

МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА ПРИ ПСОРИАЗЕ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Ю.Ю. ЕГОРОВА, С.В. ЗИТНЕР

Mechanism of the biological effect of the tumor necrosis factor-alpha at psoriasis

L.F. ZNAMENSKAYA, YU.YU. YEGOROVA, S.V. ZITNER

Об авторах:

Л.Ф. Знаменская — заведующий отделом дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Ю.Ю. Егорова — ординатор ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

С.В. Зитнер — ординатор ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

Среди разнообразных цитокинов особое место в иммунопатогенезе псориаза занимает фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor α , TNF- α). Накопленная за последние десятилетия информация об этом цитокине позволила создать ряд биологических препаратов, блокирующих TNF- α , которые с успехом применяются в клинической практике при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и псориатического артрита. В обзоре представлены основные сведения о структуре самого цитокина и его рецепторного аппарата, о механизмах регуляции синтеза TNF- α , путях передачи сигнала как основе реализации биологических эффектов цитокина в развитии псориатических поражений кожи.

Ключевые слова: псориаз, фактор некроза опухоли-альфа, tumor necrosis factor α , TNF- α , цитокины, биологическая роль.

Among different cytokines, tumor necrosis factor-alpha (tumor necrosis factor α , TNF- α) plays a special role in psoriatic immunopathogenesis. Data on this cytokine collected for the recent decades made it possible to create a number of biological drugs blocking TNF- α , which are successfully applied in clinical practice for treating medium to severe psoriasis and psoriatic arthritis. This review presents general information about the cytokine structure and its receptor apparatus, regulation mechanisms of TNF- α synthesis and ways of signal transmission as the basis needed to implement the biological effects of cytokine in the development of psoriatic skin affections.

Key words: psoriasis, tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor α , TNF- α , cytokines, biological role.

Проблема псориаза — одна из наиболее актуальных в современной дерматологии. В зависимости от степени тяжести и локализации псориатических поражений у пациентов могут возникать физические и психоэмоциональные расстройства, нарушения социальной и профессиональной адаптации. В связи с этим продолжается изучение вопросов этиологии и патогенеза заболевания для создания новых эффективных методов лечения. Известно, что в основе развития псориаза лежит комплекс сложных иммунопатологических механизмов. При этом важную роль играет аномально повышенное высвобождение кератиноцитами и активированными иммунокомпетентными клетками ряда провоспалительных цитокинов.

Цитокины — регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма. Они имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, таких как политропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимо-

действия со специфическими клеточными рецепторами, участие в формировании цитокиновой сети. Действие цитокинов на клетки-мишени может осуществляться аутокринно, т. е. непосредственно на саму клетку, секретирующую цитокин; паракринно — на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента; эндокринно — дистантно на клетки любых органов и тканей организма [1]. Среди многообразия цитокинов особое место в иммунопатогенезе псориаза занимает фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor α , TNF- α).

Цитокин TNF- α был выделен в 1975 г. как гликопротеин — продукт синтеза макрофагов, способный вызывать геморрагический некроз саркомы [2]. Изучение цитокина шло быстрыми темпами. Уже в 1985 г. была расшифрована нуклеотидная последовательность гена TNF- α и синтезирован рекомбинантный TNF- α [3].

TNF- α является членом большого суперсемейства цитокинов, состоящего из более чем 20 пептидов, которое включает в себя группу следующих медиаторов: лимфотоксин (LT; ранее известный как TNF- α), FAS лиганд (FasL), лиганды к дифференцировочным антигенам клеток гемопоэтического ряда (лиганды CD40, CD30, CD27), APRIL

(лиганд, индуцирующий пролиферацию), TRAIL (TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд), TWEAK (TNF-подобный индуктор апоптоза), BlyS (стимулятор В-лимфоцитов), BAFF (фактор, активирующий В-клетки) и RANK лиганд (рецептор-активатор NF- κ B)[4]. Функции многих из этих белков еще не известны, и их роль в патогенезе воспалительных заболеваний кожи изучена недостаточно [5].

