reference: Korotaeva TV. Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):71–75. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-71-75>

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в развитии псориаза и псориатического артрита (ПсА) играют роль генетические, иммунологические факторы, а также факторы окружающей среды. В настоящее время активно обсуждается роль ангиогенеза в патогенезе этих заболеваний. Ангиогенез — ответвление новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Получены данные, свидетельствующие о том, что ангиогенез играет важнейшую роль в возникновении и прогрессировании псориаза и ПсА [1, 2].

По современным представлениям, ангиогенез является нормальным физиологическим процессом, который характерен для неонатального роста и практически не наблюдается в сформировавшемся здоровом организме (исключениями являются заживление ран и репродуктивный цикл), однако он сопровождает ряд патологических процессов с избыточным ростом сосудов [1]. Ангиогенез играет роль в патогенезе не только ревматоидного артрита и ПсА, но и атеросклероза, язвенной болезни, диабетической ретинопатии, псориаза, развитии

коллатералей при инфаркте миокарда и опухолеобразовании [1, 2].

Представляем обзор современных данных, отражающих механизм и значение ангиогенеза при псориазе и ПсА.

Гистологически поражения кожи в ранних стадиях псориаза характеризуются дилатацией капилляров и отеком сосочкового слоя дермы, а также наличием периваскулярного лимфоцитарного инфильтрата еще до начала пролиферации эпидермиса. Этот процесс обусловлен активностью клеток Т-хелперов и Т-супрессоров, которые инициируют развитие воспаления в дерме и активируют разнообразные биологически активные проангиогенные факторы. Развитие псориаза и ПсА сопровождается повышением уровня эндотелиального сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) в плазме крови и коже, поврежденной псориазом, при этом кератиноциты вырабатывают ряд индукторов ангиогенеза, таких как VEGF, интерлейкин (ИЛ) 8 или хемокин CXCL8, фактор некроза опухоли (ФНО) α и трансформирующий фактор роста (transforming growth factor α — TGF α). Кроме того, VEGF усиливает хемотаксис нейтрофилов по механизму аутокринной регуляции [3]. Установлено, что рецепторы VEGF (VEGFR1 и VEGFR2 — рецепторы 1-го и 2-го типа) при псориазе экспрессируются в коже в большем количестве, чем в нормальных условиях. Также VEGF может увеличивать экспрессию VEGFR на кератиноцитах. Активация транскрипции VEGF и VEGFR1 обусловлена действием фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia-inducible factor — HIF). При этом экспрессия различных изоформ HIF в коже значительно повышена при псориазе, HIF1 экспрессируется совместно с VEGF на клетках эпидермиса [4].

Показано, что хроническое воспаление в коже, поврежденной псориазом, сопровождается увеличением количества патологически извитых капилляров и экспрессией VEGFR1 и VEGFR2 [5, 6].

В экспериментах с K5.hTGF- β 1-трансгенными мышами продемонстрирована роль ИЛ9, который тесно связан с Th2 и 9. Установлено, что внутрикожное введение ИЛ9 вызывает ангиогенное действие как *in vitro*, так и *in vivo*, повышая экспрессию VEGF и CD31. При этом применение антител к ИЛ9 не только вызывало уменьшение воспаления в дерме, но и задерживало образование псориазической бляшки [7]. В ряде экспериментов продемонстрировано влияние на ангиогенез невирусной генной терапии с участием рекомбинантного дезинтегринового домена метагридина (ADAM15) [8], а также низкомолекулярного пигментного фактора эпителиального происхождения [9], показано уменьшение васкуляризации капилляров кожи и ангиоген-зависимого воспаления. Эти данные позволили сделать вывод, что ангиогенез может быть возможной терапевтической мишенью таргетной терапии псориаза как при системном, так и при локальном использовании.

