

*Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)*

Citokinek, kemokinek és terápiás befolyásolásuk lehetőségei psoriasisban*

Cytokines, chemokines and their therapeutic manipulation in psoriasis

GYULAI ROLLAND DR., GAÁL MAGDOLNA DR., TABÁK RÉKA DR., BALI GÁBOR DR.,
KUI RÓBERT DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömörös plakk kialakulása bonyolult, térben és időben összerendezett sejtműködési zavar eredménye. A sejtek viselkedését és mozgását a bőrben citokinek és kemokinek határozzák meg, így ezek a molekulák alapvető szerepet töltenek be a betegség patogenezisében. A bőr, az ízületek, a körmök, és feltehetőleg az egyéb szervekben létrejövő strukturális és funkcionális károsodás hátterében a citokinek és kemokinek által mediált krónikus gyulladás áll. Az elmúlt évtizedek intenzív kutató munkájának köszönhetően a citokinek működésének befolyásolása mára a pikkelysömör terápiájának részévé vált. A cikkben a szerzők összefoglalják a citokinek és kemokinek pikkelysömörben betöltött patogenetikai szerepét, és az antipszoriaticus citokin gátlás jelenlegi és közeli jövőbeni lehetőségeit.

Kulcsszavak:

citokin, kemokin - psoriasis - TNF, Th-17

SUMMARY

The development of psoriatic plaque requires complex, chronologically and architecturally organized cellular dysfunction. Behavior and movement of cells in the psoriatic skin is orchestrated by cytokines and chemokines, thus these molecules play a pivotal role in the pathogenesis of the disease. Cytokines and chemokines cause chronic inflammation, which in turn leads to structural and functional damage not only in skin but nails, joints and other organs. Nowadays, due to intense biomedical research, modifying cytokine and chemokine effects has become part of the antipsoriatic armamentarium. The authors summarize the pathogenetic role of cytokines and chemokines in psoriasis, and the present state-of-the-art of anti-cytokine therapy of psoriasis.

Key words:

cytokine, chemokine - psoriasis - TNF, Th-17

Citokinek a psoriasis patogenezisében

A korai psoriasis kutatások középpontjában a gyulladásos folyamatok tanulmányozása állt, mivel a gyulladást általában fontos élettani folyamatnak tartották, illetve számos egyéb betegség esetén is központi jelentőséggel bírt. A pikkelysömör esetében a gyulladásos folyamatokat érintő kezdeti kutatások a prosztaglandinok és leukotriének mediátor szerepének tanulmányozására irányultak (4, 34). Az interleukinek felfedezésével azonban az érdeklődés hamarosan a citokinek, később pedig a kemokinek felé fordult (29). Szemben az arachidonsav származék prosztaglandinokkal és leukotrinékkal, a citokinek és a kemokinek kis méretű, 6-60 kd molekulású fehérjék. A szervezet csaknem valamennyi sejtje – aktivált állapotban – képes a szintetizálásukra, hatásukat specifikus receptorokon ke-

resztül, autokrin, juxtakrin vagy parakrin módon fejtik ki. A citokinek elsősorban a proliferáció, a differenciálódás, illetve a pro- és antiinflammatorikus fehérjék szekréciójának szabályozásáért felelősek, míg a kemokinek – bár némely hatásukban a citokinekkel átfedést mutathatnak – elsősorban a célsejtek mozgásának irányítását végzik. A gyulladásos folyamatok során a citokinek és a kemokinek a sejtek közötti interakciókban alapvető jelentőségűek, részt vesznek többek között az immunválasz, a sebgyógyulás, az angiogenezis, a hematopoezis, a szöveti újraképződés finomhangolásában.

A citokinek felfedezésével a kutatók a pikkelysömörös tünetes és nem tünetes bőrből igyekeztek kimutatni azok jelenlétét vagy éppen hiányát. Az immundermatológusok már korán felismerték az akkoriban ETAF-nak (epidermális sejtekből származó timocita aktiváló faktor) nevezett, később interleukin 1-re (IL-1) keresztelt citokinnek a bőr gyulladásos folyamataiban betöltött jelentőségét (16, 28).

