

Psoriasis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar

Dr. Gül FINDIK, Dr. Fatma AYDIN, Dr. Nilgün ŞENTÜRK,
Dr. Tayyar CANTÜRK, Dr. Ahmet Y. TURANLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Psoriasis patogeneğinde immün sistemin öneminin anlaşılması yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Yeni geliştirilen biyolojik tedavi ajanları immün sistem içinde yer alan reseptörler, kemokinler ve sitokinler üzerinde etkilidir. Bu makalede psoriasisde immün bazlı biyolojik tedavi ajanlarındaki son gelişmeler özetlenmiştir.
Anahtar kelimeler: Psoriasis, immün sistem, biyolojik tedavi.

- ✓ **Biological Treatment Agents in The Psoriasis**
The importance of immune system in pathogenesis of psoriasis have led to development of new therapeutic agents that selectively act on receptors, chemokines and cytokines in immune system. This article reviews recent developments in immune based therapies for psoriasis.
Key words: Psoriasis, immune system, biologic therapy.

GİRİŞ

Psoriasis tüm dünya nüfusunun %1-3'ünü etkileyen, sık görülen kronik inflamatuvar oto-immün bir deri hastalığıdır⁽¹⁾. 1990'lı yıllara kadar psoriasisin patogeneğinde aşırı keratinosit proliferasyonu ile birlikte anormal epidermal farklılaşmanın rol oynadığı düşünülüyordu. Psoriasisin 'benign' epidermal proliferasyon için model olduğu görüşü hakimdi. Ancak son 10 yıldaki araştırmalarda epidermal hiperplazinin fokal deri bölgelerindeki immün sistem aktivasyonuna sekonder bir reaksiyon olduğu tesbit edildi ve bu immün sistem aktivasyonunun, T lenfositlerin hastalıklı deriye toplanması ile ilişkili olduğu kanıtlandı. Özellikle psoriatik plakların devamında T lenfositlerin anahtar rol oynadığının tespit edilmesi, tedavide adeta bir devrim etkisi yaratmıştır.

Psoriasisin patogeneğinde immünolojinin yerinin anlaşılması yeni tedavi ajanlarının denenmesine ve buna bağlı olarak akılcı tedavi stratejilerinin uygulanmasına neden olmuştur. Standart tedavilerin 40-50 yıl kadar uzun dönemli kullanılması ve oluşan yan etkiler nedeni ile yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç du-

ylmuştur. Başlıca tedaviler retinoidler, met-hotreksat, PUVA, siklosporin, UVB olup hastalar bu tedavileri maksimum 1-2 yıl kullanıp yanıt görülmezse başka bir forma geçilmektedir. Rotasyonel tedavilerin uygulanması ile her bir tedavinin yan etkisi teorik olarak azaltılmış olup hastanın uzun dönemli tedavileri tolere edebileceği düşüncesi doğmuştur^(2,3). Kutanöz immün reaksiyonlarda moleküler kontrol noktasının ayrıntılı incelenmesi sonucunda spesifik olarak genetik mühendislik yöntemleri kullanılarak immünolojik olaylar bloke edilebilir. Yeni biyolojik ajanların psoriasisde kullanılması moleküler tıp alanındaki en heyecan verici gelişmelerdendir. Yeni biyolojik tedaviler oldukça yüksek seçiciliği ile immün sistem dışındaki diğer hücreler üzerinde çok az yan etki gösterirler.

BİYOLOJİK TEDAVİ

Biyolojik tedavi ajanları başlıca ekstraselüler hedeflere bağlanan proteinlerden oluşur. Kutanöz inflamasyondaki immün yol başlıca; ekstraselüler adezyon proteinleri, reseptörler, sitokinler ve kemokinler üzerine yoğunlaşmış-

tır. Bu moleküller yeni biyolojik tedavi ajanlarının başlıca farmakolojik hedefidir.

Protein bazlı tedavi ajanları üç sınıfa ayrılır:

1- Antikorlar (anti-CD11a, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD2 v.b)

2- Füzyon proteinleri (DAB389-IL-2, CTLA-4Ig, TNFR1g)

3- Rekombinan sitokinler (IL-10, IL-11 v.b.).

