

Νεότερα ανοσολογικά δεδομένα στην αιτιοπαθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας

Α. ΓΟΥΛΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που σχετίζεται με την ψωρίαση. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν το δυναμικό ρόλο που παίζει το ανοσολογικό σύστημα στην παθογένεια της νόσου. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, ενώ παράλληλα μόρια προσκόλλησης, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αγγειογενετικοί παράγοντες καθώς και μεταλλοπρωτεϊνάσες φαίνεται να ενορχηστρώνουν την ανοσολογική απόκριση στην ΨΑ. Η μελέτη αυτών των παραγόντων οδήγησαν στη δοκιμή και χρήση στοχευμένων θεραπειών στην ΨΑ, κατά τη τελευταία δεκαετία. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα τρέχοντα ανοσολογικά ευρήματα που μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσουν σε νέες στοχευμένες θεραπείες της ΨΑ.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(4): 332-341

Όροι ευρητηρίου: ανοσολογία, κυτταροκίνη, μεταλλοπρωτεϊνάση, μόρια προσκόλλησης, ψωριασική αρθρίτιδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια χρόνια, συστηματική φλεγμονώδης αρθρίτιδα που προσβάλλει τις περιφερικές αρθρώσεις, τη σπονδυλική στήλη (Σ.Σ) και τα σημεία ένθεσης των περιαρθρικών δομών (ενθεσίτιδα) και έχει συνήθως αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα¹. Η ψωρίαση εμφανίζεται περίπου στο 2% του γενικού πληθυσμού², ενώ ο επιπολασμός της ΨΑ στους ασθενείς με ψωρίαση ποικίλλει ευρέως και κυμαίνεται μεταξύ 7-24%³. Στο 70% περίπου των ασθενών με ΨΑ, οι δερματικές αλλοιώσεις προηγούνται των αρθρικών εκδηλώσεων, ενώ περίπου στο 15% οι δύο οντότητες εμφανίζονται με χρονική διαφορά ενός έτους μεταξύ τους^{4,5}. Τέλος το 15%

Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο
«Λαϊκόν»

των ασθενών αναπτύσσουν αρθρίτιδα, ένα έτος πριν την έναρξη της ψωρίασης^{4,5}.

Το κλινικό φάσμα της ΨΑ είναι σημαντικά ετερογενές. Οι Moll and Wright¹ αναγνώρισαν 5 υποκατηγορίες της ΨΑ με βάση το πρότυπο προσβολής των αρθρώσεων:

- α. συμμετρική πολυαρθρίτιδα,
- β. ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα,
- γ. σπονδυλίτιδα,
- δ. αρθρίτιδα των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων και
- ε. ακρωτηριαστική αρθρίτιδα.

Ωστόσο όμως, οι μισοί περίπου ασθενείς που στα πρώιμα στάδια ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από την πολυαρθρική μορφή, μετά από 2 χρόνια επαναταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από ολιγοαρθρική μορφή⁶. Για το λόγο αυτό, προτάθηκαν νέα κριτήρια για την ταξινόμηση της ΨΑ από την ομάδα μελέτης CASPAR⁷.

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, αν και φαίνεται πως γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στην παθογένειά της. Περίπου 40% των ασθενών με ΨΑ έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με δερματικές ή αρθρικές εκδηλώσεις^{4,8}. Πολλά γονίδια που κωδικοποιούνται από μόρια του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας I και II (MCH-I, MCH-II) καθώς και γονιδιακοί πολυμορφισμοί του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) έχουν προταθεί ότι προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της νόσου^{8-11,13}. Ιοί και βακτήρια έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες έκλυσης της νόσου. Στο πλάσμα ασθενών με ΨΑ, βρέθηκαν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων έναντι της στρεπτοκοκκικής εξωτοξίνης, ενώ υπάρχουν και έμμεσες ενδείξεις ενεργοποιημένης χυμικής και κυτταρικής ανοσίας¹⁴. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν μια πιθανή σχέση μεταξύ βακτηριακών λοιμώξεων και ψωρίασης ή ΨΑ¹⁰. Παρομοίως, παρότι κάτι τέτοιο δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί, ιογενείς λοιμώξεις έχουν προταθεί ότι επάγουν ΨΑ^{15,16}. Το φυσικό τραύμα είναι ένας ακόμη περιβαλλοντικός παράγοντας που θα μπορούσε να οδηγήσει στην εμφάνιση ψωρίασης και ΨΑ^{17,18}.

