

Thay đổi IL-17, IL-23, TNF- α huyết thanh trên bệnh nhân vẩy nến thông thường thể vừa và nặng trước và sau điều trị bằng tia cực tím dải hẹp (UVB-311nm)

Serum levels of IL-17, IL-23, TNF- α in moderate and severe psoriasis vulgaris before and after narrowband UVB phototherapy

Phạm Thị Minh Phương¹, Lê Huyền My¹,
Quách Thị Hà Giang¹, Lê Hữu Doanh^{1,2},
Lê Thị Thanh Hằng² và Hoàng Thị Phụng^{2*}

¹Bệnh viện Da liễu Trung ương,
²Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số thay đổi về miễn dịch gồm có IL-17, IL-23 và TNF- α trong máu của bệnh nhân vẩy nến thông thường thể vừa và nặng trước và sau điều trị bằng tia UVB dải hẹp (NB-UVB). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu gồm 42 bệnh nhân vẩy nến thông thường thể vừa và nặng đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 06/2019. Các bệnh nhân được điều trị bằng tia cực tím UVB 311nm, liều chiếu khởi đầu tính theo type da Fitzpatrick cho đến khi đạt PASI75 hoặc lần chiếu thứ 36 thì dừng nghiên cứu. Xét nghiệm định lượng IL-17, IL-23 và TNF- α được thực hiện tại thời điểm trước và sau khi kết thúc điều trị. **Kết quả:** Nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α trong huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thể vừa và nặng trước và sau điều trị bằng UVB dải hẹp lần lượt là: $4,6 \pm 5,1$ pg/ml so với $4,5 \pm 6,0$ pg/ml (IL-17); $12,5 \pm 12,6$ pg/ml so với $13,4 \pm 31,0$ pg/ml (IL-23) và $34,0 \pm 64,3$ pg/ml so với $193,1 \pm 856,9$ pg/ml (TNF- α). Tuy nhiên, những sự thay đổi này không có sự khác biệt với $p > 0,05$. **Kết luận:** Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận sự thay đổi miễn dịch (nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α) trong máu của bệnh nhân vẩy nến trước và sau điều trị bằng tia UVB dải hẹp.

Từ khóa: Vẩy nến thông thường, UVB dải hẹp, IL-17, IL-23, TNF- α .

Summary

Objective: To evaluate immune changes including serum levels of IL-17, IL-23 and TNF- α in patients with moderate and severe psoriasis vulgaris before and after narrowband UVB therapy. **Subject and method:** 42 patients with moderate and severe psoriasis vulgaris visited the National Dermatology Hospital from January 2017 to June 2019. Patients were treated with NB-UVB 311nm, initial dose based on Fitzpatrick skin types, until reaching PASI75 or the 36th treatment. Levels of IL-17, IL-23 and TNF- α in plasma were measured at baseline and after the end of treatment. **Result:** The concentrations of IL-17, IL-23 and TNF- α in the serum of patients with moderate and severe psoriasis before and after treatment with narrow band UVB were: 4.6 ± 5.1 pg/ml vs 4.5 ± 6.0 pg/ml (IL-17); 12.2 ± 12.6 pg/ml vs 13.4 ± 31.0 pg/ml (IL-23) and 34.0 ± 64.3 pg/ml vs 193.1 ± 856.9 pg/ml (TNF- α), respectively. However, these changes were not statistically significant with $p > 0.05$. **Conclusion:** In this study, we did not observe

Ngày nhận bài: 22/5/2024, ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

* Tác giả liên hệ: hoangphuong265@gmail.com - Trường Đại học Y Hà Nội

immunological changes (serum levels of IL-17, IL-23 and TNF- α) of psoriasis vulgaris before and after treatment with narrowband UVB phototherapy.

Keywords: Psoriasis vulgaris, narrowband UVB, IL-17, IL-23, TNF- α .

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vẩy nến là một trong số những bệnh da thường gặp nhất. Bệnh không gây tử vong nhưng ảnh hưởng lớn đến sức khỏe, thẩm mỹ và chất lượng sống của người bệnh.

Đến nay nguyên nhân chính xác khởi phát bệnh vẩy nến vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, nhiều tác giả hiện nay cho rằng bệnh vẩy nến là bệnh viêm hệ thống liên quan đến tế bào lympho T ở da đặc biệt là tế bào Th1. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh là hậu quả của việc sản xuất các cytokin và chemokin của quá trình miễn dịch tại chỗ ở cơ quan bị tổn thương. Những nghiên cứu mới đây cho thấy quá trình phát triển tổn thương vẩy nến là kết quả của sự tương tác giữa cơ địa di truyền với môi trường thông qua một loạt các phản ứng của hệ miễn dịch. Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh vẩy nến có liên quan đến thay đổi nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α trong máu.