Başlangıçta terapötik antikorlar mürin monoklonalları olup insanlarda çok kısa süreli kullanılabilirdi. Çünkü antimürin antikorlar oluşup bunların aktivitesini bloke ediyordu⁽⁴⁻⁷⁾.

Şu anda akut organ rejeksiyonunda kullanılan bir antimürin antikor mevcuttur. Bugün terapötik denemelerde kullanılan antikorlar çoğunlukla şimerik (fare ve insan antikorlarının birleşimi) ve humanizedir⁽⁷⁾.

Psoriasisde kutanöz immün yanıtın başlatılması beş basamaktan oluşmaktadır:

1- Epidermiste olgunlaşmamış halde bulunan antijen presente eden hücrelerin (APH) antijen ile karşılaştıktan sonra olgunlaşip derinin lenfatiklerinin döküldüğü lenf noduna hareketi

2- T lenfositlerin APH tarafından aktivasyonu

3- T lenfosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu

4- CLA+ (Cutaneous lymphocyte associated antigen) T lenfositlerin inflame deriye hareketi

5- Efektör immün cevap ve deri lezyonlarında T lenfosit aracılı inflamasyon.

Psoriasis tedavisinde yeni geliştirilen ajanlar etki mekanizmalarına göre (yukarıda tarif edilen beş basamak) sınıflandırılmıştır.

BAŞLANGIÇTAKİ T LENFOSİT AKTİVASYONUNU ENGELLEYEN İLAÇLAR

ANTI-CD11a (EFALİZUMAB) (hu1124)

T lenfosit yüzeyinde bulunan 'lymphocyte functional antigen' (LFA-1) ile antijen presente eden hücre yüzeyinde bulunan 'intercelluler adhesion molecule' (ICAM-1) bağlanmasını önler. Antijen presente eden hücre T lenfosit antijen sunarken, LFA-1 ve ICAM-1 molekülleri

etkileşimi iki hücre arasındaki bağlantının devam etmesini sağlar. T lenfosit yüzeyinde bulunan LFA-1 molekülünün (CD11a ve CD18 subünitelerinden oluşur) ekstraselüler kısmı olan subünitini (CD11a) bloke ederek ICAM-1 molekülüne bağlanmasını önler. LFA-1 T hücrelerinin aktivasyonu, deriye hareketi ve sitotoksik T lenfosit fonksiyonu için önemli bir yüzey molekülüdür. Orta-ağır psoriasisli hastalarda yapılan çalışmalar sonunda günde tek doz verilen anti-CD11a (efalizumab) nın immünobiyolojik ve klinik olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. Doz olarak 0.03 ve 10 mg/kg dozlarında verilebilir. Anti-CD11a uygulamasının psoriasisde anlamlı klinik ve histolojik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu da T hücrelerindeki CD11a düzeyinin düşüşüyle koreledir⁽⁸⁾.

Hafif soğuk algınlığı, karın ağrısı, baş ağrısı, ateş 0.3mg/kg ve altındaki dozlarda görülürken, 0.6mg/kg ve üstü dozlarda baş ağrısı doz sınırlamasına gitmek gerektiğini düşündüren en önemli yan etki olmuştur⁽⁹⁾.

Anti-CD11a nın subkutan formlarıyla ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

T LENFOSİT RESEPTÖR STİMULASYONU VEYA MODÜLASYONU YÖNTEMİYLE ETKİ YAPAN AJANLAR

1- ANTI-CD3 (HuM 291)

T hücre reseptörü (TCR), CD3 (, , ,) ve CD8 () moleküllerinden oluşur. Anti-CD3 monoklonal antikor subunitine karşı reaksiyon verir. Bu tedavi ajanı akut organ rejeksiyonu tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Anti-CD3 T hücre reseptörüne bağlandığında reseptör kısmen uyarılmakta ve sonucunda anerjik T hücreleri oluşmaktadır⁽⁵⁾. Beraberinde antijen reaktif T lenfositlerin apoptozisi de uyarılmaktadır.