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

1. Αγγειογενετικοί Παράγοντες

Ιστολογικά, η αυξημένη αγγειοβρίθεια του ψωριασικού αρθρικού υμένα θεωρείται ένα πρώιμο εύρημα ΨΑ^{19,20}. Η παρουσία διεσταλμένων και σπειροειδών αγγείων υποδηλώνει διαταραγμένους αγγειογενετικούς μηχανισμούς ως πιθανά υπεύθυνους για τη δημιουργία του παθολογικού αγγειακού δικτύου. Πολλοί αγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor, TGF-β) και οι αγγειοποιητίνες (Ang-1, Ang-2) εμπλέκονται. Συγκεκριμένα, η Ang-2 φαίνεται πως διαταράσσει in vivo την αγγειογένεση και συμβάλλει στην ανακατασκευή των αγγείων, ενώ η Ang1 είναι υπεύθυνη για την ωρίμανση των αγγείων²¹. Τα επίπεδα των VEGF και TGF-β έχουν βρεθεί αυξημένα στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΨΑ²². Επιπλέον, τα επίπεδα του VEGF και της Ang-2 καθώς και της έκφρασης του mRNA της είναι σημαντικά υψηλότερα στον αρθρικό υμένα των ασθενών με ΨΑ, σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)²³. Αντίθετα, τα επίπεδα της Ang-1 και η έκφραση του mRNA της ήταν σημαντικά μειωμένα σε σχέση με αυτά της Ang-2. Αυτά τα δεδομένα συμβαδίζουν με τις ιστολογικές αγγειακές ανωμαλίες που παρατηρούνται στο ψωριασικό αρθρικό υμένα και μπορεί να ερμηνεύσουν τη μοριακή βάση του φαινομένου αυτού. Ωστόσο, η αυξημένη αγγειοβρίθεια του αρθρικού υμένα σε σχέση με τη ΡΑ, δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες²⁴.

2. Φλεγμονώδη Κύτταρα και Αντιγόνα έναντι των Λευκών Αιμοσφαιρίων

Το φλεγμονώδες διήθημα του ψωριασικού αρθρικού υμένα κατανέμεται περιαγγειακά και εντοπίζεται κυρίως στις βαθύτερες στοιβάδες του^{25,26}. Αποτελείται κυρίως από ενεργοποιημένα CD4+ λεμφοκύτταρα, CD8+ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Σε μικρότερο αριθμό, είναι παρόντα Β-λεμφοκύτταρα που δημιουργούν βλαστικά κέντρα, αλλά ο ρόλος

τους στην ψωριασική αρθρίτιδα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως, καθώς ούτε η ψωρίαση ούτε η ΨΑ σχετίζονται με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων όπως ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) ή τα αντικιτρουλινικά αντισώματα (anti-CCPs)^{25,27}. Η αναλογία CD4+:CD8+ είναι 2:1 στους ιστούς και 1:2 στο αρθρικό υγρό^{27,28}.

Έχει προταθεί ότι τα CD8+ λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία του ψωριασικού αρθρικού υμένα²⁹. Δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση προέρχονται από μια μελέτη ψωριασικών ασθενών που έδειξε αυξημένη συχνότητα των HLA τάξεως I αντιγόνων B13, B17, B27, B38, B39 και Cw6⁸. Σε μία άλλη μελέτη, οι Gonzales και συν.⁹ υποστήριξαν ότι τα MHC class I chain-related A (MICA) A9 και Cw6, είναι οι ισχυρότεροι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στην ΨΑ. Η σχέση μεταξύ βαριάς ΨΑ και λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) έχει αναφερθεί από πολλούς μελετητές³⁰⁻³². Εάν λάβουμε υπόψη μας ότι η HIV λοίμωξη μειώνει επιλεκτικά τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων και ορισμένα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθρελάτης (ΣΕΛ) ή η ΡΑ, βελτιώνονται με τη συνύπαρξη HIV λοίμωξης, φαίνεται πιθανό ότι τα CD8 λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα HLA- I μόρια λειτουργώντας ως διαμεσολαβητές της ανοσολογικής εξεργασίας που παρατηρείται στην ΨΑ^{33,34}. Τέλος, μελέτες με αναλύσεις του υποδοχέα αντιγόνου των T-λεμφοκυττάρων (TCR) των CD8+ λεμφοκυττάρων, αποκάλυψαν μια συγκεκριμένη ολιγοκλωνικότητά του, υποδηλώνουν την ύπαρξη αντιγονο-εξαρτώμενης ανοσολογικής απόκρισης στους ασθενείς με ΨΑ³⁵.

