

# Białka ostrej fazy u chorych na łuszczycę

## Acute phase proteins in patients with psoriasis

KAROLINA OLEK-HRAB<sup>1</sup>, IZABELA KORCZOWSKA<sup>2</sup>, RYSZARD ŻABA<sup>1</sup>, JAN K. ŁĄCKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Kliniki prof. zw. dr hab. Wojciech Silny;

<sup>2</sup>Klinika Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Kliniki prof. dr hab. Jan K. Łącki

### Abstract

*Psoriasis is a chronic inflammatory cutaneous disease with a population prevalence of 2%-3% in North America and most European countries. One of the forms is psoriatic arthritis which affects up to 10% of patients with skin psoriasis. The pathogenetic connection between psoriasis and arthritis is not clear. In both disorders there is an increased concentration of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and acute phase proteins. The aim of the study was to investigate relations between concentration and glycosylation pattern of serum acute phase proteins, and clinical appearance in psoriasis and psoriatic arthritis patients. We investigated a group of 49 patients (16 women, 33 men) with mean age of 41 years with psoriasis and psoriatic arthritis. In all patients Psoriasis Area Severity Index (PASI) was assessed. Serum levels of C-reactive protein (CRP), AGP, ACT, transferrin, and C3 and C4 complement components were measured using affinity electrophoresis, whereas glycosylation of  $\alpha_1$ -acid glycoprotein (AGP) and alpha-chymotrypsin (ACT) was measured using affinity electrophoresis with concanavalin A (con-A); the results were expressed as reactivity coefficients (AGP-RC, ACT-RC). Serum levels of TNF- $\alpha$  were estimated using ELISA. Our data show a good correlation between some of the acute phase protein response and skin involvement.*

**Key words:** psoriasis, acute phase proteins, tumor necrosis factor

### Streszczenie

*Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną dermatozą występującą u ok. 2–3% populacji większości krajów europejskich oraz Północnej Ameryki. Jedną z jej postaci jest łuszczycza stawowa, występująca u ok. 10% pacjentów ze skórnymi zmianami łuszczycowymi. Patogeneza współwystępowania zmian nie jest do końca jasna. W obu jednostkach obserwuje się wzrost stężenia cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) i białek ostrej fazy. Celem pracy było określenie zależności pomiędzy stężeniem i glikozylacją białek ostrej fazy a objawami klinicznymi u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto grupę 49 chorych (16 kobiet i 33 mężczyzn), średnia wieku 41 lat. U wszystkich pacjentów oceniano wskaźnik zajęcia skóry (PASI). Stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AGP, ACT, transferyny i C3, C4 składowych dopełniacza były oceniane przy pomocy elektroforezy, a glikozylacja  $\alpha_1$ -glikoproteiny (AGP) i alfa-chymotrypsyny (ACT) była określana przy użyciu elektroforezy z concanawaliną A (con-A) i przedstawiona jako współczynnik oddziaływania (AGP-RC, ACT-RC). Poziom TNF- $\alpha$  był oceniany za pomocą ELISA. Nasze wyniki ukazują istotne korelacje między stężeniem niektórych białek ostrej fazy a aktywnością procesu chorobowego i wskaźnikiem PASI.*

**Słowa kluczowe:** łuszczycza, białka ostrej fazy, czynnik martwicy nowotworu alfa.

(PDia 2004; XXI, 1: 47–51)

### Wstęp

Łuszczycza jest przewlekłą, zapalną dermatozą, występującą u ok. 2–3% populacji europejskiej i białych mieszkańców Stanów Zjednoczonych. Etiologia nie jest jasna – wiadomo, że łuszczycza wywołuje hiperproliferyzację i różnicowanie keratynocytów, naczyniotworzenie skórne, ale również migrację limfocytów T, neutrofilów i mastocytów. Zmiany tkankowe widoczne w łuszczycy zwykłej prawdopodobnie wywołane są nadmierną produkcją prozapal-

nych cytokin, takich jak czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 i IL-12 [1]. Z drugiej strony produkcja cytokin przeciwzapalnych, jak IL-10 i antagonistów receptora dla IL-1 (IL-1Ra) jest zmniejszona, a stopień ich niedoboru jest proporcjonalny do wzrostu produkcji czynników prozapalnych [2]. Niewłaściwe stężenie cytokin jest obserwowane nie tylko w zajętej skórze, ale również w skórze niezmienionej, w surowicy, komórkach jednojądrzastych izolowanych z krwi obwodowej oraz maziówki zajętych stawów [3, 4].