2- ANTI-CD4

Mürin anti-CD4 monoklonal antikor ile yapılan ilk çalışmada psoriasisde hızlı düzelme görülmüş fakat kısa sürede antikor gelişmesi nedeni ile tedavi etkinliğini kaybetmiştir. Bu hastalarda hafif ateş ve grip benzeri yan etkiler görülmüştür. Son zamanlarda yapılan

anti-CD4 çalışmalarında humanize monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Bu çalışmalar sonunda antikor oluşumu gözlenmemiş ve kaşıntı ile saç kaybı gibi yan etkilerin dışında ciddi akut yan etkiler gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda anti-CD4 tedavisi sonrası lezyonlu deride hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerin kaybolduğu görülmüştür. İnfüzyon oldukça iyi tolere edilmiştir⁽¹⁰⁾.

YARDIMCI UYARI BLOKAJİ (Kostimulatuar Blokajı) İLE ETKİ GÖSTEREN AJANLAR

1- ANTI-CD80 (IDEC 114) (ANTI-B7-1)

APH yüzeyinde bulunan B7 molekülü iki subuniteden oluşur; CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2). Anti-CD80 APH üzerinde bulunan CD80'e (B7-1) oldukça yüksek spesifisitede ve afinitede bağlanır. Anti-CD80 ile CD28/B7 etkileşimi engellenir ve sonuçta T lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu, sitokin üretimi engellenmiş ve yaşam süresi kısaltılmış olmaktadır. Psoriasisde hastalığın aktivitesinin devamı için T lenfosit kostimulasyonu oldukça önemlidir. Bu tedavi ile CD86 ve ICAM-1 arasındaki etkileşim engellenmez. Bu da optimal blokaj için beraberinde anti-CD86 verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

2- CTLA4Ig

Füzyon proteinidir. CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen) ün ekstraselüler kısmına IgG nin bağlanması ile oluşturulur. Bu bağlanma ile çözünürlüğü artar. Solubl CTLA4Ig APH yüzeyindeki CD80 ve CD86 ya bağlanarak T hücre aktivasyonunu bloke eder. Yan etki olarak CD3+ T lenfosit sayısını düşürdüğü tespit edilmiştir.

3- IL-10

Derideki dentritik hücre yüzeyindeki CD86'nın ve bu hücrelerin T lenfositleri uyarma kapasitesinin, IL-10 verilmesiyle azaldığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan faz 2 çalışmasında rekombinan IL-10 verilen 10 hastanın 9'unda ilacın etkinliği tespit edilmiştir. Tedavi oldukça iyi tolere edilip herhangi bir yan etki gözlenmemiştir⁽¹⁰⁾.

4- ANTI-CD40 VE ANTI-CD40L

Organ transplantasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda CTLA4/B7 ve CD40/CD40L etkileşiminin monoklonal antikolar yada füzyon proteinleri ile engellenmesi ile rejeksiyon süresi uzatılmıştır. Psoriasisde de CD40 salınımı fazla olduğundan bu hastalıkta da anti-CD40 kullanılabileceği düşünülmüştür⁽⁷⁾.

5- ANTI-CD 2 MONOKLONAL ANTİKOR (MEDI-507)

LFA-3/CD2 sinyal yolu bloke edilir. Aynı zamanda T lenfosit azalmasına da yol açmaktadır.

Faz 2 çalışmalar devam etmektedir.

6- LFA-3 Ig FÜZYON PROTEİNİ (ALEFACEPT)

LFA-3'ün sadece T lenfosit yüzeyindeki CD2'ye bağlanan ekstraselüler kısmına karşı geliştirilmiş bir antikordur. Böylece LFA-3/CD2 etkileşimi engellenir. Alefaceptin T lenfosit sayısında azalmaya neden olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (PUVA veya UVB tedavisinde olduğu gibi). İlaç iyi tolere edilmiş, sadece doza bağlı olarak nezle benzeri semptomlar görülmüştür. Alefaceptin hem IV hem de IM yollarını deneyen faz 3 çalışmaları yapılmaktadır^(10,11).