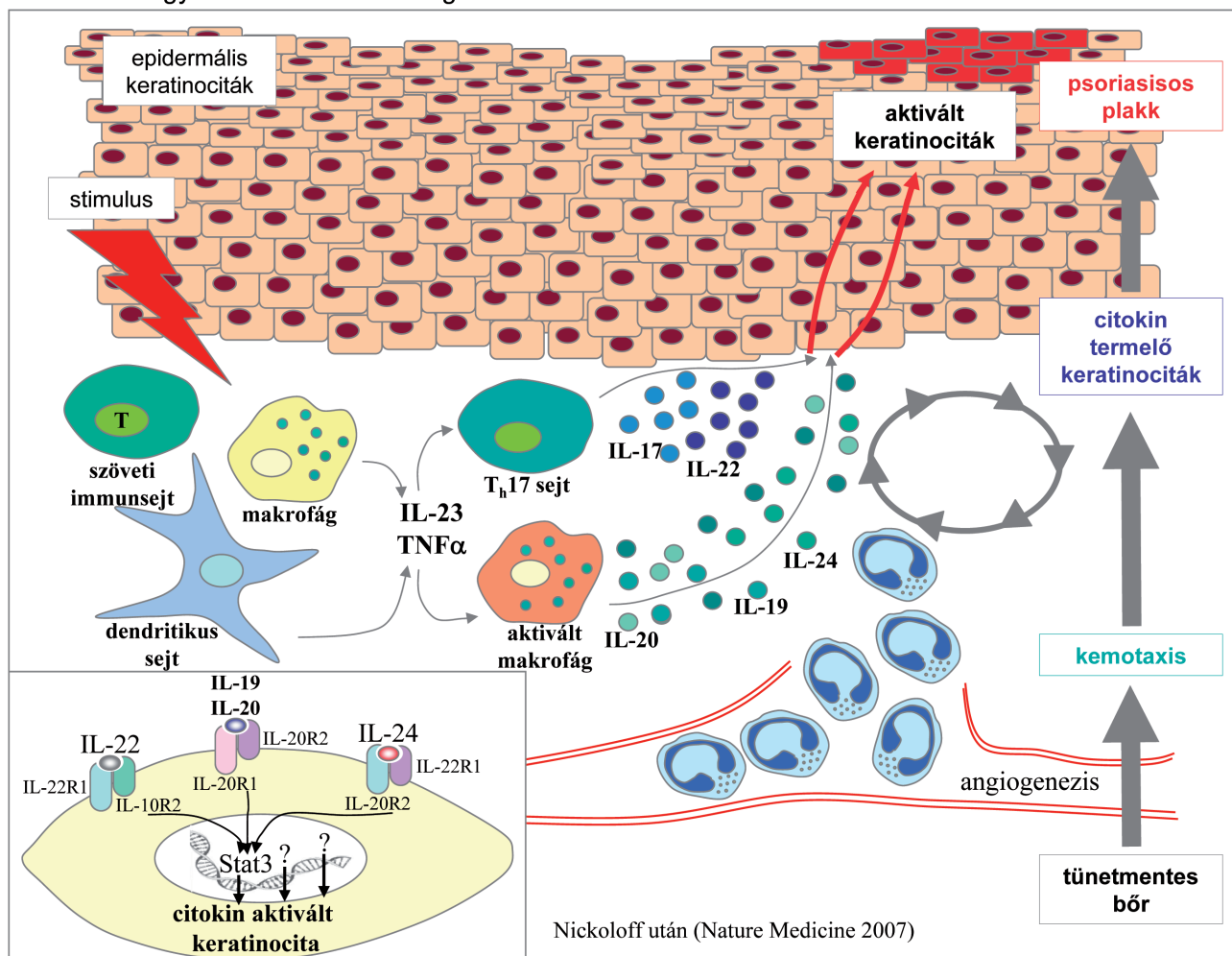
* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

A citokin és kemokin család napjainkra már több tucat tagot számlál, melyek közül számos fontos szerepet tölt be a bőr fiziológiás működésében és a különböző betegségek kialakulásában.