Điều trị vẩy nến thông thường bằng tia cực tím UVB dải hẹp 311nm là một kỹ thuật hiện đại, có hiệu quả trong kiểm soát bệnh vẩy nến và ngày càng được ứng dụng rộng rãi. Một số nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ sạch tổn thương vẩy nến đạt từ 65%-82,7% sau khi điều trị bằng tia UVB dải hẹp^{1, 2}. Tuy nhiên sự thay đổi nồng độ trong huyết thanh của các cytokine IL-17, IL-23 và TNF- α trước và sau điều trị bằng NB-UVB của bệnh nhân vẩy nến còn chưa thống nhất, khác nhau giữa các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Coimbra và cộng sự cho thấy không có sự thay đổi về nồng độ TNF- α trước, trong và sau điều trị với tia UVB dải hẹp của bệnh nhân vẩy nến so với người khỏe mạnh³, trong khi tác giả Rossi chỉ ra sự tăng lên của chỉ số này trong huyết thanh sau điều trị bằng NB-UVB⁴. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Leanne về nồng độ IL-23 cho thấy sự giảm chỉ số này trong máu sau khi chiếu UVB dải hẹp⁵.

Như vậy, liệu pháp ánh sáng UVB dải hẹp giúp bệnh nhân vẩy nến cải thiện về mặt lâm sàng, tuy nhiên ở Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá sự thay đổi tương ứng của các cytokin IL-

17, IL-23 và TNF- α huyết thanh trước và sau khi đạt PASI75 ở nhóm bệnh nhân này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α trước điều trị và sự thay đổi nồng độ các yếu tố này sau điều trị bằng tia UVB dải hẹp trên bệnh nhân vẩy nến thông thường thể vừa và nặng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

42 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 06/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân vẩy nến thông thường từ 16 tuổi trở lên đã được chẩn đoán xác định vẩy nến trên mô bệnh học, có biểu hiện lâm sàng điển hình của bệnh vẩy nến thông thường, mức độ bệnh vừa và nặng. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có tiền sử điều trị vẩy nến bằng corticoid, metrotrexate, vitamin A acid, các thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân trong thời gian 1 tháng trước khi nghiên cứu; đang dùng các thuốc tăng nhạy cảm ánh sáng; trước khi điều trị có phơi nhiễm bức xạ ion hoá hoặc nhiễm độc arsenic; có bệnh lý gan thận, bệnh lý liên quan đến ánh sáng, bệnh về khớp và máu, suy giảm miễn dịch, HIV dương tính; tiền sử cá nhân và gia đình có ung thư da; phụ nữ có thai và cho con bú.

Thiết bị và vật liệu nghiên cứu

Thiết bị: Dàn máy ELISA BIOTEK.

Bệnh phẩm: Huyết thanh, huyết tương chống đông bằng EDTA hoặc heparin.

Hoá chất: Các bộ KIT làm ELISA của hãng Abcam: với IL-17: Human IL-17 ELISA kit (Interleukin-17), với IL-23: Human IL-23 ELISA kit (Interleukin-23); với TNF- α : Human TNF- α ELISA kit (Tumor necrosis factor α).

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu:

Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau điều trị.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 06/2019.

Địa điểm thực hiện các kỹ thuật định lượng: Khoa Hóa sinh, Huyết học và Miễn dịch, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

Chúng tôi lựa chọn được 42 bệnh nhân phù hợp đưa vào nghiên cứu và được làm xét nghiệm định lượng IL-17, IL-23 và TNF- α trong huyết thanh trước và sau khi kết thúc điều trị.

