

Lupus Eritematoso Generalizado. Avances en Patogénesis

CRISTIÁN LABARCA S.

Generalized Lupus Erythematosus. Advances in Pathogenesis

Summary

The generalized lupus erythematosus (SLE) is the prototype of autoimmune diseases. This entity combine a number of changes at different points of the immune system. The aim of this review is to summarize the most important advances in the understanding of this disease. This summary will review progress in the understanding of the pathogenesis of the disease including genetic factors, environmental factors, changes in the normal functioning of cells that compose the immune system, cytokines and costimulatory molecules and the interaction between the innate and acquired immune response. In the future, knowledge of these mechanisms will be critical in developing new therapies for disease control.

Key words: *Generalized lupus erythematosus, pathogenesis, immune response.*

Resumen

El lupus eritematoso generalizado (LEG) constituye el prototipo de las enfermedades autoinmunes. En esta entidad se combina una serie de alteraciones a nivel de diferentes puntos del sistema inmune. El objetivo de esta revisión es resumir los avances más importantes en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad. Se describen en esta reseña factores genéticos, factores del ambiente, alteración en el funcionamiento normal de las células que componen el sistema inmune, la participación de citoquinas y de moléculas de coestimulación y la interacción entre la respuesta inmune innata y adquirida. A futuro, el conocimiento de estos mecanismos será fundamental en el desarrollo de nuevas terapias para el control de la enfermedad.

Palabras clave: *Lupus eritematoso generalizado, patogénesis, respuesta inmune.*

El término lupus se acuñó por primera vez en el siglo XIX. A pesar del tiempo transcurrido entre la primera descripción de la enfermedad, su fisiopatología aún permanece desconocida. Tomó más de un siglo determinar que el lupus es una enfermedad de etiología autoinmune.⁽¹⁾

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de 20 a 150 casos por cada 100.000 habitantes. Su presentación clínica y gravedad son muy variables. Sabemos, como producto

de estudios poblacionales, que esta entidad es más grave en ciertos grupos raciales, como afroamericanos, hispanos y población asiática.⁽¹⁾

En las últimas décadas ha disminuido de manera importante la mortalidad asociada al lupus eritematoso. Sin embargo, ésta continúa siendo alta.^(17, 18)

A pesar de que ha disminuido la mortalidad en los pacientes con lupus, el armamentario terapéutico no se ha modificado sustancialmente. De hecho, las interven-

ciones farmacológicas se asocian con morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad. La disminución de la mortalidad puede estar dada por una mejoría tanto en el control general como el manejo de las complicaciones (como infecciones, síndrome nefrótico, factores de riesgo cardiovascular, etc.). El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad es el primer paso para lograr obtener terapias más eficientes y seguras en el control de la enfermedad.^(17, 18)

La fisiopatología del lupus, como en muchas otras enfermedades autoinmunes, es multifactorial, interviniendo tanto factores genéticos, epigenéticos, ambientales, hormonales y alteración en los mecanismos normales de inmunorregulación.⁽¹⁾

El objetivo de este trabajo es entregar un resumen muy conciso de algunas de estas alteraciones. El conocimiento de estos mecanismos es muy importante porque permite comprender las alteraciones primarias en el sistema inmune que llevan a la expresión de daño en los diferentes órganos, además de abrir ventanas para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.

FACTORES GENÉTICOS

En la patogénesis del lupus es innegable la participación de factores genéticos. Están descritas hace años mutaciones puntuales de un solo gen, cuya presencia aumenta el riesgo de presentar la enfermedad, por ejemplo, déficits en la concentración de algunos componentes del complemento. El déficit congénito de C4 se asocia con una alteración en la incapacidad de eliminación de linfocitos B autorreactivos, mientras que el déficit de C1q se asocia a una incapacidad de eliminar de manera adecuada material necrótico.⁽¹⁻³⁾

El mayor conocimiento del genoma humano ha permitido estudiar la presencia de diferentes segmentos del DNA buscando la presencia de variaciones a nivel del DNA que se asocien con la presencia de un determinado fenotipo. Este tipo de estudios se ha hecho muy frecuente, especialmente en enfermedades de naturaleza autoinmune, ya que permiten reconocer segmentos específicos del DNA que se presenten más frecuentemente en los pacientes por ejemplo, con lupus. Al conocer estos segmentos se puede estudiar estas regiones tratando de precisar su función lo cual nos permitiría dilucidar los mecanismos de inmunorregulación que se encuentran alterados en la enfermedad.^(2, 3)