Adres do korespondencji: lek. med. Karolina Olek-Hrab, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Czynniki genetyczne odgrywają bardzo istotną rolę. Wyniki badań prowadzonych wśród bliźniaków jednojajowych, jak również u osób niespokrewnionych, wskazują związek z układem HLA. Zostało dowiedzione, że obserwowane podtypy łuszczycy mogą mieć różne podłoże genetyczne. Chorzy ze zmianami pojawiającymi się w młodym wieku, poniżej 40. roku życia, są najczęściej nosicielami HLA Cw 6, B57 i DR7, często obserwuje się u nich dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy. U pacjentów powyżej 40. roku życia często związek pojawienia się zmian na skórze występuje bez skojarzenia z uchwytą przyczyną, a związek z układem HLA jest słaby. Badania te prowadzone w latach 70. XX w. stały się jednym z kryteriów wprowadzonego przez Henelera i Christophersa podziału łuszczycy na typ I i II [5].

Jedną z postaci łuszczycy jest łuszczycowe zapalenie stawów, które zaliczane jest także do przewlekłych chorób zapalnych z grupy *seronegatywnych spondyloarthropatii*. Chociaż 25% chorych z łuszczycą zwykłą cierpi na bóle stawowe, to tylko u ok. 1–4% przypadków pojawiają się ciężkie zapalenia oraz deformacje stawów. Zajęte są najczęściej stawy pojedyncze i małe, jak np. międzypaliczkowe dalsze (DIP), ale proces chorobowy może toczyć się również w obrębie dużych stawów, np. stawu kolanowego. Często obserwuje się obecność niesymetrycznych zmian w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych i stawach kręgosłupa. Zmiany pojawiają się najczęściej między 30.–40. rokiem życia, częściej u mężczyzn i łączą się z obecnością antygenu HLA B27. Czynnikiem reumatoidalny we krwi jest nieobecny. U ok. 15–20% chorych możemy również obserwować postać *arthritis psoriatica sine psoriasis*.

Jedną z odpowiedzi organizmu na stan zapalny jest produkcja białek ostrej fazy. Większość tych białek syntetyzowana jest w wątrobie, ale powstają również w komórkach śródbłonna, fibroblastach i adipocytach. Białko C-reaktywne oraz składniki dopełniacza (C3) uczestniczą w zabijaniu organizmów żywych, natomiast  $\alpha_1$ -antytrypsyna,  $\alpha_1$ -antychymotrypsyna i  $\alpha_1$ -antyplazmina zapobiegają uszkodzeniu tkanek przez proteazy uwalniane w miejscu toczącego się procesu zapalnego. Stymulatorami do ich wytwarzania są: IL-6, czynnik hamujący białaczkę (*leukemia inhibitory factor* – LIF), onkostatyna M (OSM), rzęskowy czynnik neurotrofowy (*ciliary neurotrophic factor* – CNTF), IL-11, IL-1 i TNF- $\alpha$ .

TNF-alfa produkowany jest głównie przez monocyty i makrofagi, ale także przez limfocyty, granulocyty i astrocyty [7–9], a gen dla TNF- $\alpha$  jest zlokalizowany na 6. chromosomie w obrębie MHC klasy III [6]. Gwałtowny wzrost wydzielania dużych ilości TNF może prowadzić do wystąpienia wstrząsu, ostrej niewydolności oddechowej, zespołu przeziąkania włósniczkowego DIC, wzrostu wydzielania hormonów katabolicznych, czy podwyższonej temperatury. Przewlekłe wydzielanie nie-

dużych ilości TNF prowadzi do hepatosplenomegalii, insulinooporności, spadku masy ciała, jadłowstrętu, zwiększonego katabolizmu białek i lipidów oraz zmian zapalnych w ścianie wewnętrznej tętnic.