Quy trình nghiên cứu

42 bệnh nhân vảy nến thông thường thể vừa hoặc nặng được làm xét nghiệm định lượng IL-17, IL-23 và TNF- α trong máu trước điều trị và có 42 bệnh nhân đạt PASI75 sau điều trị bằng tia UVB được định lượng lại các chỉ số này trong huyết thanh. Xét nghiệm định lượng nồng độ các cytokin này được tiến hành bằng phương pháp ELISA tại Khoa Hóa sinh, Huyết học và Miễn dịch, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng tia cực tím UVB dải hẹp 311nm, liều chiếu khởi đầu theo type da Fitzpatrick, tần suất 2-3 lần/tuần cho đến khi đạt PASI75 hoặc lần chiếu thứ 36 thì dừng nghiên cứu. Trong thời gian nghiên cứu, bệnh nhân chỉ dùng thêm kem dưỡng ẩm.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 2012.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Da liễu Trung ương theo quyết định số 1071/HĐĐĐ-BVDLTW, ngày 22 tháng 12 năm 2015. Các thông tin thu thập được giữ bí mật hoàn toàn và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Việc thực hiện nghiên cứu

không làm ảnh hưởng tới sức khỏe, tài chính của người tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu (n = 42)

Chỉ số	Kết quả
Tuổi (năm) $\bar{X} \pm SD$ Min - Max	32,2 $\pm$ 10,4 21 - 70
Giới - n (%) Nam Nữ	27 (64,3%) 15 (35,7%)
Tiền sử gia đình có vảy nến - n (%)	11 (26,2%)
Thời gian bị bệnh (tháng) $\bar{X} \pm SD$	117,0 $\pm$ 53,7
Mức độ bệnh (%) Vừa Nặng	78,6% 21,4%
Tổn thương ngoài da (%) Móng Khớp Niêm mạc	71,4% 0% 7,1%

Nhận xét: Tổng cộng có 42 bệnh nhân vảy nến được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 32,2 $\pm$ 10,4 tuổi. 11 bệnh nhân (26,2%) tiền sử gia đình có vảy nến. Mức độ bệnh vừa chiếm chủ yếu với 78,6% và có 21,4% mức độ nặng.

3.2. Xét nghiệm chỉ số huyết thanh IL-17, IL-23 và TNF- α

Bảng 2. Sự thay đổi IL-17, IL-23 và TNF- α huyết thanh khi đạt PASI75 so với trước điều trị (n = 42)

Chỉ số huyết thanh (pg/ml)	Trước điều trị	PASI 75	p
IL-17	4,6 $\pm$ 5,1	4,5 $\pm$ 6,0	0,93
IL-23	12,2 $\pm$ 12,6	13,4 $\pm$ 31,0	0,84
TNF- α	34,0 $\pm$ 64,3	193,1 $\pm$ 856,9	0,31

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số huyết thanh trước điều trị và khi đạt PASI75 (với p>0,05).

Bảng 3. Sự thay đổi IL-17, IL-23 và TNF- α huyết thanh trước điều trị và khi đạt PASI75 theo mức độ bệnh (n = 42)

Chỉ số huyết thanh (pg/ml)		Trước điều trị	Khi đạt PASI75	p
Bệnh mức độ vừa	IL-17	5,3 $\pm$ 5,7	5,2 $\pm$ 6,8	0,94
	IL-23	12,2 $\pm$ 12,6	16,2 $\pm$ 35,1	0,60
	TNF- α	36,4 $\pm$ 68,2	250,5 $\pm$ 987,8	0,30
Bệnh mức độ nặng	IL-17	2,6 $\pm$ 1,7	2,5 $\pm$ 1,6	0,94
	IL-23	12,2 $\pm$ 13,4	4,9 $\pm$ 9,6	0,03
	TNF- α	26,8 $\pm$ 54,1	21 $\pm$ 27,5	0,75

Nhận xét: Ở nhóm bệnh vừa, IL-23 và TNF- α đều tăng so với trước điều trị, chỉ có IL-17 giảm nhẹ, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở nhóm bệnh nặng, IL-23 giảm có ý nghĩa thống kê sau điều trị với $p < 0,05$; các chỉ số IL-23 và TNF- α giảm, tuy nhiên, những sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α huyết thanh khi đạt PASI75 theo giới (n = 42)

	Nam	Nữ	p
IL-17 (pg/ml)	5,7 $\pm$ 7,6	2,8 $\pm$ 2,5	0,14
IL-23 (pg/ml)	14,4 $\pm$ 33,0	12,8 $\pm$ 30,5	0,90
TNF- α (pg/ml)	19,3 $\pm$ 31,5	444,0 $\pm$ 1334,0	0,27

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số cận lâm sàng của nam và nữ khi PASI đạt 75.