Es así como se han encontrado varios polimorfismos

genéticos que se encuentran implicados en una serie de mecanismos inmunorregulatorios. Se han detectado polimorfismos en regiones genéticas que regulan la función y procesamiento de señales de las células dendríticas, de la función y señales de los linfocitos B y T, del procesamiento de complejos inmunes, de mecanismos asociados con la inmunidad innata, de factores asociados con el ciclo celular, proliferación celular y apoptosis y polimorfismos que se asocian con factores que regulan la transcripción del material genético.⁽³⁻⁶⁾

Es interesante, además, hacer notar que muchos de estos polimorfismos observados en lupus eritematoso generalizado también se encuentran presentes en otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea y la diabetes tipo 1 (STAT 4 y PTPN22).⁽¹⁾

A pesar del amplio número de polimorfismos descritos, se cree en la actualidad que todos estos loci colaborarían con sólo un 15% de la carga genética involucrada en la expresión de la enfermedad. Por lo anterior se deduce que aún queda mucho por descubrir en relación a la participación de la herencia en la patogénesis del lupus.^(1, 3) (Tabla 1).

INFLUENCIAS DEL AMBIENTE

Las condiciones ambientales, tanto externas como del medio interno, son factores que tienen un rol en la patogénesis de la enfermedad. Sabemos que la transcripción del DNA está determinada por una serie de factores que pueden ser modulados por condiciones del ambiente (por ejemplo, fármacos). Es clásica la asociación entre la exposición a luz ultravioleta y la presentación y modulación de la actividad de la enfermedad. El lupus es más frecuente en mujeres, lo cual resalta la importancia de las hormonas femeninas en la expresión de la enfermedad. A continuación se resumirá la participación de algunos de estos factores.

a) Infecciones. Se ha encontrado asociación entre enfermedades virales, como la infección del virus Epstein-Barr, con la aparición de la enfermedad (similitud entre antígenos nucleares de Epstein-Barr con el antígeno Ro).⁽⁷⁾

b) Hormonas femeninas. No se sabe con certeza cuáles son los mecanismos por los cuales las hormonas femeninas pueden participar en la expresión de la enfermedad. Se ha determinado que la presencia del cromosoma X es relevante en el riesgo de presentar la enfermedad.

**TABLA 1.
CROMOSOMAS ASOCIADOS CON LA
PRESENTACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO**

Función de células dendríticas y señal de interferón	IRF5 STAT4 SPP1 IRAK1 TREX1 TNFAIP3 TNIP2 PRDM1 PHRF1 TYK2 SLC15A4 TLR8
Función de células T	PTPN22 TNF5F4 PDCD1 IL10 BCL6 IL16 TYK2 PRL STAT4 RASGRP3
Función de células B	BANK1 BLK LYN BCL6 RASGRP3
Procesamiento de complejos inmunes e inmunidad innata	ITGAM C1Q1 C2 C4A C4B FCGR2A FCGR3A FCGR3B KLRG1
Ciclo celular, apoptosis y metabolismo celular	CASPP10 NMNAT2 PTTG1 MSH5 PTPRT UBE2C3 AT5 RASGRP3
Regulación de la transcripción	JAZF1 UHRF1BP1 BCL6 MECP2 IKZF1
Otros genes	PXX ICA1 XKR6 SCUBE1.

Mientras más cromosomas X existan, mayor es el riesgo de presentar la enfermedad. En el cromosoma X se encuentra el DNA que expresa la proteína de membrana CD40, la cual es muy importante en los mecanismos de estimulación celular. Se ha demostrado, además, que la presencia de hormonas masculinas, como dehidroepiandrosterona sulfato, podría disminuir la expresión de la enfermedad (y se ha usado como alternativa terapéutica).^(1, 8)

c) Regulación epigenética de la expresión genética. La accesibilidad del material genético para la transcripción depende de varios factores: uno de ellos son los mecanismos de metilación del DNA y mecanismos de metilación y acetilación a nivel de histonas. Se ha observado que drogas que están directamente asociadas con manifestaciones de lupus (como hidralazina y procainamida) pueden producir una hipometilación del DNA. Segmentos genéticos que están claramente asociados con la enfermedad (CD40, DD70 Y PPP2ca) se encuentran frecuentemente hipometilados en pacientes portadores de lupus eritematoso generalizado.

