

PATOGENEZA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Novak, Srđan; Zekić, Tatjana

Source / Izvornik: **Reumatizam, 2017, 64, 17 - 21**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:830795>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



PATOGENEZA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

PATHOGENESIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Srđan Novak, Tatjana Zekić

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu,
Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Hrvatska

tel.: 051/658-188

e-mail: srđan.novak@gmail.com

Primljeno/Received: 14. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 1. 8. 2017.

SAŽETAK

Nastanak psorijatičnog artritisa povezuje se s genetskim i imunskim čimbenicima te čimbenicima okoliša. Psorijaza i psorijatični artritis povezani su s alelima MHC-a razreda I; psorijaza s HLA-C*06, a psorijatični artritis s HLA-B*08, B*27, B*38 i B*39. Prirođena i stečena imunost pridonose patogenezi psorijatičnog artritisa. Ključni citokini u patogenezi psorijatičnog artritisa jesu IL-12/23, IL-17A i TNF- α zbog čega je dosadašnje liječenje usmjereno prema njihovoj blokadi. Erozijske promjene posredovane su signalnim putovima NF- κ B, IL-17 i RANKL. Recentne studije naglašavaju biomehaničko naprezanje tetiva i mikrotraumu kao inicijalne faktore upale. Supklinička upala crijeva i disbioza crijevnog mikrobioma također su mogući pokretači bolesti. Dosadašnje spoznaje o ključnim molekulama u patogenezi psorijatičnog artritisa otvaraju putove novim istraživanjima i mogućnostima liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – genetika, imunologija, metabolizam; HLA antigeni – genetika; Genska sklonost bolesti; Interleukin -17 – imunologija, metabolizam; Interleukin-23 – imunologija, metabolizam; T-limfociti – imunologija

ABSTRACT

The occurrence of psoriatic arthritis is associated with genetic, immune, and environmental factors. Psoriasis and psoriatic arthritis are associated with MHC class I gene alleles; psoriasis with HLA-C*06, and psoriatic arthritis with HLA-B*08, B*27, B*38, and B*39. Both innate and adaptive immunity contribute to the pathogenesis of psoriatic arthritis. Key cytokines in the pathogenesis of psoriatic arthritis are IL 12/23, IL 17A, and TNF α , which is why current treatment aims at blocking them. Bone erosions are mediated by NF- κ B, IL-17, and RANKL signaling pathways. Recent studies emphasize biomechanical stress on tendons and microtrauma as initial factors of inflammation. Subclinical gut inflammation and microbial dysbiosis are possible triggers of disease, too. Recently acquired knowledge about key molecules in the pathogenesis of psoriatic arthritis will lead to new investigations and treatment opportunities.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – genetics, immunology, metabolism; HLA antigens – genetics; Genetic predisposition to disease; Interleukin-17 – immunology, metabolism; Interleukin-23 – immunology, metabolism; T- lymphocytes – immunology

Uvod

Iako točna patogeneza psorijatičnog artritisa (PsA) nije potpuno poznata, danas postoje mnogi dokazi o tome da genetička predispozicija i različiti vanjski faktori dovode do imunskih poremećaja odgovornih za nastanak bolesti.

Genetička predispozicija

PsA se smatra nasljednom poligenomskom bolešću. Rizik pojavnosti (definiran kao rizik od pojave bolesti u braće/1. rođaka prema riziku u općoj populaciji) viši je od 27, što je znatno više od rizika pojavnosti psorijaze ili reumatoidnog artritisa (1).