Медиаторная активность лигандов и рецепторов цитокинов суперсемейства TNF чрезвычайно разнообразна. Однако имеются и общие черты. Например, все они, за исключением LT, являются гомотримерными белками. Члены суперсемейства TNF главным образом вовлечены в регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза, некоторые из них, включая TNF- α , LT, FasL, CD30L и CD40L, также имеют провоспалительные свойства, реализуемые преимущественно через индукцию ядерного фактора транскрипции NF- κ B [4—6].

Существуют две формы TNF- α : трансмембранная (про-TNF) и растворимая (секреторная, зрелая). Первоначально цитокин представляет собой мономер, встроенный в клеточную мембрану и состоящий из 233 аминокислотных остатков (26 кД). Это так называемая трансмембранная форма, которая обуславливает паракринные эффекты TNF- α . Растворимая форма TNF- α образуется путем протеолитического отщепления внеклеточного домена трансмембранной формы за счет действия TACE (TNF-конвертирующего фермента), или адамализина, члена класса трансмембранных протеолитических ферментов, имеющих в своем составе домен матричной металлопротеиназы [7, 8].

Растворимая форма TNF- α содержит три совершенно идентичных полипептидных цепи, состоящих из 157 аминокислотных остатков (17,3 кД), которые олигомеризуются с образованием активного гомотримера. По своей биологической активности растворимая форма во многом превосходит трансмембранную, и именно с помощью этой формы TNF- α реализует свои основные функции [7].

TNF- α могут продуцировать многие клетки организма: В- и Т-лимфоциты, базофилы, эозинофилы, дендритные клетки, натуральные киллеры, нейтрофилы, тучные клетки, астроциты, фибробласты, клетки глии, клетки пигментного эпителия сетчатки, кератиноциты, нейроны, остеобласты, гладкомышечные клетки, клетки сперматогония и многие виды опухолевых клеток. Однако основными источниками синтеза TNF- α являются моноциты и тканевые макрофаги [6].

Ген TNF- α — один из наиболее быстро реагирующих генов. Уровень мРНК цитокина увеличивается уже через 15—30 мин. после стимуляции клетки различными агентами. В макрофагах экспрессия гена TNF- α запускается биологическими, химическими и физическими стимулами, в том числе виру-

сами, опухолевыми клетками, комплементом, продуктами бактерий и паразитов, другими цитокинами — интерлейкинами (IL-1 β , IL-2), интерфероном γ (INF- γ), гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF) и непосредственно самим TNF- α — ишемией и травматическим повреждением тканей. Для других клеток, продуцирующих TNF- α , эффективными могут быть другие стимулы, например липополисахариды для моноцитов, представление Т-клеточного рецептора для Т-лимфоцитов, УФ-свет для фибробластов и др. [6].

Важное значение в посттранскрипционной регуляции экспрессии TNF- α отводится 3' области мРНК, богатой аденозин-уридиновыми повторами (AU). Считается, что регуляция трансляции мРНК TNF- α ассоциирована с действием ряда белков, связывание которых с AU-областью ведет к стабилизации или дестабилизации мРНК. Показано дестабилизирующее действие белка тристетрапролина и стабилизирующий эффект протеина HuR (Elav-подобный РНК-связывающий белок). Эти данные представляют особый интерес с позиций разработки новых лекарственных средств для лечения хронических воспалительных заболеваний, в том числе и псориаза [9, 10].

Подавлять экспрессию гена TNF- α могут кортикостероиды, простагландины, а также медиаторы, синтезированные под действием самого TNF- α . Регуляция синтеза TNF- α особенно важна при хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся чрезмерной продукцией этого цитокина. Следует отметить, что использование нестероидных противовоспалительных средств, уменьшающих синтез простагландинов, способствует увеличению продукции TNF- α [7].

Биологическая функция TNF- α реализуется путем связывания лигандов с рецепторами клеток-мишеней. Существуют два типа структурно и функционально различных рецепторов: тип I (TNF-RI; p55; CD120a) и тип II (TNF-RII; p75; CD120b), представляющих собой трансмембранные гликопротеиды, внеклеточные домены которых сходны, а внутриклеточные — различны, что обеспечивает передачу сигналов, опосредующих различные биологические эффекты. TNF-RI и TNF-RII присутствуют на всех клетках, за исключением эритроцитов. При этом TNF-RI более широко распространены и одинаково представлены на всех клетках организма, а TNF-RII экспрессируются преимущественно на эндотелиальных клетках и клетках гемопоэтического ряда [11].