Los mecanismos de acetilación de histonas también pueden ser importantes en la expresión de la enfermedad. El uso *in vitro* de un inhibidor de la enzima histona deacetilasa (trichostatin A) se asocia con una recuperación de la funcionalidad normal de los linfocitos T de pacientes con lupus.⁽⁹⁾

CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE Y CITOQUINAS

La relación entre la exposición de un antígeno y su efecto sobre un receptor se encuentra alterada a nivel de linfocitos B y T.

Linfocito T. Se ha descrito una serie de alteraciones en la función normal del linfocito T. En los pacientes con lupus existe una alteración en el complejo de proteínas que en su conjunto constituyen el receptor del linfocito T. El componente CD3ζ del receptor de linfocito T es reemplazado por la cadena común FCγ. Este cambio en la estructura del receptor del linfocito T lleva a una disminución de la transcripción del segmento génico que expresa interleuquina 2 además de aumentar la expresión de interleuquina 17. (Figura 1)

El factor CREMα actúa como inhibidor de la expresión del promotor de interleuquina 2. Sobre este mismo promotor actúa otra molécula, el factor pCREB, el cual estimula la transcripción de interleuquina 2. La disminución de la expresión de interleuquina 2 está aso-

ciada con una disminución de la diferenciación de linfocitos T reactivos. Además, genera una alteración en los mecanismos de muerte celular de linfocitos T autorreactivos. La interleuquina 17 juega un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmune alterada en pacientes con lupus y otras enfermedades autoinmunes.^(1, 10, 11)

Muchas de estas células son CD3+, CD4-CD8- y

secretan interleuquina 17, lo cual contribuye a la inflamación a través del reclutamiento de polimorfonucleares o mediando otros mecanismos proinflamatorios.

La interleuquina 17 posee varios mecanismos de tipo proinflamatorio. Estimula la síntesis de quemoquinas como IL 8 y MCP1, con lo cual aumenta la atracción de neutrófilos y monocitos; aumenta la activación