Εμπλοκή και των HLA II μορίων έχει επίσης περιγραφεί στην παθογένεια της ΨΑ^{36,37}, ενώ ο ρόλος των μακροφάγων δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνισθεί. Σε μια πρόσφατη μελέτη με βιοψίες αρθρικού υμένα ασθενών με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες συμπεριλαμβανομένης και της ΨΑ, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός μακροφάγων (CD68+) σε σχέση με αυτές σε πάσχοντες από ΡΑ³⁸. Επιπλέον, τα μακροφάγα αυτά είναι πιο δραστικά αφού εκφράζουν αυξημένα επίπεδα του CD163 υποδοχέα και

απελευθερώνουν υψηλά ποσά φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1 μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίδη (LPS)³⁹. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι, το φλεγμονώδες διήθημα των ασθενών με ΨΑ και ΡΑ είναι συγκρίσιμο όσον αφορά τα υμενικά κύτταρα που προσομοιάζουν με ινοβλάστες και μακροφάγα⁴⁰.

Τελευταία, έχει προταθεί ότι τα κύτταρα φυσικοφονιάδες (NK) παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης. Τα NK κύτταρα εκφράζουν διεγερτικούς και ανασταλτικούς υποδοχείς που προσομοιάζουν με τις ανοσοσφαιρίνες. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των υποδοχέων και των σχετικών ενδοκυττάρων σημάτων τους καθορίζει τη λειτουργικότητα του κυττάρου. Είναι γνωστό ότι τα HLA-I μόρια αλληλεπιδρούν με ανασταλτικούς υποδοχείς, ενώ δεν έχουν βρεθεί ακόμα τα συνδεδεμένα μόρια για τους διεγερτικούς υποδοχείς. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε γενετική συσχέτιση μεταξύ της ΨΑ και συγκεκριμένων υποδοχέων που εκφράζονται από τα NK κύτταρα⁴¹. Ορισμένοι διεγερτικοί Ig-υποδοχείς, εάν συνδυαστούν με την απουσία HLA μορίων ενισχύουν την προδιάθεση για ανάπτυξη ΨΑ⁴¹. Οι Nelson και συν.⁴² πρότειναν ότι οι προστατευτικοί κι «ευάλωτοι» φαινότυποι της ΨΑ βασίζονται στην ισορροπία μεταξύ διεγερτικών υποδοχέων και αλληλεπιδράσεων των ανασταλτικών υποδοχέων-HLA μορίων των NK κυττάρων. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι Spradano και συν.⁴³ βρήκαν ελαττωμένους αριθμούς NK κυττάρων στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΨΑ, χωρίς ωστόσο να μελετήσουν το ρόλο των NK κυττάρων στον φλεγμονώδη αρθρικό υμένα.

3. Κυτταροκίνες

Μια ποικιλία κυτταροκινών έχει μελετηθεί ώστε να διευκρινισθεί ο ρόλος τους στην ανάπτυξη της ΨΑ. Υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-18 (IL-18) έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα και στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΨΑ⁴⁴. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), επάγουν την έκφραση της IL-18 από τα μακροφάγα, η οποία προάγει τη διαφοροποίηση των προ-φλεγμονωδών Th1 κυττάρων, διεγείρει την έκφραση των χημειο-

κινών και ενισχύει την προσέλκυση των στρογγυλοκυττάρων⁴⁵. Οι Ritchlin κι οι συν.⁴⁶ έχουν βρει υψηλά επίπεδα IL-1β, ιντερλευκίνης-2 (IL-2), ιντερφερόνης-γ (INF-γ), TNF-α και ιντερλευκίνης-10 (IL-10) αλλά όχι των ιντερλευκινών -4 και -5 (IL-4, IL-5) σε καλλιέργειες αρθρικού υμένα. Παρόμοιο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης κυτταροκινών παρατηρήθηκε σε ολόκληρο τον αρθρικό ιστό⁴⁶. Η υπεροχή των Th1 κυτταροκινών και τα υψηλά επίπεδα της IL-10 στην ΨΑ συγκριτικά με την ΡΑ υποδηλώνουν έναν διαφορετικό υποκείμενο μηχανισμό⁴⁶.