Psorijaza i PsA povezani su s alelima MHC-a (engl. *major histocompatibility complex*) razreda I. U PsA je češća frekvencija haplotipova HLA-B*08, B*27, B*38, B*39 i HLA-C*06. Alel HLA-C*0602 najjače je povezan sa psorijazom, ali je također rizični faktor za PsA te je povezan s kasnom dijagnozom PsA u bolesnika sa psorijazom (2). Pojedini podtipovi tih alela povezani su s različitim fenotipovima, uključujući simetričnu ili asimetričnu aksijalnu bolest, entezitis, daktilitis i sinovitis. Za razliku od simetričnog sakroileitisa, asimetrični sakroileitis karakterističan za PsA nije povezan s HLA-B*27:06, nego pokazuje jaku povezanost s haplotipom B*08:01-C07:01. Daktilitis je povezan s B*27:05 i s B*08:01, dok je klinička slika koja obuhvaća ponajprije sinovijsku patologiju povezana s B*08:01. Pojava kliničkog entezitisa, kao karakterističnog obilježja PsA, povezana je s alelima B*27:05 i C*01:02 (3).

Geni za *killer* imunoglobulinski receptor (KIR), osobito KIR2DS2 koji se nalaze na kromosomu 19, a rabe HLA-C za ligand, također su geni povezani sa PsA (4).

Analiza genoma pokazala je povezanost polimorfizma gena koji kodiraju receptor interleukina 23 (IL-23R) uz varijante genske ekspresije (TNIP1) nuklearnog faktora κ B (NF- κ B) i signalizacije (TNFAIP3) te TNF-ekspresije sa PsA. Studije povezanosti genoma definirale su dodatni rizik od PsA u pacijenata sa psorijazom za alele koji uključuju interleukin 12A (IL-12A), interleukin 12B (IL-12B), IL-23R i gene koji reguliraju NF- κ B (5).

Vanjski čimbenici

Postoji više čimbenika okoliša koji utječu na razvoj PsA. Oni uključuju debljinu, tešku psorijazu, psorijazu vlasišta, genitalnu i inverznu (ili intertriginoznu) psorijazu, psorijazu nokata, ozljede ili duboku leziju u ozlijeđenom području (Koebnerov fenomen) (6). U jednoj velikoj populacijskoj studiji dokazano je da je debljina povezana sa PsA (7).

Povijesno, infekcija se povezivala s etiopatogeneзом PsA, a dvije novije studije potvrđuju povezanost infekcije i razvoja PsA (8, 9). Patisson i suradnici uspoređivali su prevalenciju vanjskih faktora kod 98 britanskih bolesnika sa PsA i 163 sa psorijazom tijekom 10 godina prije pojave artritisa. Utvrdili su da su fizička trauma, cijepjenje protiv rubeole, oralne ulceracije i promjena prebivališta povezani s pojavom PsA (8). U drugoj studiji Ester i suradnici našli su da su infekcije koje nalažu antibiotike, ozljede te zanimanja što iziskuju nošenje teškog tereta povezani sa PsA (9).

Novija istraživanja upućuju na utjecaj mikrobioma crijeva i upale crijeva na pojavu psorijatičnog artritisa (10). Pacijenti sa spondiloartritisima imaju poseban mikrobiom koji putem IL-23 reagira s imunskim sustavom. IL-23 izlučuje se iz epitela probavne cijevi (11) i njegova je produkcija povećana u pacijenata sa

spondiloartritisima, što će detaljnije biti opisano poslije.