Ze względu na niewątpliwą rolę TNF-alfa w patogenezie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, celem podjętych przez nas badań było ustalenie zależności między klinicznymi objawami łuszczycy a stężeniem TNF-alfa i wybranych białek ostrej fazy w surowicy badanych chorych.

## Materiał i metodyka

Pacjenci z łuszczycą (n=49) z Katedry i Kliniki Dermatologii oraz Oddziału Dermatologii Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu zostali zaproszeni do grupy badanej. Wszyscy pacjenci mieli postawione pewne rozpoznanie łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów. W grupie badanej na łuszczycę zwykłą chorowało 8 kobiet, co stanowi 16,3% i 31 mężczyzn, co stanowi 63,3%. Natomiast z łuszczycą stawową było 7 kobiet (14,3%) i 3 mężczyzn (6,1%). Ogółem kobiety stanowiły 31,6%, a mężczyźni 69,4%. Oceniano czas trwania choroby, który wynosił wśród kobiet średnio 16,6 $\pm$ 7,0 lat, a u mężczyzn średnio 13,2 $\pm$ 4,5 lat. Wiek kobiet kształtował się między 26.–69. rokiem życia, a mężczyzn między 19.–74. rokiem życia.

U wszystkich chorych wykonano podstawowe badania laboratoryjne, a stan kliniczny nasilenia łuszczycy skóry oceniano za pomocą wskaźnika nasilenia łuszczycy *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), który wahał się wśród badanych mężczyzn między wartościami minimalną 5,3 a maksymalną 30,2. U kobiet wartości te wynosiły odpowiednio: minimalna 4,9 i maksymalnie 32. Chorzy, u których stwierdzono obecność potencjalnych ognisk zapalnych zostali wykluczeni z badania.

Ocenie poddano również powiązanie dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku łuszczycy z płcią badanych chorych i uzyskano następujące dane: 7 kobiet, co stanowi 14% ogólnej liczby badanych i 9 mężczyzn stanowiących 18% podawało, że w najbliższej rodzinie występowała łuszczycyca. Największą grupę, liczącą 27 osób, stanowili pacjenci z ujemnym wywiadem rodzinnym.

Odpowiedź ostrej fazy oceniono badając w surowicy stężenie TNF- $\alpha$  metodą ELISA (R&D System), oraz stężenia następujących białek: białka C-reaktywne (CRP),  $\alpha_1$ -kwaśna glikoproteina (AGP),  $\alpha_1$ -antychymotrypsyny (ACT), transferyny (Tr) i C3, C4 składowych dopełniacza metodą immunoelektroforezy rakietkowej. Glikozylację kwaśnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny (AGR-RC) i  $\alpha$ -antychymotrypsyny (ACT-RC) oznaczono metodą

elektroforezy powinowactwa z użyciem Konkanavaliny A jako ligandu.

W analizie statystycznej posłużono się testem Fishera do oznaczenia zależności między zmiennymi oraz testem ANOVA do porównania zmienności w grupach.

**Wyniki**

Wyniki stężenia białek ostrej fazy w grupie chorych z łuszczycą zwykłą oraz z postacią stawową zawarte zostały w tab. 1. W naszych badaniach oceniano korelację między białkami ostrej fazy, cytokinami a różnymi zmiennymi, jak: wiek, płeć, wywiad rodzinny, zajęcie stawów, PASI. Badano zależność między łuszczycą stawową a białkami ostrej fazy i uzyskano zależność liniową między zajęciem stawów a CRP ( $r=-2,16$ ;  $p=0,03$ ), zajęciem stawów a AGP ( $r=-2,49$ ;  $p=0,02$ ), zajęciem stawów a ACT ( $r=-2,36$ ;  $p=0,02$ ). Ocena TNF w zależności od typu klinicznego łuszczycy ukazała podobne średnie wartości w obu grupach badanych ( $1,46\pm 0,26$ ;  $1,45\pm 0,46$ ).