Στο αρθρικό υγρό ασθενών με αρχόμενη ΨΑ, έχουν ανιχνευτεί υψηλά επίπεδα TNF-α, IL-10 καθώς και μεταλλοπρωτεϊνών -1 και -3 (MMP-1, MMP-3), και τα επίπεδα αυτά των MMP-1 και της MMP-3, σε αντίθεση με το TNF-α και την IL-10, έχουν συσχετιστεί με το βαθμό φλεγμονώδους διήθησης της αρθρικής μεμβράνης⁴⁷. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η έκφραση των TNF-α, IL-1β, ιντερλευκίνης-6 (IL-6), IL-18 και των MMPs (συμπεριλαμβανομένων των MMP-1 και MMP-3) ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ΨΑ και ΡΑ⁴⁰. Πιο συγκεκριμένα, ο TNF-α είναι μια ισχυρή φλεγμονώδης κυτταροκίνη που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της ΨΑ με πολλούς τρόπους, καθώς:

- α. ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα τα οποία εκφράζουν μία ποικιλία προσκολλητικών μορίων όπως των ICAM και των E-selectins,
- β. εμπλέκεται στην αποδόμηση του χόνδρου και στην οστική διάβρωση μέσω της αυξημένης παραγωγής MMPs που προκαλεί.

Για να εξακριβωθεί ο ρόλος του TNF-α μελετήθηκαν οι γενετικοί πολυμορφισμοί του σε ασθενείς με ΨΑ. Σε μια προηγούμενη μελέτη, είχε αναφερθεί ότι πολυμορφισμοί του επαγωγέα του TNF-α ή γονιδίου με ασταθή σύνδεση με τον TNF-α, μπορούν να προδιαθέσουν ή να αυξήσουν την ευπάθεια στην ανάπτυξη ψωρίασης και ΨΑ¹². Σε άλλη μελέτη, αν και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των γονότυπων μεταξύ ασθενών με ΨΑ και υγιών ατόμων, η παρουσία των οστικών διαβρώσεων της ΨΑ συσχετίστηκε θετικά με τους πολυμορφισμούς TNF-α-308 και TNF-β+252¹¹. Τα δύο αυτά

πολυμορφικά γονίδια συσχετίζονται με την ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης και με την πρόοδο των αρθρικών διαβρώσεων¹¹. Τέλος, μια μετα-ανάλυση ασθενών με ΨΑ, έδειξε ότι ο πολυμορφισμός TNF-α-238 αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΨΑ¹³.

Η πιο πειστική απόδειξη του σημαντικού ρόλου του TNF-α, προέρχεται από τις κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν αντί-TNF-α θεραπείες για τη ΨΑ. Οι Turkiewicz και συν.⁴⁸ ανασκόπησαν τις σημαντικότερες από αυτές με τους διαθέσιμους ανταγωνιστές του TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab, onercept), υποδηλώνοντας το ρόλο των αντι-TNF παραγόντων ως τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων, καθώς η θεραπευτική χορήγησή τους βελτίωσε την κλινική βελτίωση και ανάσπειλε τις ακτινολογικές διαβρώσεις της ΨΑ. Παράλληλα, το etanercept και το infliximab έχουν ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης ενώ το adalimumab είναι υπό μελέτη⁴⁹. Το γεγονός ότι οι αντί-TNF-α παράγοντες δρουν και στη ψωρίαση και στη ΨΑ, υποδηλώνει ότι οι δύο αυτές οντότητες μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς.

4. Μόρια Προσκόλλησης και Myeloid-Related Proteins (MRPs)

Πολλές μελέτες καταδεικνύουν το ρόλο των μορίων προσκόλλησης στη ΨΑ. Τα μόρια αυτά εκφράζονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και παίζουν σημαντικό ρόλο στην καθήλωση ή στη μετανάστευση των κυττάρων μέσω του αγγειακού τοιχώματος. Τα αγγεία του ψωριασικού αρθρικού υμένα εκφράζουν μια ποικιλία προσκολλητικών μορίων όπως τα ICAM-1, VCAM-1 και E-selectin.^{25,50} Οι Carson και συν.⁵¹ έχουν βρει υψηλά επίπεδα διαλυτής E-selectin στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ΨΑ και ΡΑ, σε σύγκριση με πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα και ουρική αρθρίτιδα. Ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις της αρθρικής μεμβράνης ασθενών με ΨΑ και ΡΑ δεν έδειξαν καμία διαφορά μεταξύ τους αναφορικά με τα ICAM-1, VCAM-1 και E-selectin⁴⁰. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αντί-TNF παραγόντων σε ασθενείς με ΨΑ, είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση αυτών των προσκολλητικών μορίων στον αρθρικό

υμένα^{52,53}.