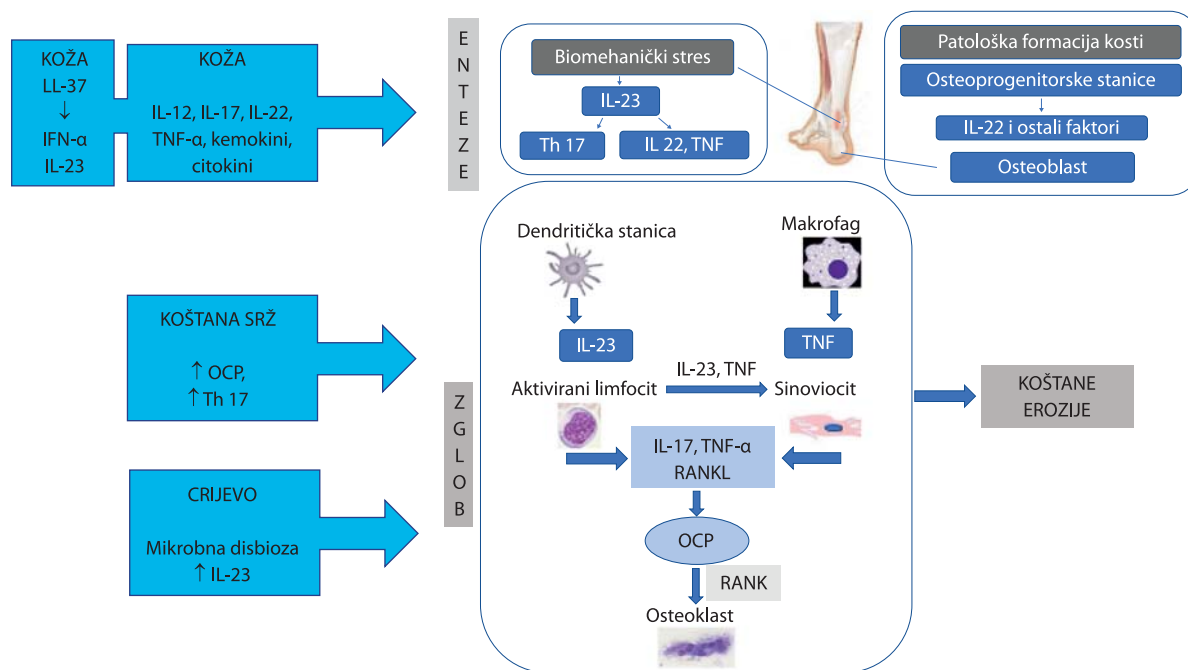
Danas ima puno dokaza da je enteza ključni izvor i pokretač upale u PsA te da je upravo mikrotrauma entezalnog tkiva odgovorna za pokretanje upalnog procesa kod genetički predisponirane osobe (12). Ljudske enteze u određenoj dobi pokazuju mikroozljede iako nije jasno radi li se samo o mehaničkom stresu ili o upali i početku bolesti (13). Fibrozna hrskavica u sklopu enteza avaskularno je područje visoko podložno mehaničkom stresu te je obilno prisutna u području skočnoga zgloba i stopala gdje se PsA često javlja. Takvih područja ima i u sakroilijakalnim i sternoklavikularnim zglobovima koji su često zahvaćeni u PsA, a radi se o sinovijskim zglobovima koji imaju perpendikularnu orijentaciju te u kojih je prilježna kost izložena istom tipu mehaničkog stresa kao i kod stopala (14). Doprinos mehaničkog stresa otvara novu poveznicu s kožom i noktima u PsA i Koebnerovim fenomenom, a njegovu razumijevanju znatno su pridonijela istraživanja daktilitisa magnetskom rezonancijom (15). Teorije mehaničkog stresa također nude objašnjenje zašto pacijenti s višim indeksom tjelesne mase u 4. i 5. desetljeću života češće razvijaju PsA (14).

Imunosni poremećaji

Dokazano je da limfociti T imaju važnu ulogu u psorijazi i PsA. Glavna uloga CD8+ T-limfocita potvrđena je povezanošću s alelima HLA razreda I i oligoklonskom ekspanzijom CD8+ (16). Sekvencijske analize nekih klonova stanica T sugeriraju da se radi o klonskoj ekspanziji induciranoj antigenima. U studijama sa PsA utvrđeno je da su neki T-klonovi zajednički sinovijskim membranama i kožnim lezijama, što sugerira da zajednički antigen, a radi se o antimikrobnim peptidima, upravlja T-staničnim imunskim odgovorom u zglobovima i koži u kojem sudjeluju imunске stanice prirodne i specifične imunosti (17, 18). Uloga B-stanica u PsA uglavnom je nepoznata iako su neke novije studije pokazale da su protutijela na peptide koji dijele homologne sekvencije s antigenima kože i enteza nađena u 85% bolesnika sa PsA (19).