A citokin-mintázatok osztályozására és immunológiai jelentéskörnyezetbe történő helyezésére *Mossman* dolgozta ki a T-helper (Th)-1/Th-2 elméletet (18). A Th-1 citokin hálózat alapján működő immunreakcióban a képződő IL-2, gamma interferon (IFN- γ) és tumor nekrosis faktor (TNF) α hatására végeredményben T-sejt mediált reakció jön létre. Ezzel szemben a Th-2 folyamatban az IL-3, IL-4, IL-5 és IL-10 végső soron humorális vagy B-sejt mediált immunválasz kialakulásához vezet. A két típusú immunreakció egymást kölcsönösen kizárja, és önmagát erősíti. Az úgynevezett Th-1/Th2 paradigma logikusnak tűnik, hiszen segítségével jól elkülöníthetők egymástól a különböző patogénekre adott immunológiai válaszreakciók (T- vagy B-sejtes/humorális). Mivel psoriasisban sem specifikus patogént sem autoantigént nem sikerült egyértelműen azonosítani, a betegséget az autoimmun/immunmediált kórképek csoportjába sorolták. A Th-1/Th-2 osztályba sorolás kérdése csak az úgynevezett citokin-hálózat elmélet kidolgozása során tisztázódott (22) (1. ábra). A modell szerint a rezidens immunsejtek (T sejtek, Langerhans sejtek) és a hámsejtek a tünetmen-

tes bőrben nyugalmi állapotban vannak. A kóros események sorozatát egy úgynevezett veszély (danger) jel indítja el, ami lehet exogén ok (pl. trauma során felszabaduló citokinek vagy patogén asszociált molekulák Toll-like receptorhoz kötődése) vagy endogén stimulus (például hősook fehérjék felszabadulása, HIV-1 vagy gyógyszerek szervezetbe jutása). Ezen hatások következtében a psoriasisos tünetmentes bőrben nagyrészt proinflammatorikus, 1-es típusú citokinek szabadulnak fel (az antigénprezentáló sejtekből és a keratinocitákból elsősorban TNF α , a T sejtekből IFN- γ). Ezzel szemben 2-es típusú citokinek (pl. IL-4, IL-10) nem képződnek megfelelő mennyiségben. A gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulásának több lényeges következménye is van. A keratinociták proliferációja felgyorsul, és maguk is fontos citokin-forrássá válnak, ami autokrin módon a folyamat felerősödését eredményezi. A citokinek hatására a keratinocitákon és az endotélsejteken különböző adhéziós molekulák (pl. ICAM és VCAM) expresszálódnak, ami az ezek felismerésére képes sejtfelszíni struktúrákkal (pl. LFA-1) rendelkező leukociták beáramlásának nyit kaput. Az immunsejtek ér pályából történő kilépését a gyulladástól a vérbe áramló kemotaktikus hatású kemokinek, például a CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES), CCL27 (CTACK) is elősegítik. Itt jegyezzük meg, hogy

1. Ábra. Magyarázatot lásd a szövegben.



az IL-8 psoriasisban betöltött funkciójának tisztázásában eminens szerep jutott a Dobozy professzor vezette szegedi kutatócsoportnak is (11-13). A bevándorló sejtek között nagy számban találhatóak CD4⁺CD45RO⁺ memória T sejtek, melyek hordozzák az endothelsejtek E- és P-szelektinjeit felismerő, úgynevezett bőr-homing CLA (cutan leukocita antigén) molekulát és a CCR10 kemokin receptort (a CCL27 receptorát). A bőrben a T sejtek maguk is aktiválódnak, ami további gyulladási mediátorok (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23) felszabadulását eredményezi, ezzel is erősítve a folyamat önfenntartóvá válását. Mindezek alapján egészen az elmúlt évekig a pikkelysömört egy Th-1 típusú betegségnek tartottuk (30, 33).

A krónikus gyulladási folyamatokkal kapcsolatos kutatások legújabb eredménye az IL-12/IL-23 hatására IL-17 citokint termelő sejtek felfedezése volt (9, 35). Az új elmélet szerint a Th-1/Th-2 típusú immunsejtek mellett létezik egy harmadik, az IL-17 szintézis miatt Th-17-re keresztelt T-sejt csoport is. A Th-17 sejtek az autoimmunitásban és a krónikus gyulladási folyamatokban töltenek be központi szerepet. Röviddel a Th-17 sejtek felfedezését követően felmerült az IL-17 esetleges szerepe psoriasisban is, mivel hatására a bőrben neutrophil akkumuláció következik be, és befolyásolja a bőr barrier funkciót is. A Th-17 sejtek ugyanakkor IL-6 és IL-23 hatására IL-22 termelésére is képesek, ami alapvető jelentőségű a psoriasisra jellegzetes keratinocita hyperproliferáció kialakulásában (24, 37). Legújabb vizsgálatok szerint pedig összefüggés mutatható ki a psoriasisra való hajlam és az IL-23 útvonal genetikai eltérései között (20, 21). A fentiek figyelembe vételével napjainkra a pikkelysömör patogenezisének magyarázatára egy Th-1/Th-17 modell körvonalázódik (21, 23).