Αντίθετα, έχει βρεθεί ότι το δερματικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο (cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA) είναι αυξημένο στα λεμφοκύτταρα του ψωριασικού δέρματος, όχι όμως και στο ψωριασικό αρθρικό υμένα⁵⁴. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ψωρίαση και η ΨΑ μπορεί να μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς, αλλά αποτελούν διαφορετικές οντότητες.

Πρόσφατα, υπάρχουν ενδείξεις για εμπλοκή των σχετιζόμενων με μυελοειδή κύτταρα πρωτεϊνών (MRPs, Myeloid Related Proteins) στην παθογένεια της ΨΑ. Οι MRPs -8 και -14 είναι πρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο, εκφράζονται σε υψηλό ποσοστό από τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα και δημιουργούν το μη ομοιοπολικό ετεροδιμερές MRP-8/MRP-14⁵⁵. Στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, το ετεροδιμερές αυτό μετατοπίζεται από το κυτοσόλιο προς την κυτταρική μεμβράνη, αυξάνοντας τη μεταναστευτική ικανότητα των μονοκυττάρων με μηχανισμό στον οποίο εμπλέκονται τα μόρια προσκόλλησης^{56,57}. Επιπρόσθετα οι MRPs -8 και -14 μπορούν να εκκριθούν και σε διαλυτή μορφή και να παίξουν ρόλο στην κυτταρική προσκόλληση καθώς και στη διήθηση και στην ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων στις φλεγμονώδεις περιοχές^{58,59}. Η έκφραση των MRPs -8 και -14 είναι μηδαμινή στους υγιείς ιστούς. Οι Kane και συν.⁶⁰ βρήκαν ότι τα επίπεδα MRPs στον ορό και στο αρθρικό υγρό είναι εξίσου αυξημένα στη ΨΑ και στη ΡΑ και συσχετίζονται με την τοπική και τη συστηματική φλεγμονή. Αντίθετα, η έκφραση των MRPs -8 και -14 και του ετεροδιμερούς MRP-8/MRP-14 στον περιαγγειακό αρθρικό υμένα και στο ενδοθήλιο ήταν αυξημένα μόνο στους ασθενείς με ΨΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΡΑ⁶⁰.

Τα παραπάνω δεδομένα, υποδηλώνουν ένα πιθανό ρόλο για τις MRPs στην μετανάστευση των λευκοκυττάρων διαμέσου των αγγείων. Τα αυξημένα επίπεδα των MRPs, παρόλο το μειωμένο αριθμό των μακροφάγων στο ψωριασικό υμένα, μπορεί να αποδοθούν σύμφωνα με τους συγγραφείς σε άλλες αιτίες όπως στη πρόσδεση των

MRP αντιγόνων από το ενδοθήλιο, στην έκκρισή τους κατά τη διάρκεια της μετανάστευσης ή στην αυξημένη διήθηση των βαθύτερων στοιβάδων του αρθρικού υμένα από τα ουδετερόφιλα.