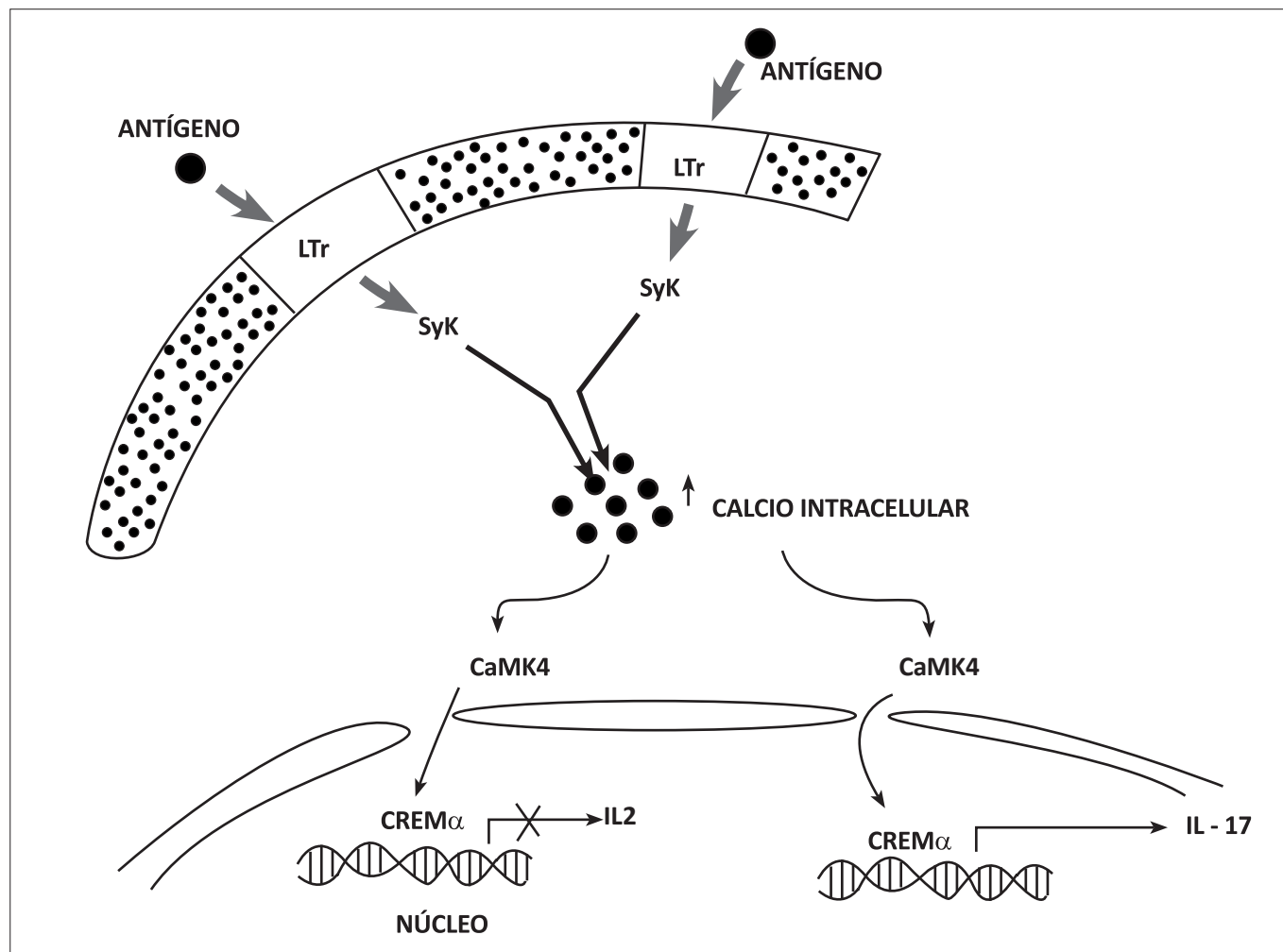


Figura 1. Alteración en la transmisión de señales del linfocito T. El receptor de linfocito T (LTr) activado por un antígeno transmite su señal a través del sistema Syk (Spleen tyrosine Kinase), produce un aumento del calcio intracelular. El aumento de calcio intracelular produce la activación de proteínas CaMK4 (Proteína Kinasa IV dependiente de calcio/calmodulina). Este mediador migra al núcleo interactuando con el factor de transcripción CREMα, el cual es capaz de inhibir la expresión de interleuquina 2 y aumentar la expresión de interleuquina 17.

y migración de linfocitos T a los tejidos al aumentar la expresión de ICAM; estimula la respuesta inmune al inducir la expresión de IL 6, GM-CSF y G-CSF y actúa sinérgicamente con otras citoquinas, como IL 1 β , TNF α y IFN γ .^(13, 16)

Moléculas de adhesión. Las moléculas de adhesión juegan un papel muy importante en el desarrollo de la respuesta inmune. En los pacientes con lupus se han descrito alteraciones a nivel de las moléculas de adhesión. Se ha observado un aumento de la expresión de CD44 en los linfocitos T. Este aumento de la expresión de CD44 variante 3 y 6 se asocia con un aumento de la migración de linfocitos T a nivel del riñón.^(1, 2)

Las células T de los pacientes con lupus presentan, además, una respuesta migratoria mayor a quemoquinas en comparación con linfocitos T de personas sin lupus. Esta migración aumentada estaría condicionada por un aumento de la expresión del receptor de quemoquinas en la superficie celular de los linfocitos T de pacientes con lupus.

Como fue mencionado previamente, los linfocitos T de pacientes con lupus expresan moléculas de adhesión como CD 44, lo cual les permite infiltrar tejidos que expresan otros tipos de moléculas de adhesión como contraparte (ezrina fosforilada, radixin, moesina).⁽¹⁾

Linfocitos B. Las células B juegan un papel central en la presentación de la enfermedad, no sólo por su capacidad de producir anticuerpos, sino también por poder procesar y presentar antígenos.^(14, 16, 17)

El compromiso de la tolerancia puede llevar a una producción exagerada de autoanticuerpos. Un aumento exagerado de las señales de activación del linfocito B podría estar dado por una disminución en el componente supresor del receptor Fc tipo II.