Известно, что синовиальные Т-лимфоциты функционально активны и при ПсА, и при псориазе. Они могут мигрировать в кожные покровы и энтезисы, способствуя развитию воспаления — энтезита. Предполагается, что Т-лимфоциты, цитокины и другие хемокины, а также матриксные металлопротеиназы (ММП) играют определенную роль в воспалительном процессе, приводящем также к деструкции сустава. Не только Т-, но и В-лимфоциты, формирующие примитивные герминативные центры, обнаруживаются в синовиальной оболочке пораженных суставов. При этом

роль В-лимфоцитов в развитии данных процессов до настоящего времени не выяснена. В синовиальной оболочке суставов при ПсА наблюдается обильный моноклональный или олигоклональный Т-клеточный инфильтрат, содержащий CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, преимущественно Т-лимфоциты памяти, экспрессирующие HLA-DR и CD45RO [10]. Т-лимфоциты, несущие аналогичные рецепторы V β , выявляются как при псориазе, так и при ПсА [11].

Привлечение Т-лимфоцитов в очаг воспаления в синовиальной оболочке осуществляется посредством хемокинов семейства CCL — CCL2, 13, 21 и 22. Показано, что CCL22, продуцируемый макрофагами, экспрессируется в синовиальной оболочке, а также содержится в синовиальной жидкости пораженного сустава при ПсА [12]. CCL22 и его лиганд CCR4 играют важную роль в привлечении специфических кожных Т-лимфоцитов памяти в синовиальную оболочку [13]. Цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами, например ИЛ1 β , 2, 10, интерферон (ИФН) γ и ФНО α , в значительных количествах определяются в синовиальной оболочке [13].

Недавно продемонстрирована роль Th17 в развитии псориаза и ПсА [14]. Известно, что Th17 продуцируют ИЛ17, который вызывает миграцию нейтрофилов и последующее выделение медиаторов воспаления. Th17 также секретируют ИЛ6, 21 и 22, ФНО α и ИФН γ , которые в свою очередь стимулируют секрецию ИЛ23. Последний стимулирует дифференцировку и рост Th17 и выделение ИЛ22. ИЛ20 и 22 активируют продукцию фактора STAT3 кератиноцитами [15].

В целом эти данные свидетельствуют о том, что одним из ключевых механизмов патогенеза псориаза и ПсА является активация воспалительного каскада ИЛ17/ИЛ22, а также ИЛ23. Кератиноциты и дендритные клетки выделяют избыточное количество ИЛ23, а тот активирует signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) и ИЛ22. Это подтверждают экспериментальные данные о том, что внутрикожные инъекции ИЛ23 вызывали у мышей гиперпролиферацию кератиноцитов и другие псориазоподобные реакции, в том числе развитие эритемы и уплотнения, а также соответствующие гистологические изменения — акантоз и паракератоз [16].

Антимикробный пептид кателицидин (LL37), образуя комплекс с собственной ДНК, индуцирует продукцию плазматоидными дендритными клетками ИФН γ , который вовлечен в процесс развития псориазических изменений [1]. Как известно, ИФН γ повышает активность CD8+ Т-лимфоцитов с помощью антиген-презентирующих клеток [17]. В дополнение ИФН γ усиливает воспаление в коже посредством индукции таких хемокинов, как CCL9, 10 и 11, которые привлекают в очаг воспаления Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор CXCR3 [18], в том числе и CD8+ Т-лимфоциты. Плазматоидные дендритные клетки, изолированные от синовиальной жидкости, также экспрессируют CCR3 и 4 [19] — рецепторы для CCL10 и 11, а также CCL12 соответственно. Таким образом, опосредованное хемокинами привлечение плазматоидных дендритных клеток в синовиальную оболочку также может быть важным звеном патогенеза ПсА. Кроме того, показано, что кателицидин является непосредственным стимулятором ангиогенеза [20].

При ПсА, кроме того, повышено содержание тучных клеток в синовиальной оболочке пораженных суставов, выявляется экспрессия фактора стволовых клеток и фактора роста тучных клеток [21]. Известно, что тучные клетки в значительной мере влияют на ангиогенез. Так, у человека дегра-