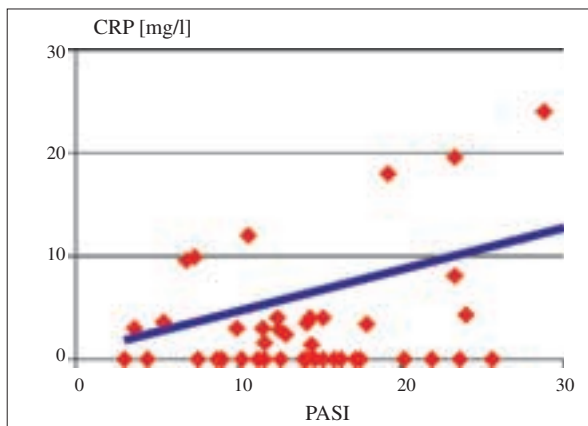
Obserwowano znaczącą zależność między PASI a stężeniem transferyny ( $r=0,29$ ;  $p=0,05$ ), białkiem

C-reaktywnym oraz AGP i AGP-RC. Ocena wskaźnika PASI w stosunku do innych białek ostrej fazy nie wykazała istotnych zależności. Oceniano również zależność między wskaźnikiem PASI a stężeniem TNF-alfa oraz wykazano zależność między TNF a AGP ( $r=0,45$ ;  $p=0,03$ ) – ryc. 1.–4.

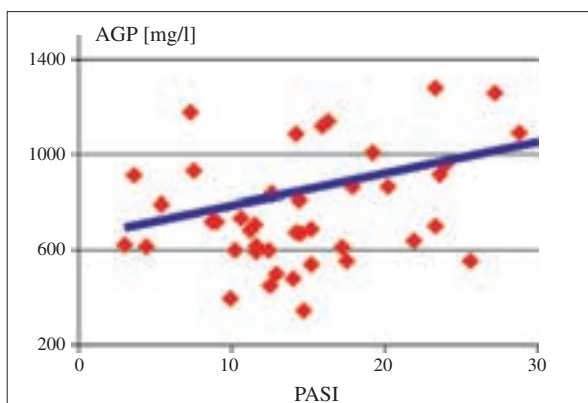
**Omówienie**

Łuszczycą może występować w różnych postaciach klinicznych. Najczęściej obserwuje się postać zwykłą, występującą u ok. 85% chorych. Do innych typów łuszczycy zalicza się: łuszczycę stawową (5–10% chorych), krostkową (5% chorych), odwróconą (1% chorych) oraz erytrodermię łuszczycową. *Psoriasis pustulosa* może występować w formie uogólnionej – typ Zumbusch, gdzie zajęta jest cała powierzchnia ciała, stanowi podobnie jak stan erytrodermii, potencjalne zagrożenie życia oraz w formie miejscowej – typ Barber (*Psoriasis pustulosa palmo-plantaris*) lub typ Halopeau (*Akrodermatosis suppurativa*).

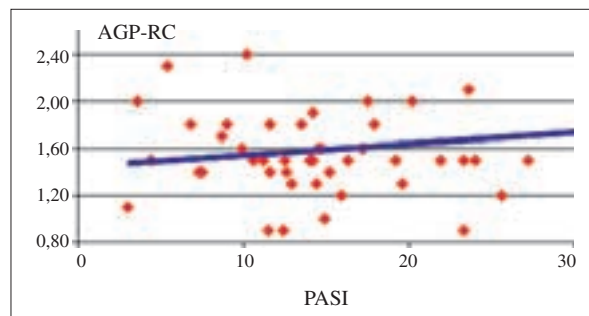
Łuszczycę stawową należy różnicować z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszytniającym zapale-



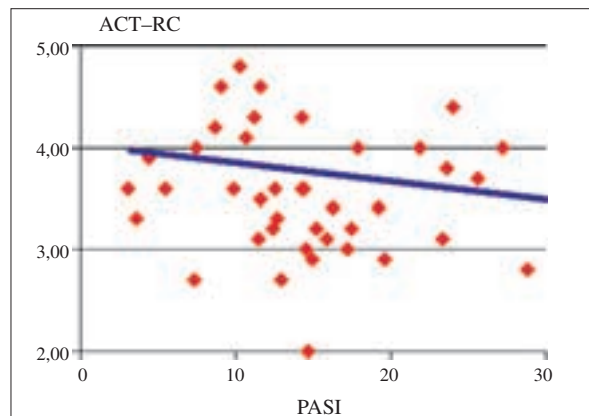
Ryc. 1.