Bảng 5. Nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α huyết thanh khi đạt PASI75 theo thời gian bị bệnh (n = 42)

	Nhỏ hơn hoặc bằng 10 năm	Trên 10 năm	p
IL-17 (pg/ml)	5,3 $\pm$ 6,8	3,3 $\pm$ 4,3	0,37
IL-23 (pg/ml)	18,0 $\pm$ 38,3	5,7 $\pm$ 8,8	0,18
TNF- α (pg/ml)	290,6 $\pm$ 1081,9	30,7 $\pm$ 40,7	0,42

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số IL-17, IL-23, TNF- α ở nhóm có thời gian phát bệnh khác nhau.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành khảo sát sự biến đổi nồng độ của những cytokines quan trọng phản ánh sự hoạt động của các dòng tế bào miễn dịch chủ yếu tham gia vào cơ chế bệnh sinh của vẩy nến trước và sau khi điều trị bằng UVB dải hẹp. Trước điều trị, nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- α lần lượt là 4,6pg/ml, 12,2pg/ml và 34pg/ml.

IL-17 trong máu của bệnh nhân vẩy nến có nồng độ khá thấp và kết quả rất khác nhau giữa các nghiên cứu. IL-17 có tác dụng kích hoạt tế bào sừng ở thượng bì tăng sinh và giải phóng các phân tử gây viêm. Vai trò quan trọng của IL-17 trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến còn được chứng minh qua hiệu quả rõ rệt của một loạt thuốc sinh học kháng IL-17A trong điều trị bệnh vẩy nến.

Nghiên cứu của Coimbra năm 2010 trên 34 bệnh nhân vẩy nến cho thấy, nồng độ IL-17 trong huyết thanh trước khi điều trị là 6,9pg/ml³. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nhiều nghiên cứu khác chỉ ra sự tương quan mật thiết giữa sự giảm nồng độ của IL-17 trong máu với sự cải thiện của chỉ số PASI. Như trong nghiên cứu của Arican và cộng sự⁶ trên 30 bệnh nhân vẩy nến cũng chỉ ra mối liên quan mật thiết giữa nồng độ IL-17 trong máu với chỉ số PASI. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-17 trong máu giảm ở thời điểm đạt chỉ số PASI75 so với trước điều trị, tuy nhiên sự giảm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IL-23 được biết đến là cytokine giúp hoạt hóa tế bào lympho T non thành Th-17, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến. Một số nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng của IL-23 tại tổn thương vẩy nến so với vùng da lành và nồng độ IL-23 giảm khi người bệnh đáp ứng với điều trị. Vai trò của IL-23 càng rõ ràng hơn khi các nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả của ustekinumab, một kháng thể đơn dòng cạnh tranh với IL-23 trong điều trị bệnh vẩy nến⁷. Trước khi tiến hành điều trị, nồng độ IL-23 trong máu của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,2pg/ml. Khi đánh giá tác động của UVB dải hẹp lên sự biến đổi IL-23, rất nhiều nghiên cứu chỉ ra sự giảm một cách có ý nghĩa thống kê của IL-23 trong máu đi kèm với sự cải thiện của chỉ số PASI trên lâm sàng. Nghiên cứu của Coimbra và cộng sự cho thấy ngay từ tuần thứ 3, nồng độ IL-23 trong máu ở bệnh nhân vẩy nến được điều trị bằng UVB dải hẹp đã có sự giảm có ý nghĩa thống kê. Xu hướng giảm này tiếp tục duy trì ở tuần thứ 6 và tuần thứ 12 của quá trình điều trị. Ở nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận sự giảm nồng độ của IL-23 khi đạt PASI75 so với trước điều trị (Bảng 2). Tuy nhiên, khi phân tích sâu hơn, đối với những bệnh nhân có chỉ số lâm sàng mức độ nặng, chúng tôi ghi nhận sự giảm có ý nghĩa thống kê của IL-23 từ mức 12,2pg/ml khi chưa điều trị xuống 4,9pg/ml khi đạt PASI75 (Bảng 3). Kết quả của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới, góp một tiếng nói quan trọng khẳng định vai trò của IL-23 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến.