A citokin gátlás lehetősége a psoriasis kezelésében

Természetesen a citokin-hálózat modell sem tartalmazza az összes, a psoriasisban szerepet játszó citokint és kemokint. A lista mégis jelentős, az egymásra ható fehérjék pedig rendkívül bonyolult hálózatot alkotnak. Mindebből elméletileg arra a következtetésre juthatnánk, hogy egy-egy citokin vagy kemokin terápiás célú gátlása vagy felerősítése hasztalan próbálkozás. A gyakorlat azonban ennek épp az ellenkezőjét igazolta, amiből mindenekelőtt azt a következtetést vonhatjuk le, hogy vannak a psoriasis patogenezise szempontjából alapvető jelentőségű és másodlagos fontosságú citokinek.

Az immunológiai folyamatok fontosságára a végső bizonyítékot psoriasisban egy véletlen terápiás megfigyelés szolgáltatta: a ciklosporin A kezelésben részesülő vesetranszplantált betegek pikkelysömöre látványosan javult (19). A ciklosporin az intracellulárisan elhelyezkedő calcineurin inhibitoraként a T sejtek aktivációjához nélkülözhetetlen citokinek (elsősorban az IL-2) termelődését és felszabadulását gátolja. A ciklosporin antipszoriátikus hatékonysága így meggyőzően bizonyította a T-sejtek és az immunológiai folyamatok központi jelentőségét a pikkelysömör patogenezisében. A molekula nagy mérete

miatt nem penetrál a hámon keresztül, ezért csak szisztémás formában alkalmazható. Egy másik calcineurin inhibitor, a tacrolimus (FK506), a cyclosporinnál 50-100-szor hatékonyabban képes a T sejt aktiváció gátlására, pikkelysömörben való szisztémás alkalmazása azonban egyelőre nem terjedt el, lokális formában pedig nem hatékony (38).

A ciklosporinnal végzett klinikai vizsgálatok megnyitották az utat a célzott antipszoriátikus immunterápiák előtt. Ilyen szerek voltak a DAB389-IL2 (diftéria toxin és IL-2 molekula fúziójával előállított szer) és a CTLA4Ig (CTLA4 és IgG molekula fúziója) (1, 6), melyek a hozzájuk fűzött terápiás reményeket ugyan nem váltották be maradéktalanul, de alapvető ismeretekkel bővítették a pikkelysömör patogenezisééről és kezeléséről alkotott elképzeléseinket. Szintén nem vezetett gyakorlatban is alkalmazható terápiás eljárásokhoz a Th-2 útvonal felerősítése rekombináns citokinek (IL-10, IL-4, IL-11) segítségével (2, 5, 32).

Az első valóban hatékony, célzottan ható anti-citokin molekula a TNF α neutralizálására kifejlesztett rekombináns kiméra (egér részleteket is tartalmazó humán fehérje) infliximab volt. Az infliximabot eredetileg szepszis elleni szernek szánták, de hamarosan kiderült, hogy abban az indikációban nem hatékony. Ugyanakkor reumatoid arthritis állatmodelleken, majd később klinikai vizsgálatokban is, az infliximab jelentősen csökkentette a klinikai tüneteket. A pikkelysömörös bőrtünetek kezelésére az anti-TNF szerek az arthritis psoriatica közvetítésével kerültek át, amikor bebizonyosodott, hogy az ízületi panaszok mellett ezek a molekulák rendkívül hatékonyan javítják a psoriasisos bőrtüneteket is (7, 17, 26, 27). A klinikai gyakorlatban jelenleg három anti-TNF szer áll a bőrgyógyász rendelkezésére. Az infliximab és az adalimumab monoklonális anti-TNF α immunglobulinok, míg az etanercept a humán TNF-receptor két láncából és az emberi IgG Fc doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. Az etanercept adagolása hetente 1x vagy 2x50 mg szubkután injekcióban, az infliximabé 2, 4, majd 8 hetente történik 5 mg/kg infúzióban, míg az adalimumabot 160 mg telítő dózis után kéthetente 80 mg-os dózisban kell alkalmazni. Az anti-TNF szerek rendkívül hatékonyan csökkentik a pikkelysömörös tüneteket, tizenkét hetes kezelés hatására a különböző vizsgálatokban a betegek több mint felénél tapasztaltak legalább 75%-os javulást (egyes vizsgálatokban ilyen mértékű javulást a betegek 80%-ánál is regisztráltak). Az anti-TNF szerek rendkívül effektívek a pikkelysömör komplikált (pl. pustulosus) formáiban is.