Ryc. 2.



Ryc. 3.



Ryc. 4.

Ryc. 1.–4. Korelacje między wskaźnikiem PASI a poziomami niektórych białek ostrej fazy

**Tab. 1. Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB), stężenie CRP, AGP, ACT, C3, C4, współczynnik reaktywności AGP-RC oraz ACT-RC oraz aktywność TNF-alfa w surowicy chorych na łuszczycę zwykłą oraz łuszczycę stawową**

	Chorzy z łuszczycą zwykłą	Chorzy z łuszczycą stawową
<b>OB</b>	12±3 (2–38)	22±19 (4–84)
<b>CRP (mg/l)</b>	4±3 (0–38)	13±16 (0–68)
<b>AGP (mg/l)</b>	834±94 (396–1650)	1 118±290 (702–1 728)
<b>AGP-RC</b>	1,58±0,13 (0,8–2,9)	1,43±0,28 (0,90–2,10)
<b>ACT (mg/l)</b>	369±35 (208–702)	561±362 (221–1 785)
<b>ACT-RC</b>	4,03±0,38 (2,00–5,00)	3,70±1,27 (1,90–7,00)
<b>Tr (mg/l)</b>	2 464±215 (1 000–3 978)	2 623±786 (1 590–4 369)
<b>C3 (mg/l)</b>	1211±90 (809–2003)	1 262±201 (1 015–1 895)
<b>C4 (mg/l)</b>	224±15 (117–317)	245±32 (206 – 331)
<b>TNF-α (IU/ml)</b>	1,46±0,27 (0,9–2,7)	1,45±0,46 (1,0–2,2)

niem stawów kręgosłupa. Zajęciu, często asymetrycznemu, ulegają głównie stawy drobne, ale obserwuje się również występowanie zmian w obrębie stawów krzyżowobiodrowych i stawów kręgosłupa. Współwystępować mogą zaostrzenia i remisje objawów stawowych i skórnych, ale choroba może przejść w formę przewlekłą i prowadzić do kalectwa. Guzki reumatoidalne są nieobecne, a zmiany radiologiczne obejmują zajęcie dystalnych stawów międzypaliczkowych, resorpcję końcowych paliczków, niekształcające zapalenie stawów oraz rozległe zniszczenie i przemieszczenie dużych i małych stawów.

TNF-α odgrywa niewątpliwie dużą rolę w patogenezie łuszczycy. Na komórkach istnieją 2 typy receptorów dla TNF: TNF-R1 o masie cząsteczkowej 55 kDa i TNF-R2 o masie cząsteczkowej 75 kDa. Występują na prawie każdej komórce jądrzastej, a niektóre, np. limfocyty, fibroblasty i komórki śródbłonna, posiadają oba receptory dla TNF. TNF-R2 wiąże głównie formę błonową, a TNF-R1 zarówno formę błonową, jak i rozpuszczalną. Po przyłączeniu się ligandu do receptora 75 kDa następuje lokalne podniesienie koncentracji TNF na zewnątrz komórki, TNF jest dostępna dla receptora TNF-R1 odpowiedzialnego za transdukcję sygnału [23]. Przy udziale kinazy białkowej C, fosfolipazy A2 i sfingomielinazy odbywa się aktywacja przez receptor TNF. Rozpuszczalne formy obu receptorów powstają w wyniku proteolitycznego rozszczepiania zewnątrzkomórkowych domen. Wewnątrzkomórkowa część TNF-R1 zawiera domenę śmierci – 70-aminokwasowy fragment, odpowiedzialny za indukcję apoptozy oraz aktywacji NF-κB. Fragment ten

prowadzi do zwiększonej ekspresji kilkudziesięciu genów, głównie dla cytokin.

W chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych i AIDS obserwuje się wzrost poziomu TNF. Prowadzone ostatnio badania dowodzą wysokiej efektywności przeciwciał monoklonalnych lub rozpuszczalnych receptorów dla tych cytokiny (TNF-R1, p55). Wielu badaczy obserwowało znaczący spadek wartości wskaźnika PASI oraz aktywności procesu w zajętych stawach po zastosowaniu przeciwciał anty TNF-α. Zaskakująco dobre efekty uzyskano w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Również poziom C-reaktywnego białka uległ wyraźnemu obniżeniu podczas stosowanej terapii [24–28].

Prowadzone w Klinice Dermatologii w Lublinie badania poziomu TNF-α, CRP i α<sub>2</sub>-makroglobuliny u chorych na łuszczycę zwykłą w średnim i ciężkim stadium choroby wykazały wyraźnie podwyższone stężenie ww. białek ostrej fazy i TNF-α, korelujące ze stopniem zaawansowania procesu chorobowego oraz spadek tych wartości po zastosowanym leczeniu [29]. Kapp A i wsp. oceniali poziom składowych dopełniacza u chorych na łuszczycę zwykłą i atopowe zapalenie skóry. Wykazali oni wyraźny wzrost stężenia C3, C3a i C4 w obu jednostkach chorobowych, natomiast właściwie nie wykryli C5a składowej [30].

W naszych badaniach starano się ocenić zależność między stopniem zajęcia skóry przez wykwity charakterystyczne dla łuszczycy, oceniane wskaźnikiem PASI a poziomami białek ostrej fazy i TNF-alfa w surowicy. Z przedstawionych powyżej danych wynika, że tylko w przypadku łuszczycy stawowej obserwuje się staty-

stycznie istotną odpowiedź białek ostrej fazy, oraz że wskaźnik PASI koreluje z poziomem transferyny, białka C-reaktywnego, AGP i AGP-RC. Wykwity skórne są związane z dość słabą odpowiedzią białek ostrej fazy, niezależnie od typu klinicznego łuszczycy.

Obserwowano również wyraźny wzrost stężenia IL-2 i INF- $\gamma$ , IL-10, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  w maziówce stawów łuszczycowych [18, 19]. Nashibu opisał wzrost produkcji prozapalnych cytokin: IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8 w izolowanych świeżych monocytach krwi obwodowej [20]. Podobnie Elkayam znalazł podwyższony poziom cytokin IL-10, IL-6 w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [21]. Wysokie stężenie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i IL-8 w maziówce stawowej u chorych z łuszczycą stawową wykazał również Partsch [22]. Ostatnio prowadzone badania receptorów dla TNF- $\alpha$  (p55 i p75) wykazały podwyższony ich poziom w maziówce stawowej [22].

Złożoność obrazu klinicznego łuszczycy zwykłej oraz stawowej, jak również nie do końca poznana i wyjaśniona etiopatogeneza choroby, skłania wielu autorów do poszukiwania jej genetycznych uwarunkowań.

Na podstawie otrzymanych wyników można wysunąć wniosek, że istnieje zależność pomiędzy stopniem nasilenia łuszczycy ocenianym wskaźnikiem PASI, a niektórymi białkami ostrej fazy, jak: CRP, AGP oraz współczynnikami reaktywności AGP-RC i ACT-RC.