О Б З О Р Ы

Лекарственные препараты с антиангиогенным механизмом действия

Область применения	Препарат	Механизм действия	Регуляторный статус
Псориаз и/или ПсА	Эфализумаб	Влияет на молекулы адгезии, ингибирует Т-клетки путем связывания лимфоцитарного функционально-ассоциированного антигена 1 (LFA1) с межклеточными молекулами адгезии 1 (ICAM1)	До 2009 г. применялся в США для лечения псориаза, неэффективен при ПсА, в настоящее время не используется в связи с тяжелыми НЯ (инфекции)
	ЭТЦ	Ингибитор ФНО α , влияет на лимфотоксин, снижает уровень VEGF, действует на проангиогенные цитокины ИЛ8, 17, Ang 1 и 2, Tie2; влияет на синовиоциты, уменьшает инфильтрацию синови CD68+, CD163+ макрофагами, снижает уровень MMP3 и 9	Зарегистрирован в РФ для лечения ПсА и псориаза
	АДА	Ингибитор ФНО α , снижает уровень VEGF, влияет на проангиогенные цитокины ИЛ8, 17, Ang 1 и 2, Tie2; действует на синовиоциты, уменьшает инфильтрацию синови CD8+, CD3+ макрофагами, снижает экспрессию MMP13	То же
	ИНФ	Ингибитор ФНО α , снижает уровень VEGF, ангиопоэтина 1 и 2, экспрессию Tie2, MMP3, уменьшает неоваскуляризацию в псориатической бляшке, активацию эндотелиальных клеток	« »
	ГЛМ	Ингибитор ФНО α , имеет сходный с другими ингибиторами ФНО α антиангиогенный механизм действия	« »
	МТ	Влияет на Т-лимфоциты, макрофаги, уменьшает инфильтрацию в подлежащем слое синови CD3, 4, 68 и 8, оказывает антиангиогенное действие	« »
	ЦСА	Ингибирует транскрипционный ядерный фактор NF-kB, обладает антиангиогенными свойствами, ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток	« »
Таргетные препараты при псориазе (топическое/или системное применение)	Анти-ИЛ8	Ингибитор ИЛ8, ингибирует неоваскуляризацию капилляров <i>in vitro</i>	Не выявлено эффекта во фазе IIb клинических испытаний
	Неовастат	Ингибирует пролиферацию эндотелиоцитов и активность MMP	I–II фаза клинических испытаний у больных с онкологическими заболеваниями, показано положительное влияние на псориаз (системное применение)
	Сунитиниб	Ингибитор киназ, действует на VEGFR2, факторы роста тромбоцитов и фибробластов	Имеются только отдельные сообщения об эффективности топического применения у больных псориазом
	Пазопаниб	Ингибитор киназ, влияет на VEGFR1, 2 и 3, факторы роста тромбоцитов и фибробластов	I, II–III фазы клинических испытаний при бляшечном псориазе (системное или топическое применение)

Примечание. НЯ — нежелательные явления. РФ — Российская Федерация.

нуляция тучных клеток в дерме вызывает экспрессию Е-селектина на клетках эндотелия сосудов, при этом ФНО α , продуцируемый тучными клетками, вызывает раннюю экспрессию Е-селектина [22]. Экспрессия Е-селектина происходит преимущественно в кровеносных сосудах синовиальной оболочки, что позволяет предположить наличие постоянной активации эндотелия сосудов синови при ПсА. Медиаторы, вырабатываемые тучными клетками, также участвуют в гиперплазии синовиальной оболочки и процессе ангиогенеза.

В настоящее время признано, что в основе развития синовиальной пролиферации лежит активация процессов ангиогенеза. При этом медиаторы ангиогенеза, секретируемые клетками синовиальной оболочки, тоже вовлечены в процесс неоваскуляризации. Так, морфологические изменения сосудов, например патологическая извитость и удлинение, обнаруживаются при микроскопическом исследова-

нии кровеносных сосудов синовиальной оболочки пораженных суставов при ПсА [23]. Признаки активного ангиогенеза выявляются в синови в ранних стадиях заболевания, при этом отмечается экспрессия проангиогенных цитокинов, таких как VEGF, TGF β , и ангиопоэтинов [2]. Содержание VEGF в синовиальной оболочке регулируется ФНО α и ИЛ1, секретируемыми синовиоцитами, а также клетками в составе воспалительного инфильтрата. Экспрессия VEGF и его рецепторов (VEGFR1/Flt1 и VEGFR2/KDR) обнаруживается в синовиальной оболочке при ПсА. Определенную роль в этом процессе играет проангиогенный цитокин ФНО α , содержание которого повышается в поврежденной псориазом коже, синови и сыворотке крови больных ПсА [24].