U sinovijskoj tekućini psorijatičnog artritisa povećan je broj stanica tipa 17 koje uključuju CD4+ tip 17 pomoćničke T-stanice (Th-17) i tip 3 prirodnih limfocita (stanice koje proizvode interleukin 17A i interleukin 22) te limfocite CD4+CD8+ (20). Važnu ulogu u patogenezi PsA imaju i $\gamma\delta$ T-stanice, *natural-killer* (NK) stanice i mastociti koji su izvor IL-17, a njihov učinak s IL-23 ovisi o mjestu interakcije i kontekstu (11, 21).

Brojni radovi i recentna istraživanja naglašavaju središnju ulogu osi interleukin 23/interleukin 17 te



SLIKA 1. Patogenetski putevi u psorijatičnom artritisu (modificirano prema referenciji br. 16)

FIGURE 1 Pathogenic pathways in psoriatic arthritis (modified according to reference No. 16)

Kratice: IFN- α – interferon alfa; LL-37 – antibakterijski peptid LL-37; OCP – osteoklastni prekursor; RANK – receptor koji aktivira receptor NF- κ B; RANKL – RANK-ligand

citokinskog puta TNF- κ B u patogenezi psorijaze, PsA i aksijalnog spondiloartritisa (22, 23).

Interakcijom genetskih i vanjskih čimbenika upalni proces počinje na različitim mjestima (slika 1.). U kožnim psorijatičnim plakovima DNK oslobođena iz keratinocita veže se na antibakterijski peptid LL-37 i stimulira oslobađanje interferona α (INF- α) iz plazmocitoidnih dendritičkih stanica, aktivirajući kožne dendritičke stanice koje migriraju u drenažne limfne čvorove te pokreću diferencijaciju stanica Th-1 i Th-17 (18). Iz njih se u koži oslobađaju IL-12, IL-17, IL-22 i TNF- α te drugi citokini i kemokini. U koži bolesnika sa psorijazom postoje i brojne prirodne limfatične stanice kao što su $\gamma\delta$ T-stanice koje su dodatni izvor IL-17 (24).

Ekspanzija stanica Th-1 i Th-17 te osteoklastnih prekursora (engl. *osteoclast precursors* – OCP) zbiva se i u koštanoj srži (16).

U crijevima mikrobna disbioza (smanjena mikrobna raznolikost) može započeti upalu u ileoceckumu i dovodi do oslobađanja IL-23 i Th-17-stanica. Posljedična nizvodna signalizacija dovodi do sekrecije upalnog citokina IL-17 i imunoregulatornog citokina IL-22 (25). Radovi koji govore o povećanoj frekvenciji supkliničke upale probavne cijevi i disbiozi u bolesnika sa PsA koje su usporedili sa zdravim kontrolama podupiru potencijalnu os probava-zglob u patogenezi PsA (26). Studije o genetici PsA podupiru primjenu terapija kojima je cilj IL-23 te kao potencijalne ciljeve identificiraju aminopeptidaze i mikrobiom probavne cijevi (10).

Kako je već prije rečeno, alternativa tomu modelu jesu enteze kao inicijalno mjesto mišićno-koštane bolesti. U entezama IL-23, koji se oslobađa biomehaničkim stresom ili traumom na mjestu vezanja tetiva za entezu, aktivira stanice Th-17 i druge citokine, uključujući IL-22 i TNF- α , što rezultira upalom, erozijom kosti i njihovim patološkim formacijama. Dodatno, upala je povezana s novom populacijom prirodnih limfocita koji se nalaze u entezama i proizvode interleukin 17 (27). Mezenhimne stanice diferenciraju se u osteoblaste kao odgovor na IL-22 i druge signalne puteve formirajući entezofite u perifernim entezama, zglobovima i sindezmofite na kralježnici. Stanice Th-17, OCP i dendritičke stanice mogu doći u zglob iz priležecih enteza ili krvlju (28). Povećana ekspresija receptorskih aktivatora NF- κ B (RANK) liganda (RANKL) na sinoviocitima koji oblažu zglob, udružena je s povišenom razinom TNF, IL-17 i RANKL-a na infiltrirajućim stanicama, što dovodi do diferencijacije OCP-a u osteoklaste uz sinovitis i resorpciju kosti.