## Piśmiennictwo

- Bos JD, De Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today*, 1999, 20: 40-6.
- Gruaz-Chatellard D, Baumberger C, Saurat JH, Dayer JM: Interleukin 1 receptor antagonist in human epidermis and cultured keratinocytes. *FEBS Lett*, 1991, 249: 137-40.
- 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.
- Bonifati C, Carducci M, Cordiali FP, Rento E, Sacerdoti G, Fazio M, Amelio F: Correlated increases of tumor necrosis factor - alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte - colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients - relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19: 383-7.
- Henseler T: Genetic of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 1998, 290: 463-76.
- Carroll MC, Katzman P, Alicot EM, Koller BH, Geraghty DE, Orr HT, Strominger JL, Spies T: Linkage map of human MHC including the TNF genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 8535-9.
- Bromberg JS, Chavin KD, Kunkel SL: Anti-TNF antibodies suppress cell-mediated immunity in vivo. *J Immunol*, 1992, 148: 3412-17.
- Klebanoff SJ, Vadas MA, Harlan JA, Sparks LH, Gamble JR, Agosti JM, Watersdorff AM: Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. *J Immunol*, 1986, 136: 4220-5.
- Vandenbelle P, Declercq W, Beyaert R, Fiers W: Two tumor necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol*, 1995, 5: 392-9.
- D'Alfonso S, Richiardi PM: A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNF-A promoter region. *Immunogenetics*, 1994, 39: 150-5.
- Mackiewicz S: *Immunologia*. PZWL, Warszawa 1991.
- Ramadori G, Van-Damme J, Rieder H, Meyer zum Buschenfelde KH: Interleukin-6 the third mediator of acute-phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse. Comparison with interleukin 1A and tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Immunol*, 1988, 18: 1259-64.
- Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW: Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 3195-9.
- Hübler T, Kruger A, Schneider PM, et al.: A TNF- $\alpha$  promoter polymorphism in associated with psoriasis and psoriasis arthritis. *J Invest Dermatol*, 1997, 109: 562-5.
- Jacob N, Ruschendorf F, Schmitt-Egenolf M, et al.: Promotor polymorphism at - 238 of the tumor necrosis factor alpha gene is not associated with early onset psoriasis when tested by the transmission disequilibrium test. *J Invest Dermatol*, 1999, 112: 514-16.
- Reich K, Westphal G, Scholz T, et al.: Combined analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1999, 113: 214-20.
- Gonzalez S, Brautbar C, Martinez-Borra J, et al.: Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes in associated with psoriatic arthritis in the Jewish population. *Hum Immunol*, 2001, 62: 632-8.
- Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccino J, Osterland CK, Looney RJ: Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol*, 1998, 25: 1544-52.
- Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB: Macrophage-derived cytokine and nuclear factor- $\kappa$ B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 1244-56.
- Nishibu A, Han GW, Iwatsuki K, Matsui T, Inoue M, Akiba H, Kaneko R, Kaneko F: Overexpression of monocyte-derived cytokines in active psoriasis: a relation to coexistent arthropathy. *J Dermatol Sci*, 1999, 21: 63-70.
- Elkayam O, Yaro I, Shirazi I, Yaron M, Caspi D: Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*, 2000, 19: 101-5.
- Partsch G, Wagner E, Leeb BF, Dunky A, Steiner G, Smolen J: Upregulation of cytokine receptors TNF-R55, sTNF-R75 and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol*, 1998, 25: 105-10.
- Smith CA, Farrah T, Goodwin RG: The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell*, 1994, 76: 959-62.
- Dachant C, Antoni C, Wendler J: One year outcome of patients with severe psoriatic arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 [Suppl]: 212.
- Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeren D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM: Effects of loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59: 428-33.
- Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, Luftl M: Treatment of psoriatic arthritis with anti tumour necrosis factor alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol*, 2001, 144: 587-9.
- Braun J, Sieper J: Anti-TNF alpha: a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies? *Ann Rheum Dis*, 2000, 59: 404-7.
- Cauza E, Spak M, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Dunky A, Wagner E: Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab. *Rheumatol Int*, 2002, 22: 227-32.
- Chodorowska G, Juszkiewicz-Borowiec M, Czelej D, Wojnowska D, Kowal M: Activity of Tumor Necrosis Factor - alpha (TNF-alpha) and selected acute phase proteins in plasma of psoriatic patients receiving local treatment. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med. ]*, 2001, 56: 165-9.
- Kapp A, Wokalek H, Schopf E: Involvement of complement in psoriasis and atopic dermatitis measurement of C3a and C5a, C3, C4 and C1 inactivator. *Arch Dermatol Res*, 1985, 277 (5): 359-61.