Экспериментально подтверждено, что TNF-рецепторы различаются сродством к TNF- α . Связь цитокина с TNF-RI прочная, практически необратимая в связи с очень медленной скоростью диссоциации. В свою очередь, сродство цитокина с TNF-RII значительно ниже. При низкой концентрации

TNF- α TNF-RII может выступать в роли депо цитокина, задерживая его в организме и обеспечивая, в случае необходимости передачу сигнала на TNF-RI [11, 12].

Существуют два внутриклеточных сигнальных пути, реализуемых через TNF-RI: апоптотический и провоспалительный. Запуск того или иного пути осуществляется в результате последовательного взаимодействия ряда белков-посредников (адапторов). К ним относится RIP (взаимодействующий с рецептором белок), передающий сигнал на TRADD (белку домена смерти, связанному с TNF-RI), непосредственно с которого начинаются апоптотический и провоспалительный сигнальные пути. TNF-RI активирует тот же апоптотический путь, что и FAS (основной путь реализации апоптоза). При этом общим этапом является активация FADD (Fas-ассоциированного белка домена смерти), инициирующего в свою очередь последовательную активацию каскада каспаз, играющих центральную роль в осуществлении апоптоза. Апоптотический путь TNF-RI играет лишь второстепенную роль и часто замаскирован эффектами главного провоспалительного пути, который реализуется путем взаимодействия TRADD с TRAF-1 и TRAF-2 (TNF-RI ассоциированных факторов 1 и 2), активируя ядерный фактор κ B (NF- κ B). NF- κ B — управляющий транскрипцией ДНК белок, стимулирующий синтез различных пептидов, ответственных за пролиферацию и воспаление [13—15].

Помимо этого существует третий сигнальный путь, реализуемый через TNF-RII, посредством которого осуществляется контроль межклеточных взаимодействий, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Индукция этого сигнального пути осуществляется с помощью активации TRAF-2, запускающего процесс последовательного фосфорилирования MAPK (активированной митогеном протеинкиназы) с последующей активацией транскрипционного AP 1 (белок-активатор 1), регулирующего экспрессию различных генов [11, 16]. Внутриклеточные механизмы, способствующие или препятствующие запуску того или иного сигнального пути, зависят от ряда факторов: активация NF- κ B-зависимого пути приводит к торможению апоптоза, а его ингибирование усиливает апоптотический эффект TNF- α [17, 18]. Выбор доминирующего пути также зависит от внутриклеточной концентрации белков-посредников. Например, увеличение внутриклеточной концентрации RIP, вызванное IL-2, ведет к апоптозу клеток, а истощение RIP тормозит его [19].

В процессе жизнедеятельности трансмембранные формы TNF-рецепторов расщепляются протеолитическими ферментами семейства металлопротеиназ и «слущиваются» с поверхности клеток, превращаясь в растворимые формы, поступающие в кровотоки. Растворимые формы рецепторов TNF- α

сохраняют свою способность связывать TNF- α и могут выступать в качестве естественных ингибиторов биологической активности цитокина [20]. Эта особенность интересна с точки зрения возможности их терапевтического применения или создания аналогичных лекарственных препаратов с помощью рекомбинантных технологий.

Биологическое действие цитокина TNF- α неоднозначно. С одной стороны, TNF- α играет ключевую роль в патогенезе множества патологических состояний, таких как токсический шок и сепсис, ДВС-синдром, псориаз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, саркоидоз, онкологические заболевания, реакции отторжения трансплантатов, сердечная недостаточность [21—25]. С другой стороны, известно, что TNF- α является одним из важнейших медиаторов в реализации защитной функции организма при бактериальной, паразитарной и вирусной инфекциях [26].

В настоящее время общепризнано участие TNF- α в следующих процессах: 1) регуляции роста, дифференцировки, метаболизма различных типов клеток; 2) провокации кахексии путем активации липолиза и ингибирования липопротеинлипазной активности в адипоцитах; 3) инициации апоптоза малигнизированных, инфицированных вирусом клеток, Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток; 4) в воспалительных реакциях [7].