Особо следует остановиться на роли ФНО α в развитии рассматриваемых процессов. Известно, что терапия, направ-

вленная на блокирование (ингибирование) ФНО α , снижает уровень VEGF в сыворотке крови и коже пациентов с ПсА и псориазом [25, 26].

В настоящее время в Российской Федерации среди генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения псориаза и ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО α — инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭЦ) и голимумаб (ГЛМ, зарегистрирован только для лечения ПсА) [27], а также устекинумаб (УСТ), представляющий собой моноклональные антитела к ИЛ 12/23. УСТ зарегистрирован в нашей стране для лечения как псориаза средней или тяжелой степени, так и активного ПсА с предшествующей неэффективностью небиологических (традиционных) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с локальным введением глюкокортикоидов. Клиническая эффективность УСТ в лечении тяжелого псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований [28], однако его прямое или опосредованное воздействие на иммунологические маркеры ангиогенеза не изучалось. По данным метаанализов, ингибиторы ФНО α высокоэффективны в отношении таких проявлений заболевания, как артрит, дактилит, энтезит, псориаз, улучшают функциональные индексы качества жизни, задерживают рентгенологическое прогрессирование эрозий суставов, не различаются как по клинической эффективности, так и по переносимости. В настоящее время интенсивно ведутся научные изыскания, клинические исследования и регистрация новых лекарственных средств для лечения ПсА, как из группы ингибиторов ФНО α , так и новых биологических препаратов с иными иммунологическими механизмами действия: апремиласт, тофацитиниб; ингибиторов ИЛ17 — секукинумаб и иксекизумаб [29]. Кроме ГИБП, отмечено прямое влияние на процессы неангиогенеза при псориазе и ПсА препаратов другой группы — БПВП, в частности метотрексата (МТ) и циклоспорина А (ЦСА). Так, показано, что МТ как антипролиферативный препарат, через Th2 ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и ангиогенез *in vivo* однако, механизмы этого уточняются. ЦС ингибирует активацию Т-клеток и экспрессию провоспалительных цитокинов, оказывает супрессирующее действие на эндотелиальные клетки *in vitro*, а *in vivo* снижает неоваскуляризацию. Эти препараты длительно и успешно применяются в клинической практике для лечения псориаза и ПсА. При псориазе разрабатываются и то-

пические средства с антиангиогенным действием. В таблице приведены некоторые лекарственные средства, уже используемые в клинической практике для лечения псориаза и ПсА, а также перспективные препараты, находящиеся в стадии разработки, представлены механизмы их действия на различные этапы ангиогенеза [30].

Заключение. Таким образом, специфические изменения сосудов и развитие ангиогенеза при псориазе и ПсА, приводящее к возникновению незрелых сосудов в коже и суставах, обусловлены значительной экспрессией ангиогенных факторов. Вследствие ангиогенеза в дальнейшем увеличиваются синовиальная инфильтрация и гиперплазия, синтез цитокинов и факторов роста, в частности VEGF. Таким образом, возникает порочный круг: рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами, экспрессию которых контролирует супрессорный белок p53. Предполагается, что опухолевый супрессор p53 подавляет транскрипцию гена *VEGF*. Если в физиологических условиях ангиогенез является регулируемым и склонным к ограничению процессом, то при псориазе наблюдается дисбаланс между стимуляторами и ингибиторами неоваскуляризации.

Процесс неангиогенеза (образование новых сосудов) при псориазе и ПсА в последнее время привлекает все большее внимание исследователей. Полагают, что при ПсА этот механизм запускается довольно рано, на стадии «преартрита», и регулируется рядом проангиогенных цитокинов, сосудистыми факторами роста, ММП [2]. Полученные к настоящему времени сведения позволяют рассматривать ангиогенез в качестве одного из важнейших механизмов патогенеза ПсА и псориаза, а также глубже понять механизмы действия препаратов, особенно таргетных, применяемых для лечения этих заболеваний. Несомненно, наиболее эффективными сейчас являются ингибиторы ФНО α , обладающие универсальным механизмом действия, но в то же время демонстрируют эффективность и некоторые БПВП, в частности МТ и ЦСА.