T HÜCRE PROLİFERATİF SİNYALLERİNİN MODİFİKASYONU

T hücre aktivasyonunun 3.basamağı olup primer stimulan saatler sonra gerçekleşir. Mitojenik diferansiyasyonu regüle eden sitokinlerin hücre yüzeyine bağlanmasıyla gelişir. Aktivasyondan sonra T hücrelerinin proliferasyonu büyük oranda IL-2 reseptörünün kontrolündedir. Aktivasyondan saatler sonra IL-2 sentezi ile IL-2 reseptörünün (subunitesi) sentezi artar.

1- ANTI-CD25 (DAKLİZUMAB)

IL-2 reseptörünün subunitesine (CD25) karşı reaksiyon gösteren humanize antikordur. İlk olarak renal allogreft rejeksiyonunun önlenmesi için bulunmuştur. Bu ilaç "Denileukin diftitox" kadar etkili olmasa da daha iyi tolere edilmektedir. Dacluzimab lenfosit azalmasına yol açmaz ve T lenfositlerin aktivasyonu

nu ile reseptör ligant etkileşimini etkilemez. Psoriasisli hastalarda daha güçlü bir ajan (örneğin; siklosporin) ile tedaviye başlanıp, iyileşme başladıktan sonra idame tedavide daclizumab kullanılabilir⁽⁹⁾.

2- BASİLİXİMAB

CD25 blokajı yapan diğer bir ajandır. Greft rejeksiyonlarının önlenmesinde endikasyonu vardır. Az sayıda hasta gruplarında yapılan çeşitli çalışmalarda ağır psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

3- ANTİ- IL-12

IL-12 psoriatik lezyonlarda oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir. IL-12 T lenfositlerin proliferasyonunu ve IFN- salgılanmasını uyarır. Humanize IL-12 ile ilgili çeşitli klinik çalışmalar devam etmektedir⁽⁷⁾.

4- DAB₃₈₉IL-2 (DENİLEUKİN DİFTİTOX)

Aktif IL-2R için spesifik bir füzyon proteini- dir. Rekombinan DNA teknikleri ile elde edilir. Difteri toksinine bağlı insan IL-2 molekülü, spesifik olarak aktif T hücrelerindeki IL-2R ye bağlanır. ABD'de kütanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmak için onay almıştır. DAB₃₈₉IL-2 reseptöre bağlandıktan sonra endositoz ile hücre içine alınır, toksinin enzimatik fragmanı ayrılır ve bu fragman T hücre- sindeki protein sentezini inhibe ederek apopto- zise yol açar. Yapılan klinik çalışmalar son- rında psoriatik lezyonlardaki aktif T hücre sa- yısının azaldığı bunun da klinik düzelmeyele paralel olduğu tespit edilmiştir⁽¹²⁾.

SİTOKİNLER VE ANTİSİTOKİN TEDAVİLERİ

A- REKOMBİNAN SİTOKİNLER VE İMMÜN DEVİASYON

Aktif T hücreleri sadece klonal olarak çoğalmayıp, beraberinde tip 1 ve tip 2 hücreleri- ne farklılaşırlar. Psoriasis tip 1 hücre hastalığı olup tip 1 sitokin salınımı ile karakterizedir (örneğin; IFN-). Bu sitokinler de keratinosit hiperproliferasiyonuna neden olur. T_H1/T_H2 ve Tc1/Tc2 hücre dengesinin tedavi amacıyla verilen sitokinler ile manipülasyonuna immün deviasyon denir. Psoriasisde egzogen sitokinler ile (IL-4, IL-10, IL-11) tip 1 sitokin üreten T

hücrelerinin, tip 2 üreten hücrelere farklılaş- ması sağlanmaktadır.