TNF- α является мощным индуктором воспалительного ответа и ключевым регулятором врожденного иммунитета. Установлено, что провоспалительное действие TNF- α реализуется путем активации синтеза других провоспалительных цитокинов, главным образом IL-1. Под действием TNF- α синтезируется ряд цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, INF- γ , TGF- β (трансформирующий фактор роста β), LIF (фактор, ингибирующий лейкемию), MIF (фактор торможения миграции макрофагов); гормонов (кортизол, адреналин, глюкагон, инсулин и норадреналин) и различных других молекул (белки острой фазы, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, фактор активации тромбоцитов (PAF), оксид азота и простагландины) [7].

Защита организма от инфекционных агентов осуществляется за счет инактивации микроорганизмов и их элиминации. Однако некоторые микроорганизмы, такие как *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Histoplasma* и *Salmonella*, могут существовать внутри макрофагов. Цитокины, главным образом TNF- α и INF- γ , предотвращают реактивацию бактерий [7, 27] и создают оптимальный баланс между микро- и макроорганизмами, который может нарушаться при лечении больных ингибиторами TNF- α .

TNF- α считается одним из главных цитокинов, участвующих в формировании гранулем при саркоидозе, туберкулезе и болезни Крона [21, 28—32]. Под гранулемой понимают очаг продуктивного воспаления, формирующийся в результате пролифе-

рации и трансформации клеток моноцитарного ряда в макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки (клетки Пирогова — Лангханса). Взаимодействие клеток гранулемы регулируется цитокинами TNF- α , INF- γ и IL-1. Присутствие TNF- α — обязательное условие для формирования и существования гранулемы. TNF- α стимулирует синтез эндотелиальными клетками гранулемы мощного хемокина MCP 1 (протеиновый хемоаттрактант моноцитов 1, monocyte chemoattractant protein-1), способствующего миграции моноцитов к месту гранулематозного воспаления [33—35]. Японскими учеными продемонстрировано, что при легочном саркоидозе TNF- α и INF- γ индуцируют экспрессию молекул клеточной адгезии (ICAM-1) на поверхности альвеолярных макрофагов, опосредуя их агрегацию [36]. Снижение активности TNF- α подрывает защитные механизмы путем ослабления синергизма TNF- α и INF- γ , поэтому при применении блокаторов TNF- α существенно повышается риск реактивации туберкулеза. Известно, что при развитии туберкулеза на фоне назначения ингибиторов TNF- α приблизительно в половине случаев речь идет о внелегочных или диссеминированных формах заболевания, тогда как в общей популяции в 80% случаев туберкулез проявляется только легочным поражением [27—29].

Характер иммунного ответа при острых и хронических воспалительных заболеваниях различен. При остром инфекционном процессе обычно быстро активируется экспрессия цитокинов, таких как TNF- α и IL-1, приводя к опосредованному цитокинами воспалению и элиминации агента. При хронических воспалительных заболеваниях (например, при псориазе) в результате воздействия какого-либо фактора (в большинстве случаев не идентифицированного) происходит длительная стимуляция продукции цитокинов, в том числе TNF- α , что играет важную роль в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции кожи [37, 38]. При псориазе TNF- α активирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ICAM-1, которые в свою очередь иницируют ангиогенез, повышают проницаемость капилляров и миграцию лимфоцитов к очагу поражения [39, 40]. TNF- α индуцирует созревание клеток Лангерганса и их перемещение к лимфатическим узлам для дальнейшей Т-клеточной активации с формированием Т-лимфоцитов кожи (CLA) [41]. Помимо стимуляции миграции лимфоцитов в кожу TNF- α способствует экспрессии многих провоспалительных цитокинов, включая CCL27 (специфический кожный аттрактант Т-клеток памяти), активирует NF- κ B, который также запускает транскрипцию генов многих медиаторов воспалительного ответа [42]. TNF- α непосредственно участвует в формировании характерных псориазических высыпаний за счет активации пролиферации кератиноцитов и предотвращения их апоптоза посредством

увеличения количества рецепторов вазоинтестинального пептида (VIP), активации PAI-2 (ингибитора активатора плазминогена 2-го типа) и ингибитора сериновой протеазы [43].

В коже роль TNF- α не ограничивается участием в реализации врожденного иммунитета и процессах воспаления. В опытах на культуре кератиноцитов продемонстрировано участие TNF- α в процессах тканевой репарации, перестройки цитоскелета, эпидермальной дифференцировки, регуляции клеточного цикла и апоптоза, реализуемое посредством регуляции экспрессии ряда генов [42].