Пока блокада ангиогенеза как главной мишени — во многом гипотетическое направление терапии ПсА и псориаза, однако, возможно, в ближайшие годы оно получит развитие, поскольку имеются все теоретические предпосылки для активного изучения и внедрения в клиническую практику патогенетически обоснованных инновационных направлений лечения этих серьезных заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Nestle F, Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon α . *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):14–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23923.x>.
2. Fearon U, Griposios K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(2):260–8.
3. Ancelin M, Chollet-Martin S, Hervre M, et al. Vascular endothelial growth factor VEGF189 induces human neutrophil chemotaxis in extravascular tissue via an autocrine amplification mechanism. *Lab Invest*. 2004;84(4):502–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700053>.
4. Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger A, et al. Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2007;127(10):2445–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700874>.
5. Detmar M, Brown L, Schon B, et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*. 1998;111(1):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00262.x>.
6. Voskas D, Jones N, Van Slyke P, et al. A cyclosporine-sensitive psoriasis-like disease produced in Tie2 transgenic mice. *Am J Pathol*. 2005;166(3):843–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62305-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62305-X).
7. Singh T, Schon B, Wallbrecht K, et al. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PLOS One*. 2013;8(1):e51752. DOI: 10.1371/journal.pone.0051752. Epub 2013 Jan 15.
8. Zibert J, Wallbrecht K, Schon M, et al. Halting angiogenesis by non-viral somatic gene therapy alleviates psoriasis and murine psoriasisform skin lesions. *J Clin Invest*. 2011;121(1):410–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI41295>.
9. Abe R, Yamagishi S, Fujita Y, et al. Topical application of anti-angiogenic peptides based

- on pigment epithelium-derived factor can improve psoriasis. *J Dermatol Scien*. 2010;57(3):183–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.12.010>.
10. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. *J Dermatol*. 2005;32(2):84–90.
11. Borgato L, Puccetti A, Beri R. The T cell receptor repertoire in psoriatic synovitis is restricted and T lymphocytes expressing the same TCR are present in joint and skin lesions. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1914–9.
12. Flytlie H, Hvid M, Lindgreen E, et al. Expression of MDC/ CCL22 and its receptor CCR4 in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Cytok*. 2010;49(1):24–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2009.10.005>.
13. Van Kuijk A, Reinders-Blankert P, Smeets T, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1551–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.050963>.
14. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle F. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
15. Wolk K, Haugen H, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- α are not. *J Molec Med*. 2009;87(5):523–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-009-0457-0>.
16. Hedrick M., Lonsdorf A., Shirakawa A, et al. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(8):2317–29. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI137378>.
17. Curtsinger J, Valenzuela J, Agarwal P, et al. Cutting edge: type I IFNs provide a third signal to CD8 T cells to stimulate clonal expansion and differentiation. *J Immunol*. 2005;174(8):4465–69.
18. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*. 2003;111(11):1665–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117545>.
19. Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2004;173(4):2815–24.
20. Wenzel J, Worenk E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol*. 2005;205(4):435–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1721>.
21. Yamamoto T, Matsuchi M, Watanabe K, et al. Mast cells in the synovium of patients with psoriasis arthropathy. *Dermatol*. 1997;195(1):73–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000245694>.
22. Walsh L, Trinchieri G, Waldorf H, et al. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor α , which induces endothelial leukocyte adhesion 6 ISRN Dermatology molecule 1. *Proc Nat Acad Scien USA*. 1991;88(10):4220–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.10.4220>.
23. Reece R, Canete J, Parsons W, et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1481–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7%3C1481::AID-ANR23%3E3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7%3C1481::AID-ANR23%3E3.0.CO;2-E).
24. Veale D, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:26–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031740>.
25. Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):531–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06648.x>.
26. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto E, et al. Effective therapy with anti-TNF- α in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann NY Acad Scien*. 2007;1110:578–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1423.062>.
27. Ritchlin C, Kavanaugh A, Gladman D, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094946>. Epub 2008 Oct 24.
28. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(10):2385–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.515804>.
29. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22(1):56–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.01216.x>.
30. Heidenreich R, Rocken M., Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Path*. 2009;90(3):232–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00669.x>.