Variaciones en la función de la enzima ácido siálico acetiltransferasa, una enzima que limita las señales antígeno receptor en linfocito B, se asocia a lupus y otras enfermedades autoinmunes.^(1, 2)

Una variante de la proteína tirosin fosfatasa tipo 22 está ligada al desarrollo de autoinmunidad. Esta variante limitaría la selección negativa de linfocitos autorreactivos.⁽²⁾

Existe también una alteración en la respuesta normal luego de la inmunización contra tétanos, *Haemophilus influenzae* y otras vacunas.

Todas estas alteraciones implican anormalidad en la función normal del linfocito B. Existen alteraciones a nivel de receptor y alteración en la regulación de la

función del linfocito B. Todos estos cambios producen una respuesta exagerada manifestada por una producción aumentada de autoanticuerpos, con incapacidad del sistema de frenar esta respuesta.

Células dendríticas. Las células dendríticas pueden producir citoquinas y activarse estimuladas por la presencia de interferón gama, nucleosomas libres y complejos de anticuerpos anti-DNA.^(1, 2, 17)

Las células dendríticas plasmacitoides secretan grandes cantidades de interferón (interferón alfa) debido a la activación de receptores toll 7 y 9. Estas células son las principales productoras de interferón alfa en pacientes con lupus.

La presencia de estas células permite una relación directa entre la respuesta inmune innata y la respuesta adquirida. Tanto los complejos inmunes circulantes, como nucleosomas y linfocitos T activados, son capaces de estimularlas y producir una importante secreción de citoquinas proinflamatorias, como interferón alfa e interleucina 6, colaborando a perpetuar la respuesta inflamatoria.

El número de células dendríticas plasmocitoides se encuentra reducido en sangre periférica, pero infiltra extensamente piel y riñones en pacientes con lupus.

DAÑO EN LOS TEJIDOS EN PACIENTES CON LUPUS

Los complejos inmunes circulantes juegan un papel muy importante en los mecanismos de daño en los pacientes con lupus. Se generan grandes cantidades de complejos inmunes con anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos de ubicación nuclear. Además de generarse los complejos inmunes, existe una incapacidad en los pacientes con lupus de eliminarlos adecuadamente. Esta incapacidad de eliminación adecuada está condicionada por una disminución de los receptores del complemento o alteración de los receptores Fc, lo cual se ha visto que está mediado genéticamente (polimorfismos de los genes que regulan los receptores Fc y el gen del receptor C3Bi).⁽¹⁾

Los diferentes complejos inmunes generados presentan afinidades distintas por diferentes tejidos, además de asociarse muchas veces con manifestaciones específicas de la enfermedad. Es así como los anticuerpos anti-DNA catiónicos, anti-C1q y antinucleosoma poseen una importante predilección a depositarse en el riñón, y se asocian con la aparición de nefritis lúpica.

Los complejos inmunes pueden tener la capacidad de unirse a receptores específicos de diferentes tipos celulares. Además, tienen la capacidad de activar el complemento, lo cual puede llevar al desarrollo directo de daño tisular, o produciendo migración de células inflamatorias al sitio de depósito.

A pesar que el espectro de autoanticuerpos en lupus es amplio, sólo en unos pocos se ha demostrado su participación directa en el desarrollo de daño tisular:

- a) Anticuerpos contra células sanguíneas activan el complemento y pueden generar citopenias.
- b) Anticuerpos contra células T (CD3 y receptor de linfocito T) pueden producir una disminución de la producción de interleuquina 2.
- c) Los anticuerpos anti Ro poseen la capacidad de unirse a miocitos durante el desarrollo del sistema excito-conductor.
- d) La presencia de anticuerpos anti DNA con acción contra receptor de N metil D aspartato se asocia con la presencia de defectos neurocognitivos.
- e) Algunos pacientes con lupus presentan anticuerpos contra fosfolípidos. Estos anticuerpos interfieren con la coagulación.

Células residentes de tejidos afectados. Las células específicas de los tejidos pueden también participar en el daño tisular.