С учетом накопленных знаний о биологических свойствах TNF- α и механизмах их реализации в последние десятилетия разработан широкий спектр биологических агентов (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт), ингибирующих TNF- α и успешно применяющихся для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и псориазического артрита.

Представляет интерес дальнейшее изучение роли TNF- α в патогенезе других заболеваний кожи. Имеются отдельные сообщения об успешном применении блокаторов TNF- α при таких заболеваниях, как гангренозная пиодермия [44], субкорнеальный пустулез [45], рецидивирующий гидраденит [46], панникулит [47], рубцующий пемфигоид [48], реакция «трансплантат против хозяина» [49], гистиоцитоз X [50]. Механизм действия ингибиторов TNF- α при этих заболеваниях в настоящее время недостаточно изучен.

Литература

1. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3: 2: 16—2.
2. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72(9): 3666—3670.
3. Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S. et al. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the cDNA for murine tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82(18): 6060—6064.
4. Bodmer J.L., Schneider P., Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. Trends Biochem Sci. 2002; 27: 19—26.
5. Mathew S.J., Haubert D., Krönke M., Leptin M. Looking beyond death: a morphogenetic role for the TNF signalling pathway. Journal of Cell Science 2009; 122, 1939—1946.
6. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. N Engl J Med 1996; 334: 1717—1725.
7. Schottelius A.J.G., Moldawer L.L., Dinarello C.A. et al. Biology of tumor necrosis factor- α implications for psoriasis. Exp Dermatol 2004; 13: 193—222.
8. Moss M.L., Jin S.L.C., Milla M.E. et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumor-necrosis factor- α . Nature 1997; 385: 733—736.
9. Dean J.L., Wait R., Mahtani K.R. et al. The 3' untranslated region of tumor necrosis factor alpha mRNA is a target of the mRNA-stabilizing factor HuR. Mol Cell Biol 2001 Feb; 21 (3): 721—30.
10. Chae M.J., Sung H.Y., Kim E.H. et al. Chemical inhibitors destabilize HuR binding to the AU-rich element of TNF- α mRNA. Exp Mol Med. 2009 Nov 30; 41 (11): 824—31.
11. Al-Lamki R.S., Wang J., Skepper J.N. et al. Expression of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants. Lab Invest 2001; 81(11): 1503—1515.
12. Tartaglia L. A., Pennica D., Goeddel D. V. Ligand passing: the 75—kd tumor necrosis factor (TNF) receptor recruits TNF for signaling by the 55 Kd TNF receptor. J Biol Chem 1993; 268 (25): 18542—18548.