1-IL-10

Son zamanlarda yapılan faz 2 çalışmasın- da IL-10, psoriasisli 10 hastaya 7 hafta boyun- ca verilmiş ve 9 hastada anlamlı antipsoriatik etki gözlenmiştir. Bu etki IL-10'un tip 1 sitokin sentezi için gerekli mRNA sentezini düşürme- sine bağlanmıştır. Beraberinde B7-2 (CD86) seviyesini de azalttığı tesbit edilmiştir⁽¹⁰⁾.

2-IL-11

Yapılan faz 1 çalışmada, 12 hastanın 7 sin- de düzelmeye saptanmış ve keratinositlerdeki ICAM-1 ve K16 (anormal keratinositlerin uya- rılması sonucu salgılanan sitokin) salınımının azaldığı, dolayısıyla keratinosit proliferasyo- nunda azalma olduğu gösterilmiştir. Ek olarak kütanöz inflamasyonda azalma ile beraber çe- şitli proinflamatuvar sitokinlerin (IL-12, IFN- , IL-8) sentezinde rol oynayan mRNA düzeyle- rinde de azalma tesbit edilmiştir.

3-IL-4

IL-4 ile yapılan başlangıç çalışmalarında da etkileyici anti-psoriatik etki gözlenmiştir. Psori- asisde tip 1 T hücreleri fazla olduğundan teda- vi de sitokinlerin kullanılması oldukça mantıklı gözükmemektedir. Tip 1 hücre aksının supresyo- nu iç defektin normalizasyonuna yardımcıdır. Global immünsuprese etkileri bulunmamakta- dır. Bu tedavilerin relapsların kontrolünde kul- lanılmasının daha uygun olacağı görüşü ha- kimdir. Başlangıç tedavisi olarak verilen tip 1 T hücre sayısını düşüren ilaçlardan sonra sito- kinlerin tedaviye eklenmesi relapsların önlen- mesinde oldukça etkili olabilir. Çünkü hastalı- ğin relapsında efektör T_H1 ve Tc1 lenfositlerin klonal aşırı çoğalmaları rol oynamaktadır⁽⁷⁾.

B- EFEKTÖR SİTOKİN BLOKAJİ

Efektör sitokinler, inflamatuvar kaskadın son basamağında yer alırlar. Dolayısıyla bun- ların terapötik blokajının klinik etkisi hızlı bir şekilde görülür.

1- ANTİ-TNF- ANTİKORLARI

Romatoid artritte etkisi gösterilmiştir. İki çeşit biyolojik TNF- antagonistisi bulunur: 1- Infliximab (şimerik anti-TNF monoklonal an-

tikor), 2- Etanercept (TNF reseptör antagoni-
nisti).

İnfliximab, inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılmaktadır. Buradan yola çıkarak psoriasis tedavisinde de kullanılabilceği düşünölmüştür. Yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar alınmıştır⁽¹³⁻¹⁵⁾. Psoriatik artritli hastalarda etanercept in kullanılması ile artrit düzelmesi ve birlikte deri lezyonlarında da anlamlı derecede azalma tesbit edilmiştir. Benzer şekilde etanercept de psoriatik artrit ve deri lezyonlarında düzelme sağlamaktadır⁽¹⁶⁾.

2- ABX-IL-8

Tamamen insan IL-8 antikorudur ve IL-8 in nötralizasyonuna yol açar. ABX-IL-8 ile tedavi edilen hastalarda orta derecede düzelme görölmüştür. IL-8 büyük bir protein olduğundan epidermise geçişinde anatomik problem olmaktadır. Ancak IL-8 nötralize edilse bile psoriatik deride bulunan CXC kemokin ailesinden bir protein olan gro- α , nötrofillerin yüzeylerinde bulunan CXCR1 ve CXCR2 (receptor for CXC chemokine) reseptörlerine bağlanıp nötrofil göçüne neden olmaktadır. Bu yüzden bu sitokinin tedavide kullanımı pek başarılı olmamıştır⁽⁷⁾.