En el riñón las células mesangiales, intersticiales y podocitos pueden funcionar como células presentadoras de antígenos y productoras de citoquinas proinflamatorias.⁽¹⁵⁾

En la piel los queratinocitos expuestos a la radiación UV pueden experimentar apoptosis con liberación de material nuclear, el cual no es eficientemente eliminado.

Otro mecanismo de daño muy importante en los pacientes con lupus es el desarrollo de enfermedad ateromatosa. La mortalidad de los pacientes por lupus está dada inicialmente por complicaciones derivadas de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, la mortalidad a largo plazo está dada fundamentalmente por el desarrollo de enfermedad ateromatosa. Influyen en este fenómeno la presencia de daño endotelial mediada por anticuerpos, la presencia de lipoproteínas oxidadas (LDL oxidadas) y la presencia de otros factores de riesgo que son muy frecuentes en pacientes con lupus (síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipidemia).

VISIÓN PANORÁMICA DE LA PATOGÉNESIS DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Conociendo de forma muy general las alteraciones que existen en los diferentes componentes del sistema inmune en el lupus, es posible realizar una panorámica de la génesis de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

En el lupus eritematoso generalizado existe una alteración en los mecanismos normales de apoptosis. Esta apoptosis acelerada genera una serie de vacuolas que contienen en su interior antígenos nucleares. Existe una serie de señales que permiten que estos cuerpos apoptóticos puedan ser removidos. El exceso de vacuolas con autoantígenos puede llevar a la activación de linfocitos B autorreactivos, los cuales generan anticuerpos. Estos autoanticuerpos forman finalmente complejos inmunes. Estos complejos inmunes tienen la capacidad de producir daño directo a órganos mediante la activación de la cascada del complemento, además de activar las células dendríticas a través de receptores toll 7 y 9 (inmunidad innata) y receptores FcγRIIIA. La célula dendrítica activada posee la capacidad de sintetizar grandes cantidades de citoquinas, destacando dentro de ellas el interferón alfa. Esta gran producción de interferón alfa ha adquirido gran importancia en la patogénesis del lupus, causando además un gran interés como diana farmacológica. El interferón alfa posee la capacidad de aumentar la respuesta inmune activando los linfocitos B, estimulando su conversión a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, determina la diferenciación de linfocitos B y estimula la diferenciación de células dendríticas. La producción aumentada de interferón alfa genera un circuito reverberante que se autoperpetúa en el tiempo.

Además de los mecanismos descritos previamente, hay que destacar que existe una coestimulación continua entre linfocitos B y T (mediada por moléculas coestimuladoras y citoquinas), además de las alteraciones en la transmisión de las señales del receptor del linfocito T descritas previamente (Figura 1).

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso generalizado continúa siendo un desafío clínico permanente. Constituye una entidad compleja en la cual se observan alteraciones en diferentes componentes del sistema inmune, abarcando desde alteración en los mecanismos de apoptosis, aclaramiento

de restos apoptóticos, complejos inmunes, mecanismos de inmunidad innata, citoquinas e interacciones entre diferentes clases de linfocitos.

Junto con la complejidad en la patogénesis existe una gran cantidad de presentaciones clínicas de la enfermedad, variando desde formas leves hasta situaciones de difícil manejo y de riesgo vital o de daño severo de órganos y sistemas.