13. Jones S.J., Ledgerwood E.C., Prins J.B. et al. TNF recruits TRADD to the plasma membrane but not the trans-Golgi network, the principal subcellular location of TNF-R1. *J Immunol* 1999; 162 (2): 1042–1048.
14. Bennett M., Macdonald K., Chan S.W. et al. Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. *Science* 1998; 282(5387): 290–293.
15. Bouwmeester T., Bauch A., Ruffner H. et al. A physical and functional map of the human TNF α /NF- κ B signal transduction pathway. *Nat Cell Biol* 2004; 6(2): 97–105.
16. Zhao Y., Conze D.B., Hanover J.A., Ashwell J.D. Tumor necrosis factor receptor 2 signalling induces selective c-IAP1-dependent ASK1 ubiquitination and terminates mitogen-activated protein kinase signalling. *J Biol Chem* 2007; 282(11): 7777–7782.
17. Baeuerle P.A., Baltimore D. NF-Kappa-B: ten years after. *Cell* 1996; 87: 13–20.
18. Wang C.Y., Mayo M.W., Baldwin A.S.J. TNF-and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappa B. *Science* 1996; 274 (5288): 784–787.
19. Pimentel-Muinos F.X., Seed B. Regulated commitment of TNF receptor signaling: a molecular switch for death or activation. *Immunity* 1999; 11 (6): 783–793.
20. Edwards C.K. III PEGylated recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor type I (r-HuTNF-RI) novel high affinity TNF receptor designed for chronic inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 1999: 58.
21. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммунологии. М.: Медицина, 2006.
22. Kollias G., Douni E., Kassiotis G., Kontoyiannis D. On the role of tumor necrosis factor and receptors in models of multiorgan failure, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev* 1999 Jun; 169: 175–94.
23. Sweiss N.J., Curran J., Baughman R.P. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clin Dermatol* 2007 May-Jun; 25(3): 341–6.
24. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клин. фармакол. терапия* 2001; 1: 64–70.
25. Braun J., Sieper J. Overview of the use of the anti-TNF agent infliximab in chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 141–68.
26. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008 Jan; 214(2): 149–60.
27. Ray J.C., Wang J., Chan J., Kirschner D.E. The timing of TNF and IFN-gamma signaling affects macrophage activation strategies during Mycobacterium tuberculosis infection. *J Theor Biol* 2008 May 7; 252(1): 24–38. Epub 2008 Jan 20.
28. Wallis R.S. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007 May; 12(1): 16–21.
29. Antoniu S.A. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Jan; 14(1): 21–9.
30. Somoskövi A., Zissel G., Zipfel P.F. et al. Different cytokine patterns correlate with the extension of disease in pulmonary tuberculosis. *Eur Cytokine Netw* 1999 Jun; 10(2): 135–42.
31. Fehrenbach H., Zissel G., Goldmann T. et al. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3): 421–8.
32. Myatt N., Coghill G., Morrison K. et al. Detection of tumour necrosis factor alpha in sarcoidosis and tuberculosis granulomas using in situ hybridisation. *J Clin Pathol* 1994 May; 47(5): 423–6.
33. Hasan Z., Zaidi I., Jamil B. et al. Elevated ex vivo monocyte chemotactic protein-1 (CCL2) in pulmonary as compared with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Immunol*. 2005 Jul 7; 6: 14.
34. Roach D.R., Bean A.G., Demangel C. et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1; 168(9): 4620–7.
35. Newton S.M., Mackie S.L., Martineau A.R. et al. Reduction of chemokine secretion in response to mycobacteria in infliximab-treated patients. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Mar; 15(3): 506–12.
36. Sasaki M., Namioka Y., Ito T. et al. Role of ICAM-1 in the aggregation and adhesion of human alveolar macrophages in response to TNF-alpha and INF-gamma. *Mediators Inflamm*. 2001 Dec; 10(6): 309–13.
37. Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G. et al. Cytokines and anti-cytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008 Aug; 394(1–2): 7–21.
38. Gall J.S., Kalb R.E. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biologics: Targets & Therapy* 2008; 2(1): 115–124.
39. Watabe D., Kanno H., Yoshida A. et al. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells and CD4+ T cells from patients with psoriasis to cultured endothelial cells via the interaction between lymphocyte function-associated antigen type 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Br J Dermatol* 2007 Aug; 157(2): 259–65.
40. Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol* 2009 Jun; 90(3): 232–48.
41. Ferran M., Giménez-Arnau A.M., Bellosillo B. et al. Effector function of CLA(+) T lymphocytes on autologous keratinocytes in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2008 Nov; 99(9): 701–7.
42. Banno T., Gazel A., Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J Biol Chem* 2004 Jul 30; 279(31): 32633–42.
43. Berger E.M., Gottlieb A.B. Developments in systemic immunomodulatory therapy for psoriasis. *Curr Opin Pharmacol* 2007 Aug; 7(4): 434–44.
44. Mimouni D., Anhalt G.J., Kouba D.J., Nousari H.C. Infliximab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2003; 148 (4): 813–816.
45. Voigtlander C., Luftl M., Schuler G., Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Arch Dermatol* 2001; 137 (12): 1571–1574.
46. Sullivan T. P., Welsh E., Kerdell F.A. et al. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003; 149 (5): 1046–1049.
47. Humeniuk J.M., Gliptis E. Infliximab in the treatment of panniculitis. *World Congress Of Dermatology Paris*, July 1–5, 2002.
48. Sacher C., Rubbert A., König C. et al. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (1): 113–115.
49. Kobbe G., Schneider P., Rohr U. et al. Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse antiTNF α antibody. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28 (1): 47–49.
50. Henter J.I., Karlen J., Calming U. et al. Successful treatment of Langerhans-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001; 345 (21): 1577–1578.