Az antipszoriátikus szerek legújabb csoportját már célzottan a pikkelysömörös bőrtünetekben lejátszó patogenetikai folyamatok ismeretében fejlesztették ki. Már a Th-17 sejtek psoriasisban betöltött szerepének első bizonyítékai felvetették az útvonal terápiás célból történő gátlásának lehetőségét. Mind az IL-12 mind az IL-23 tartalmaz egy p40 nevű alegységet. Az IL-12 heterodimer egy p40 és egy p35 alegységből épül fel, míg az IL-23 egy p40 és egy p19 komponensből. A közös p40 alegység ellen kifejlesztett antitest (ustekinumab) javította a psoria-

sis klinikai tüneteit, és csökkentette a pikkelysömörös bőrben jelenlévő gyulladásozó citokinek és kemokinek mennyiségét(10, 31). További klinikai vizsgálatok a igazolták, hogy az ustekinumab biztonságos, és rendkívül hatékony a psoriasisos bőrtünetek kezelésében(15, 25), illetve arthritis psoriaticában csökkenti az ízületi tüneteket is (8). Az ustekinumabot az EMEA a közelmúltban regisztrálta plakk típusú psoriasis kezelésére. Hasonlóan biztató klinikai vizsgálatok folynak egy másik IL-12/IL-23 ellenes monoklonális antitesttel (ABT-874) kapcsolatban is psoriasisban(14, 36).

Az anti-citokin terápiák jelentősen különböznek az úgynevezett klasszikus gyógyszereinktől. Hatásukat célzottan, egy molekula működésén keresztül fejtik ki. Többnyire viszonylag nagyméretű, fehérje természetű anyagok, ami parenterális bejuttatási módot igényel. Lebontásuk, kiválasztásuk ugyanakkor nem kötődik egyik szervhez sem, ezért klasszikus szerv- illetve szövettoxicitással nem kell számolni. Az anti-citokin kezelésekkal kapcsolatos legfontosabb megfontolást a szerek hosszú távú krónikus immunosuppresszív hatása jelenti, ami elméletileg a fertőzések és malignus daganatok veszélyét növelheti. A biológiai készítmények klinikai alkalmazása során eddig viszonylag kevés melléhatás jelentkezett, de a rendelkezésre álló adatok többsége csak rövid vagy középtávú követést tartalmaz.

Megbeszélés

A citokinek és kemokinek alapvető szerepet töltenek be a psoriasisos plakk kialakításában és fenntartásában. A patogenetikai folyamatok jobb megértésével újabb és újabb terápiás lehetőségek kerül(het)nek a felszínre, melyek közül a citokinek és kemokinek, mint extracelluláris mediátorok, ideális célpontot jelentenek a biotechnológiai ipar számára. Várhatóan folyamatosan új szerek kerülnek majd a klinikus eszköztárába, melyek gyakorlati alkalmazása feltételezi a háttérben zajló immunológiai folyamatok értését. Fontos feladatunk továbbá az új szerek valódi helyének megtalálása a pikkelysömör komplex klinikai kezelésében, a hosszú távú mellékhatások részletes feltérképezése, az alap- és klinikai kutatások részéről pedig újabb terápiás célpontok azonosítása. Remélhetőleg így a bőr immunológiai viselkedésének és a psoriasis immunopatogenezisének jobb megértéséből más gyulladásozó betegségekben szenvedők is profitálhatnak majd, csakúgy, mint ahogy a reumatológia fejlődése elősegítette a pikkelysömörös betegek gyógyítását.

Rövidítések jegyzéke: IL – interleukin, ETAF – epidermális sejtekből származó timocita aktiváló faktor, Th – T-helper, TNF – tumor nekrozis faktor, IFN – interferon, HIV – humán immundeficiencia vírus, ICAM-1 – intercelluláris adhéziós molekula-1, VCAM-1 – vaszkuláris sejt adhéziós molekula-1 (CD106), LFA-1 – limfocita funkció-asszociált antigén-1, CLA – cutan leukocita antigén, CXCL – C-X-C típusú kemokin ligand, CCL – C-C típusú kemokin ligand, CCR – C-C típusú kemokin receptor, RANTES – regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (CCL5) kemokin, CTACK – cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27), CTLA4 – citotoxikus T limfocita antigén 4 (CD152), EMEA – European Medicines Agency

Köszönetnyilvánítás

Köszönet dr. Szabó Kornéliának a kézirat elkészítésében nyújtott segítségéért.