Los avances en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad son fundamentales, pues, además de permitirnos conocer los mecanismos subyacentes a las manifestaciones clínicas, nos permiten conocer potenciales mecanismos que, al ser bloqueados, puedan constituir terapias efectivas en el control de la enfermedad. La esperanza es que, a futuro, podamos contar con un arsenal farmacológico eficiente y más seguro en el control de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TSOKOS GC. Mechanism of disease: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365(22):2110-21.
2. CRISPIN JC, LIOSSIS SN, KIS-TOTH K, LIEBERMAN LA, KYTTARIS VC, JUANG YT, TSOKOS GC. Pathogenesis of human lupus erythematosus: Recent advances. *Trends Mol Med* 2010 (February); 16(2):47-57.
3. KYTTARIS VC. Systemic lupus erythematosus: from genes to organ damage. *Methods Mol Biol* 2010; 662:265-83.
4. MOSER KL, KELLY JA, LESSARD CJ, HARLEY JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009 (July); 10(5):373-9.
5. GATEVA V, SANDLING JK, HOM G, TAYLOR KE, CHUNG SA, SUN X, ORTMANN W, KOSOY R, FERREIRA RC, NORDMARK G, GUNNARSSON I, SVENUNGSSON E, PADYUKOV L, STURFELT G, JONSEN A, BENGTSSON AA, RANTAPAA-DAHIQVIST S, BAECHLER EC, BROWN EE, ALARCON GS, EDBERG JC, RAMSEY GOLDMAN R, MCGWIN G JR, REVEILLE JD, VILA LM, KIMBERLY RP, MANZI S, PETRI MA, LEE A, GREGERSEN PK, SELDIN MF, RONNBLOM L, CRISWELL LA, SYVANEN AC, BEHERENS TW, GRAHAM RR. A large scale replication study identifies TNPI1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL 10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2009 (Nov); 41(11):1228-33.
6. TAN W, SUNAHORI K, ZHAO J, DENG Y, KAUFMAN KM, KELLY JA, LANGEFELD CD, WILLIAMS AH, COMMEAU ME, ZIEGLER JT, MARION MC, BAE SC, LEE JH, LEE JS, CHANG DM, SONG YW, YU CY, KIMBERLY RP, EDBERG JC, BROWN EE, PETRI MA, RAMSEY-GOLDMAN R, VILA LM, REVEILLE JD, ALARCON RIQUELME ME on behalf of the BIOLUPUS and GENLES Networks, HARLEY JB, BOACKLE SA, STEVENS AM, SCOFIELD RH, MERRIL JT, FREEDMAN BI, ANAYA JM, CRISWELL LA, JACOB CO, VYSE TB, NIEWOLD TB, GAFFNEY PM, MOSER KL, GILKESON GS, KAMEN DL, JAMES JA, GROSSMAN JM, HAHN BH, TSOKOS GC, TSAO BP. Association of PPP2CA polymorphisms with SLE susceptibility in multiple ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2011 (Sep); 63(9):2755-63.
7. POOLE BD, TEMPLETON AK, GUTHRIDGE JM, BROWN EJ, HARLEY JB, JAMES JA. Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009 (February); 8(4):337-42.
8. SMITH-BOUVIER DL, DIVEKAR AA, SASIDHAR M, DU S, TIWARI WOODRUFF SK, KING JK, ARNOLD AP, SINGH RR, VOSKUHL RR. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med* 2008 (May 12); 205(5): 1099-108.
9. MISHRA N, REILLY CM, BROWN DR, RUIZ P, GILKESON GS. Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL-lpr/lpr mouse. *J Clin Invest* 2003; 111(4):539-52.
10. KATSIARI CG, KYTTARIS VC, JUANG YT, TSOKOS GC. Protein phosphatase 2A is a negative regulator of IL-2 production in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2005; 115(11):3193-204.
11. CRISPIN JC, KYTTARIS VC, JUANG YT, TSOKOS GC. Systemic lupus erythematosus: new molecular targets. *Ann Rheum Dis* 2007 (Nov); 66 Suppl 3:iii65-9.
12. ALEGRETTI AP, SCHNEIDER L, PICCOLI AK, MONTICIELLO OA, SCHMIDT LORA P, TAVARES BRENOL JC, XAVIER RM. Diminished expression of complement regulatory proteins on Peripheral blood cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 725684.
13. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol* 2008 (Dec 15); 181(12):8761-6.
14. SU DL, LU ZM, SHEN MN, LI X, SUN LY. Roles of pro and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:347141.
15. YUNG S, CHAN TM. Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 139365.
16. YU SL, KWAN WP, WONG CK, LI EK, TAM LS. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:715190.
17. SIFUENTES GIRALDO WA, GARCÍA VILLANUEVA MJ, BO-TEANU AL, LOIS IGLESIAS A, ZEA MENDOZA AC. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico. *Reumatol Clin* 2012; 8(4): 201-7.
18. BERNATSKY S, BOIVIN JF, JOSEPH L, MANZI S, GINZLER E, GLADMAN DD. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2550-7.