Vai trò của TNF- α trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến liên quan tới một loạt tác động trực tiếp hoặc gián tiếp của cytokine này. Nghiên cứu của

Ogawa và cộng sự chỉ ra TNF- α hoạt hóa con đường NF- κ B con, từ đó ảnh hưởng tới sự sống sót của tế bào, làm tế bào tăng sinh và chống lại sự chết theo chương trình của tế bào sừng⁸. Nghiên cứu của Chiricozzi và cộng sự cho thấy, khi kết hợp với IL-17A và TNF- α tạo nên một sức mạnh tổng hợp khuếch đại các phản ứng tạo thành một cơn bão cytokine⁹. Nghiên cứu về nồng độ TNF- α trong máu của bệnh nhân vẩy nến đưa ra những kết quả rất khác nhau, không có sự đồng nhất. Coimbra và cộng sự đánh giá sự thay đổi nồng độ của các cytokin trước trong và sau điều trị bằng UVB dải hẹp trên 34 bệnh nhân cho thấy nồng độ TNF- α trước điều trị không thay đổi so với người khỏe mạnh và giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ sau 3 tuần điều trị, $p < 0,001$ sau 6 tuần điều trị và $p < 0,0001$ sau 12 tuần điều trị³. Trong một nghiên cứu khác của Rossi và cộng sự cho kết quả hoàn toàn trái ngược. Nghiên cứu này đánh giá nồng độ TNF- α ở 28 bệnh nhân vẩy nến thông thường được điều trị bằng UVB dải hẹp. Kết quả cho thấy nồng độ TNF- α tăng lên sau điều trị bằng UVB dải hẹp, đặc biệt là ở tuần thứ 12 (1,52pg/mL so với 1,86pg/mL), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này được giải thích là do sau khi chiếu UVB dải hẹp làm tăng giải phóng cytokin từ cả vùng da bị tổn thương và vùng da không bị tổn thương⁴. Một số tác giả cho rằng cytokine này có vai trò chủ yếu ở tại vị trí tổn thương da, do đó, nồng độ trong máu thấp hơn nhiều so với tại vị trí tổn thương da. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ TNF- α trong huyết thanh của các bệnh nhân trước điều trị là 34,0pg/ml. Kết quả này cao hơn nghiên cứu Coimbra (1,3pg/ml)³. Tuy nhiên, có lẽ vì TNF- α có vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến thông qua tác dụng tại chỗ, nồng độ trong máu không cao và chúng tôi chỉ tuyển chọn các bệnh nhân vẩy nến ở mức độ vừa và nặng, điểm này khác với hai nghiên cứu của tác giả Takashi và Coimbra và có thể giải thích phần nào cho sự khác nhau này. Khi so sánh nồng độ TNF- α trước điều trị và khi đạt được PASI75 ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi, cũng không khó hiểu khi thấy nồng độ TNF- α trong máu có xu hướng tăng lên. Tuy nhiên, sự tăng lên này không có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Sau điều trị bằng tia UVB dải hẹp, nhóm bệnh nhân vảy nến thông thường thể vừa và thể nặng của chúng tôi có nồng độ IL-17 giảm và nồng độ IL-23, TNF- α tăng so với trước điều trị, tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Chúng tôi hy vọng nghiên cứu này có thể làm tiền đề cho các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn về sau, góp phần thêm vào hiểu biết về sinh bệnh học của bệnh vảy nến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Markham T, Rogers S, Collins P (2003) *Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis*. Archives of dermatology 139(3): 325-328.
2. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL (2006) *Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-uv-a therapy vs narrowband uv-b therapy*. Archives of dermatology 142(7): 836-842.
3. Coimbra S, Oliveira H, Reis F et al (2010) *Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy: Psoriasis vulgaris cytokines and PUVA/NB-UVB therapy*. British Journal of Dermatology 163(6): 1282-1290. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09992.x.
4. Rossi MT, Venturini M, Zanca A, Arisi M, Fusano M, Sottini A, Serana F, Imberti L, Calzavara-Pinton P (2018) *Serum levels of tumor necrosis factor- α in patients with psoriasis before, during and after narrow-band UVB phototherapy*. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 153(1):1-4. doi:10.23736/S0392-0488.17.05688-7.
5. Johnson-Huang LM, Suárez-Farinas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA (2010) *Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques*. Journal of Investigative Dermatology 130(11): 2654-2663.
6. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P (2005) *Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity*. Mediators Inflamm 2005(5): 273-279. doi:10.1155/MI.2005.273.
7. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al (2007) *A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis*. N Engl J Med 356(6):580-592. doi:10.1056/NEJMoa062382.
8. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R (2018) *Pathogenesis of psoriasis and development of treatment*. The Journal of Dermatology 45(3):264-272. doi: 10.1111/1346-8138.14139.
9. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M et al (2011) *Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis*. J Invest Dermatol 131(3): 677-687. doi:10.1038/jid.2010.340.