Tezu o povezanosti entezitisa, sinovitisa i promijenjene remodelacije kosti potvrđuje i mišji model u kojem dodavanje IL-23 dovodi do upalnog artritisa s dominacijom enteza, sličnog spondiloartritisu s erozijama kosti i formiranjem novih koštanih izdanaka (29). Drugi mišji model pokazao je da prekomjerna ekspresija IL-23 također dovodi do upale i erozivnog artritisa (30).

Sinovijsko tkivo u pacijenata sa PsA sličnije je sinoviji pacijenata sa spondiloartritisima nego onih s reumatoidnim artritisom s više prokrvljenosti, više neutrofila uz odsutnost protutijela protiv citruliniranog peptida (16, 31). U odnosu prema RA, u sinoviji zgloba u PsA manji je broj infiltrirajućih T-limfocita i plazmatskih stanica, dok je ekspresija TNF i IL-1, IL-6 i IL-18 slična u obje bolesti (32). Već je prije rečeno da je sinovija psorijatičnog artritisa bogata s IL-17 i funkcionalno aktivnim IL-17/RA-receptorima za IL-17 (16). Više istraživanja upućuje na to da IL-17 utječe na destrukciju kosti i hrskavice u upalnom artritisu, a to je potvrđeno i u kliničkim istraživanjima s lijekovima koji inhibiraju IL-17a (sekukinumab, iksekizumab) (33). Razumijevanju uloge IL-17 u patologiji zgloba pri PsA pridonosi i istraživanje Menona i suradnika koji su proučili sposobnost IL-17 da inducira matriksnu metaloproteinazu 3 (MMP-3) i citokine putem sinoviocita sličnih fibroblastima (FLS) uzetih iz sinovije PsA te uočili njihov robustan odgovor s IL-17. Primijećena je povećana produkcija IL-6, IL-8 i MMP-3 nakon izlaganja IL-17 u kulturi FLS-a pacijenata sa PsA (34). IL-17 potiče i koštane erozije povećanom ekspresijom RANKL-a – ključnog regulatora osteoklastogeneze. S druge strane, nizvodni efekti IL-17 utječu na sve važnije komponente patoloških događaja u koži i zglobu (35).

U dodatnom razumijevanju patogeneze PsA danas nam pomaže i sve bolje rasvjetljavanje intrastaničnih putova citokinskog signaliziranja, a to otvara i nove mogućnosti liječenja.

IL-23 veže se za IL-12R β 1 i IL-23R, što dovodi do aktivacije Tyk-2 (tirozin kinaza) i JAK-2 (Janus kinaza) te fosforilacije STAT-3 (engl. *signal transducer and activator of transcription*) i inducibilne κ B- α kinaze vodeći do aktivacije NF- κ B, a to za posljedicu ima pojačanu ekspresiju IL-17 i IL-23 (36).

IL-17A (IL-17) jedan je od 7 glikoproteina porodice IL-17 koji se veže na IL-receptore (IL-17RA/IL-17RC), prisutne u različitim stanicama što sudjeluju u patogenezi PsA. IL-17RA i IL-17RC djeluju preko specifičnih domena SEFIR (engl. *similar expression to fibroblast growth factor genes* – SEF i IL-17R) zajedno s adaptorskim proteinom Act-1 koji je povezan s inducibilnom I κ B-kinazom, nužnom za neutrofiliju induciranu s IL-17 (37, 38). Fosforilacija Act-1 dovodi do aktivacije NF- κ B-aktivatora proteina 1 (AP-1) (38). To je samo jedan od načina kako os IL-23/17 utječe na aktivaciju NF- κ B-putova.

TRAF-6 (engl. *tumor necrosis factor receptor-associated factors*) ključna je signalna komponenta za RANK-receptor koja vodi aktivaciji NF- κ B te protoonkogenih transkripcijskih faktora c-Fos i c-Jun što dovode do produkcije MMP-a i drugih enzima razarača (39). Malene molekule kao što su inhibitori JAK, od

kojih su baricitinib i tofacitinib već odobreni za liječenje reumatoidnog artritisa, sada se istražuju i u liječenju PsA. Druga malena molekula, apremilast, koja je inhibitor fosfodiesteraze 4, specifične za ciklički adenzin monofosfat (cAMP), povisuje intracelularne razine cAMP-a i time smanjuje ekspresiju TNF- α , IL-23, IL-17 te drugih citokina važnih u patogenezi psorijaze i PsA (40, 41).