T HÜCRE ADEZYONU VE MİGRASYONUNUN TEDAVİ YAKLAŞIMLARINDA KULLANILMASI

1- EFALİZUMAB (Hu 1124)

Anti-CD11a insan antikorudur ve integrin blokajı yapar. LFA-1/ICAM-1 bağlanmasını önler. CD11a düzeyini %90 oranında düşürür. Efalizumab aynı zamanda T hücre yüzeyindeki VLA-4 molekülünün miktarını da düşürür, bu etkiye transmodülasyon denir. Efalizumab tedavisinden birkaç gün sonra görülen lenfositler lenfositlerin deriye bağlanmasının azaldığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Tedavi ile dermal T hücre sayısı da azalmaktadır. Efalizumab lezyonlu derideki keratinositler ile Tc1 hücrelerinin etkileşimini de engellemektedir. Yapılan faz 2 çalışmalarında efalizumab tedavisinin hastalığın aktivitesinde doza bağımlı azalma yaptığı gösterilmiştir^(17,18).

2- ANTİ-CLA

Mürin antikorudur. CLA inflame deriye göç eden T hücrelerinde bulunur. Dolayısıyla CLA inhibisyonu ile selektif olarak derideki T hücre aracılı inflamasyon bloke edilmektedir. Şu anda bu ilaç klinik deneme aşamasındadır⁽¹⁹⁻²¹⁾.

3- E-SELEKTİN

CLA nın bağlanma partneridir. Psöriasisli hastalarda tek doz infüzyon şeklinde kullanılmıştır. 13 psöriasis hastasına anti-E selektin tek doz infüzyon şeklinde kullanılmış ve beraberinde plasebo verilmiş. Tedavi iyi tolere edilmiş fakat hastalıkta azalma gözlenmemiştir. Bu da deri deki T hücrelerine etki etmesi için zamanın kısa olması ile açıklanmaktadır⁽²²⁾.

Geliş Tarihi : 03.07.2003

Yayına kabul tarihi : 02.12.2003

Yazışma adresi:

Dr. Gül FINDIK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Dermatoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Koo JY. Current consensus and updata on psoriasis therapy: a perspective from U.S. J Dermatol 1999; 26: 723-733.
2. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational treatment. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 454-459.
3. Koo JY. Systemic sequential therapy of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1999; 41(Suppl): 25-28.
4. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. Arch Dermatol 2002; 138: 657-663.
5. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor-receptor-positive tumors. A new paradigm for cancer therapy. Cancer 2002; 94:1593-611.
6. Liu SY, Press OW. The potential for immunoconjugates in lymphoma therapy. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11: 987-1006.
7. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 1-26.

8. Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 200; 42: 428–435.
9. Gottlieb AB. Psoriasis immunopathology and immunomodulation. *Dermatologic Clinics* 2001; 19: 649–657.
10. Reich K, Garbe C, Blaschke V, et al. Response of psoriasis to IL-10. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 319–329.
11. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–255.
12. Martin A, Elsa G, Muglia J. A multicenter dose escalation trial with denileukin diftitoks in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 871–881.
13. La Duca JR, Gaspari AA. Targeting TNF- α . *Dermatologic Clinics* 2001; 19: 617–633.
14. Griffiths CE. Immunotherapy for psoriasis: from serendipity to selectivity. *Lancet* 2002;359: 279–280.
15. Mease PJ. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *ANN Rheum Dis* 2002; 61: 298–304.
16. Iyer S, Yamauchy P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observation on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 118–121.
17. Kirby B, Griffiths CEM. Novel immune-based therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 546–551.
18. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD 11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591–600.
19. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM. Biologic therapy for psoriasis: a brief history, II. *Cutis* 2001; 68: 367–372.
20. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649–661.
21. Granstein RD. New treatments for psoriasis. *N Eng J Med* 2001; 345: 284–287.
22. Bhushan M, Bleiker TO, Ballsdon AE, Allen MH, Sopwith M, Robinson MK, Clerke C, Weller RPJB, Graham-Brown RAC, Keefe M, Barker JNWN, Griffiths CEM. Anti-E-selectin is ineffective in the treatment of psoriasis. A randomized trial. *Br J Dermatol* 2002; 146: 824–831.