A közlemény az OTKA K-73548 sz. pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. Abrams J. R. és mtsai.: CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* (1999) *103*, 1243-52.
2. Asadullah K. és mtsai.: Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol* (1999) *135*, 187-92.
3. Blauvelt A.: T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) *128*, 1064-7.
4. Brain S. D. és mtsai.: Psoriasis and leukotriene B4. *Lancet* (1982) *2*, 762-3.
5. Ghoreschi K. és mtsai.: Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* (2003) *9*, 40-6.
6. Gottlieb S. L. és mtsai.: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Medicine* (1995) *1*, 442-447.
7. Gottlieb A. B. és mtsai.: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* (2004) *51*, 534-42.
8. Gottlieb A. és mtsai.: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* (2009) *373*, 633-40.
9. Iwakura Y., Ishigame H.: The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* (2006) *116*, 1218-22.
10. Kauffman C. L. és mtsai.: A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* (2004) *123*, 1037-44.
11. Kemény L. és mtsai.: Cytokine system as potential target for antipsoriatic therapy. *Exp Dermatol* (1994) *3*, 1-8.
12. Kemény L. és mtsai.: Role of interleukin-8 receptor in skin. *Int Arch Allergy Immunol* (1994) *104*, 317-22.
13. Kemény L. és mtsai.: The interleukin-8 receptor: a potential target for antipsoriatic therapy? *Eur J Pharmacol* (1994) *258*, 269-72.
14. Kimball A. B. és mtsai.: Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* (2008) *144*, 200-7.
15. Leonardi C. L. és mtsai.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* (2008) *371*, 1665-74.
16. Luger T. A. és mtsai.: Epidermal cell (keratinocyte)-derived thymocyte-activating factor (ETAF). *J Immunol.* (1981) *127*, 1493-1498.
17. Mease P. J. és mtsai.: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* (2005) *52*, 3279-89.
18. Mosmann T. R., Coffman R. L.: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology* (1989) *7*, 145-173.
19. Mueller W., Herrmann B.: Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* (1979) *301*, 555.
20. Nair R. P. és mtsai.: Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) *128*, 1653-61.

21. *Nair R. P. és mtsai.*: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* (2009) *41*, 199-204.
22. *Nickoloff B. J.*: The cytokine network in psoriasis. *Arch.Dermatol.* (1991) *127*, 871-884.
23. *Nograles K. E., Brasington R. D., Bowcock A. M.*: New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* (2009) *5*, 83-91.
24. *Nograles K. E. és mtsai.*: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* (2008) *159*, 1092-102.
25. *Papp K. A. és mtsai.*: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* (2008) *371*, 1675-84.
26. *Papp K. A. és mtsai.*: A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* (2005) *152*, 1304-12.
27. *Reich K. és mtsai.*: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* (2005) *366*, 1367-74.
28. *Sauder D. N. és mtsai.*: Epidermal cell production of thymocyte activating factor (ETAf). *J.Invest.Dermatol.* (1982) *79*, 34-39.
29. *Sauder D. N.*: Immunology of the epidermis: changing perspectives. *J Invest Dermatol* (1983) *81*, 185-6.
30. *Schlaak J. F. és mtsai.*: T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J.Invest.Dermatol.* (1994) *102*, 145-149.
31. *Toichi E. és mtsai.*: An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol* (2006) *177*, 4917-26.
32. *Trepicchio W. L. és mtsai.*: Interleukin-11 therapy selectively downregulates type I cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions. *J Clin Invest* (1999) *104*, 1527-37.
33. *Uyemura K. és mtsai.*: 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*, 701-705.
34. *Verhagen A. és mtsai.*: Confirmation of raised phospholipase A2 activity in the uninvolved skin of psoriasis. *Br J Dermatol* (1984) *110*, 731-2.
35. *Weaver C. T. és mtsai.*: Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* (2006) *24*, 677-88.
36. *Wu J. J.*: Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: ABT-874 in clinical trials. *J Am Acad Dermatol* (2008) *58*, 1083.
37. *Zheng Y. és mtsai.*: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* (2007) *445*, 648-51.
38. *Zonneveld I. M. és mtsai.*: Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* (1998) *134*, 1101-2.