5. Μεταλλοπρωτεΐνάσες

Οι οστικές διαβρώσεις κι η αποδόμηση του χόνδρου στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες φαίνεται να σχετίζεται με τη δράση των κυτταροκινών και των MMPs. Η οδός RANK-RANKL φαίνεται ότι διαμεσολαβεί στην παραγωγή, διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των υπευθύνων οστεοκλαστών που οδηγούν στην οστική απορρόφηση⁶¹. Το μόριο RANK ανήκει στην οικογένεια των TNF-υποδοχέων και εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, ενώ το RANKL αποτελεί το φυσικό συνδέτη του και εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα. Αντίθετα, η οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG) είναι ένας «υποδοχέας-παγίδα» (decoy receptor) ο οποίος μπορεί να συνδεθεί με το RANKL οδηγώντας σε αποκλεισμό της ενεργοποίησης της οδού RANK-RANKL, και κατά συνέπεια θεωρείται ρυθμιστικό μόριο που εξασφαλίζει την ισορροπία μεταξύ οστεογένεσης και οστικής απορρόφησης. Οι Ritclín και συν.⁶² έχουν περιγράψει, σε ασθενείς με ΨΑ, την παρουσία οστεοκλαστών στα σημεία οστικής απορρόφησης, στο χαρακτηριστικό όριο μεταξύ αρθρικού υμένα και οστού. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι το RANKL εκφραζόταν από τα αρθρικά υμενικά κύτταρα, ο αριθμός των κυττάρων που εξέφραζαν το RANK αυξανόταν από τα αγγεία προς το όριο αρθρικού υμένα-οστού, ενώ αντίθετα η έκφραση της OPG ήταν σχετικά περιορισμένη και εντοπιζόταν στο ενδοθήλιο. Τέλος, καταδείχθηκε ότι ο TNF-α και το RANKL διαμεσολαβούσαν στη γένεση των οστεοκλαστών και στην οστική απορρόφηση⁶².

Οι MMPs επίσης συμβάλλουν στην ανώμαλη οστική ανακατασκευή στη ΨΑ, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα επίπεδα των MMP-1 και MMP-3 συσχετίζονται με τη φλεγμονώδη διήθηση της αρθρικής μεμβράνης⁴⁷. Σε μια άλλη μελέτη, η σήμανση των MMPs ανέδειξε κυτταρικό και διάμεσο πρότυπο

στις αρθρικές υμενικές στοιβάδες παρόμοιο μεταξύ των ασθενών με ΡΑ και με ΨΑ⁶³. Βρέθηκε επίσης ότι τα επίπεδα στο πλάσμα των MMP-3 και MMP-9 είναι σημαντικότερα αυξημένα σε ασθενείς με ΡΑ ή ΨΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά και ότι τα επίπεδα της MMP-3 αντικατόπτριζαν την παρουσία της περιφερικής υμενίτιδας και όχι της συστηματικής φλεγμονής⁶³. Τέλος, η χορήγηση αντί-TNF θεραπείας με **infliximab είχε ως αποτέλεσμα** τη μείωση της έκφρασης όλων των MMPs στον αρθρικό υμένα όπως και τη ραγδαία μείωση των επιπέδων της MMP-3 στο πλάσμα, υποδηλώνοντας το παθογενετικό ρόλο του TNF-α⁶³.

Επιπρόσθετα, οι Fraser και συν.⁴⁷ μελέτησαν τις βλάβες και τις αλλαγές στο μεταβολισμό (turnover) του αρθρικού χόνδρου και των πρωτεογλυκανών σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, εγκατεστημένη ΡΑ, ΨΑ και οστεοαρθρίτιδα, προσδιορίζοντας τα επίπεδα του C2C-νεοπεπτιδίου, το οποίο αντανάκλα τη διάσπαση του κολλαγόνου τύπου II από την κολλαγενάση, και τα επίπεδα του C-propeptide του προκολλαγόνου τύπου II, που χρησιμοποιείται ως δείκτης βιοσύνθεσης. Καμία σημαντική αλλαγή στο μεταβολισμό των πρωτεογλυκανών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ή του κολλαγόνου τύπου II δεν παρατηρήθηκε στα πρώιμα στάδια των φλεγμονωδών αρθρίτιδων, αλλά διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του TNF-α και της MMP-1 στο αρθρικό υγρό και στην αποδόμηση του κολλαγόνου. Αυτά τα ευρήματα συνδέουν τις δράσεις του TNF-α και της MMP-1 με τη διάσπαση του κολλαγόνου του αρθρικού χόνδρου στην ΨΑ⁴⁷.

Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι το αμυλοειδές Α ήταν αυξημένο και υπερεκφραζόταν στο φλεγμονώδη αρθρικό υμένα. Το αμυλοειδές Α μπορεί να συνδεθεί με τους υποδοχείς ως πεπτιδοφορμύλιο (formyl peptide receptor-like), γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την φλεγμονώδη απόκριση στον αρθρικό υμένα⁶⁴. Σε ασθενείς με ΨΑ το αμυλοειδές Α, εκτός από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μπορούσε να διεγείρει ανεξάρτητα την απελευθέρωση των MMP-1 και MMP-3 από το ενδοθήλιο και από τα υμενικά κύτταρα που προσομοιάζουν με ινοβλάστες⁶⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, οι κυριότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην εκδήλωση της ΨΑ συνοψίζονται στους παρακάτω:

Η επίδραση ενός περιβαλλοντικού παράγοντα σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο μπορεί να είναι υπεύθυνη για την έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης στον αρθρικό υμένα.