Zaključak

Interakcija genetskih i vanjskih čimbenika pokreće imunosne procese dovodeći do kožnih i zglobnih manifestacija psorijatičnog artritisa. S obzirom na to da T-stanice prepoznaju iste antigene u koži i zglobu bolesnika sa psorijatičnim artritisom, a os IL-23/IL-17 ključna je u patogenezi obje bolesti te je terapijska neutralizacija IL-17A i IL-23/IL-12 učinkovita u obje bolesti, sve se češće pomišlja da su psorijaza i psorijatični artritis jedna bolest s različitim obilježjima, a različita ekspresija citokina u različitim tkivima mogla bi objasniti različite lokalne manifestacije (23). Bolje razumijevanje i izvanstaničnih i unutarstaničnih putova citokinske signalizacije u PsA znatno pridonosi razvoju novih, učinkovitih lijekova za ovu heterogenu bolest.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):664–7.
2. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134–44.
3. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
4. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):233–9.
5. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):816–36.
6. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(10):540–8.
7. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 1(8):1273–7.

8. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):672–6.
9. Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1091–7.
10. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis – insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;12(2):81–91.
11. Becker C, Wirtz S, Blessing M, et al. Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest*. 2003;112(5):693–706.
12. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat*. 2001;199(Pt 5):503–26.
13. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):703–10.
14. Eshed I, Bollow M, McGonagle D, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1553–59.
15. Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):185–89.
16. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–70. doi: 10.1056.
17. 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(6):479–91.
18. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014; 5:5621. doi:10.1038.
19. Dolcino M, Lunardi C, Ottria A, Tinazzi E, Patuzzo G, Puccetti A. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115424. doi: 10.1371.
20. Leijten EFA, van Kempen TS, Boes M, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(10):2673–8.
21. Kenna TJ, Brown MA. The role of IL-17-secreting mast cells in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:375–9.
22. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 Axis in Psoriatic Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(0):496–502.
23. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17axis data. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):10–15.
24. Cai Y, Shen X, Ding C, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011; 35(4):596–610.
25. Awasthi A, Riol-Blanco L, Jager A, et al. Cutting Edge: IL-23 Receptor GFP Reporter Mice Reveal Distinct Populations of IL-17-Producing Cells. *J Immunol*. 2009;182(10):5904–8.
26. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128–39.
27. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. IL-23-dependent $\gamma\delta$ T cells produce IL-17 and accumulate in enthesitis, aortic valve, and ciliary body. *Arthritis Rheumatol*. 2016;11(10):300–8.
28. Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):66–75.
29. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4–CD8–enthesial resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
30. Adamopoulos IE, Tessmer M, Chao C-C, et al. IL-23 is critical for induction of arthritis, osteoclast formation, and maintenance of bone mass. *J Immunol*. 2011;187(2):951–9.
31. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell P, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:291–304.
32. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κ B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1244–56.
33. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26(4):361–70.
34. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272–81.
35. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:183–93.
36. Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002; 168(11):699–708.
37. Toy D, Kugler D, Wolfson M. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*. 2006;177(1):36–9.
38. Bulek K, Liu C, Swaidani S, et al. The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation. *Nat Immunol*. 2011;12(9):844–52.
39. Qu F, Gao H, Zhu S, et al. TRAF6-dependent Act1 phosphorylation by the I κ B kinase-related kinases suppresses interleukin-17-induced NF- κ B activation. *Mol Cell Biol*. 2012;32(19): 3925–37. doi: 10.1128/MCB.00268-12. Epub 2012 Jul 30.
40. Tasken K, Aandahl EM. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev*. 2004;84(1): 137–67.
41. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724–34.