Μικροβιακά ή άλλα αντιγόνα μπορούν να επάγουν την έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης, η οποία οδηγεί σε διέγερση και πολλαπλασιασμό συγκεκριμένων Τ-λεμφοκυττάρων.

Η αλληλεπίδραση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων με τα Τ-λεμφοκύτταρα φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης και της ΨΑ.

Η σημασία των Τ-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΨΑ φαίνεται από τη διήθηση του αρθρικού υμένα με CD4+ και CD8+ λεμφοκύτταρα. Η σχετική υπεροχή **CD8 έναντι CD4 στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΨΑ**, καθώς και η σχέση της ΨΑ με την HIV λοίμωξη υποδηλώνει ότι τα CD8+ λεμφοκύτταρα διαμεσολαμβάνουν την ανοσολογική απόκριση.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαιώνιση και στη διατήρηση της φλεγμονής. Τα επίπεδα του TNF-α και της IL-1 είναι αυξημένα στην αρθρική μεμβράνη της ΨΑ. Άλλες Th1 κυτταροκίνες, όπως οι IL-2, IL-18, IL-10 και INF-γ, είναι επίσης αυξημένες ενώ το αρθρικό υγρό περιέχει επίσης υψηλά επίπεδα TNF-α.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμβάλλουν σε πολλά στάδια της φλεγμονώδους απόκρισης, όπως στην υπερέκφραση των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1 και E-selectin), στην ενεργοποίηση των RANK-RANKL και στην απελευθέρωση MMPs (MMP-1, MMP-3 και MMP-9).

Η αυξημένη αγγείωση και η παρουσία διεσταλμένων και σπειροειδών αγγείων στον αρθρικό υμένα πιθανότατα οφείλεται σε διαταραχή των αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF, TGF-β, αγγειοποιητίνες-1 και -2).

Ο TNF-α έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας, όπως καταδεικνύεται από την κλινική αποτελεσματικότητα της χρήσης αντί-TNF-α

θεραπείας στην ΨΑ. Η ψωρίαση θεωρήθηκε αρχικά, «Τ-κυτταρο-εξαρτώμενη» νόσος και σχεδιάστηκαν «στοχευμένες» θεραπείες όπως η κυκλοσπορίνη, το alefacept (διαλυτή LFA3/IgG1 πρωτεΐνη έναντι του υποδοχέα CD2 στα Τ-λεμφοκύτταρα) και το efalizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του προσκολλητικού μορίου LFA-1 των Τ-λεμφοκυττάρων) έναντι των κυττάρων-στόχων της νόσου. Οι βιολογικοί παράγοντες alefacept και efalizumab είναι δραστικοί στην αντιμετώπιση της ψωρίασης και τώρα δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες φάσης II στη ΨΑ, υποδηλώνουν τους νέους πιθανούς στόχους στη θεραπευτική στρατηγική της ΨΑ.

ABSTRACT

Recent advances in the immunopathogenesis of psoriatic arthritis

A. Goules

Laiko General Hospital, Medical School of Athens University, Athens, Greece

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthritis associated with psoriasis. Genetic and environmental factors initiate and perpetuate immune-mediated mechanisms, whereas adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines, metalloproteinases and vascular factors interact and contribute to disease expression and development. The study of these mechanisms has also led to targeted therapeutic strategies in PsA. The present review discusses the recent immunological finding in PsA that may lead to future targeted therapies.

Hellenic Rheumatology 2007, 18(4): 332-341

Key words: *adhesion molecules, cytokines, immunology, metalloproteinases, psoriatic arthritis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
2. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-912.
3. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:829-44, x.
4. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
5. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, Biondi Oriente C. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984;23:246-50.
6. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis--'DIP or not DIP revisited'. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1469-76.
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
8. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586-92.
9. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Torre-Alonso JC, Lopez-Larrea C. MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:973-8.
10. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005;3:6.
11. Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003;48:1408-13.
12. Hohler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, et al. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997;109:562-5.
13. Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F, et al. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:919-23.
14. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, Germain BF, Espinoza LR. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1982;9:719-22.
15. Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000;27:1699-702.

16. Taglione E, Vatteroni ML, Martini P, Galluzzo E, Lombardini F, Delle Sedie A, et al. Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:370-2.
17. Melski JW, Bernhard JD, Stern RS. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Associations with early age at onset and multiple previous therapies. *Arch Dermatol* 1983;119:655-9.
18. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol* 1990;17:695-7.
19. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982;25:677-84.
20. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1481-4.
21. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.
22. Fearon U, Reece R, Smith J, Emery P, Veale DJ. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:619-21.
23. Fearon U, Griosos K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:260-8.
24. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1244-56.
25. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:893-900.
26. Veale DJ, Barnes L, Rogers S, Fitzgerald O. Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:450-4.
27. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboul L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316-21.
28. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1117-24.
29. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001;166:2878-86.
30. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, Aguilar JL, Rolando T, Vasey FB, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988;85:59-64.
31. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, Cahalin C, Nelson R, Germain BF. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31:1034-40.
32. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Seleznick M. There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:257-66.
33. Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Winchester R. Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's syndrome and related disorders associated with HIV infection. *Rheumatol Int* 1989;9:137-41.
34. Winchester R, Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G. Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;74:89-93.
35. Tassioulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilopoulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999;60:479-91.
36. O'Connell PG, Gerber LH, Digiovanna JJ, Peck GL. Arthritis in patients with psoriasis treated with gamma-interferon. *J Rheumatol* 1992;19:80-2.
37. Sakkas LI, Loqueman N, Bird H, Vaughan RW, Welsh KI, Panayi GS. HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J Rheumatol* 1990;17:1487-90.
38. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R359-69.

39. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, Kruithof E, Van Damme N, De Vos M, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol* 2002;196:343-50.
40. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkmans BA, Tak PP. 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;65:1551-7.
41. Martin MP, Nelson G, Lee JH, Pellett F, Gao X, Wade J, et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol* 2002;169:2818-22.
42. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol* 2004;173:4273-6.
43. Spadaro A, Scrivo R, Moretti T, Bernardini G, Ricciari V, Taccari E, et al. Natural killer cells and gamma/delta T cells in synovial fluid and in peripheral blood of patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:389-94.
44. Rooney T, Murphy E, Benito M, Roux-Lombard P, FitzGerald O, Dayer JM, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1393-8.
45. Reddy P. Interleukin-18: recent advances. *Curr Opin Hematol* 2004;11:405-10.
46. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25:1544-52.
47. Fraser A, Fearon U, Billingham RC, Ionescu M, Reece R, Barwick T, et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:3085-95.
48. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007;56:1051-66.
49. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
50. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1995;132:32-8.
51. Carson CW, Beall LD, Hunder GG, Johnson CM, Newman W. Soluble E-selectin is increased in inflammatory synovial fluid. *J Rheumatol* 1994;21:605-11.
52. Canete JD, Pablos JL, Sanmarti R, Mallofre C, Marsal S, Maymo J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1636-41.
53. Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DI, de Rie MA, Teunissen MB, Bos JD, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R326-34.
54. Pitzalis C, Cauli A, Pipitone N, Smith C, Barker J, Marchesoni A, et al. Cutaneous lymphocyte antigen-positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:137-45.
55. Odink K, Cerletti N, Bruggen J, Clerc RG, Tarcsay L, Zwadlo G, et al. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature* 1987;330:80-2.
56. Roth J, Burwinkel F, van den Bos C, Goebeler M, Vollmer E, Sorg C. MRP8 and MRP14, S-100-like proteins associated with myeloid differentiation, are translocated to plasma membrane and intermediate filaments in a calcium-dependent manner. *Blood* 1993;82:1875-83.
57. Eue I, Pietz B, Storck J, Klempt M, Sorg C. Transendothelial migration of 27E10+ human monocytes. *Int Immunol* 2000;12:1593-604.
58. Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:628-37.
59. Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim Biophys Acta* 1998;1448:200-11.

60. Kane D, Roth J, Frosch M, Vogl T, Bresnihan B, FitzGerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1676-85.
61. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
62. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:821-31.
63. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, Rihl M, Gu J, De Rycke L, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor alpha blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2004;50:2942-53.
64. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1788-99.