

Artículo de revisión

Papel de las citocinas en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico

Role of cytokines in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus

Karen Lizeth Rincón-Delgado^a, Catherin Tovar-Sánchez^a, Daniel G. Fernández-Ávila^b, Luz-Stella Rodríguez C.^{a*}

^a Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

* *Autor para correspondencia.*

Abstract

The physiological mechanism in systemic lupus erythematosus is not yet fully elucidated. It is currently known that it is a multifactorial autoimmune disease which includes genetic, environmental and immune factors. Over the years it has been reported that cytokines play a predominant role during the course of

the disease. In this review some findings reported in recent years were reviewed and the most important cytokines in SLE were considered; and we analyzed how the levels of each cytokine have been found in patients and how each of them can contribute to the proposed mechanisms and the relationship with the disease, as well as their possible effects on the triggering and control of systemic lupus erythematosus. The aim of this article is to provide a focused review of the current knowledge of cytokines in SLE.

Resumen

Los mecanismos fisiopatológicos en el lupus eritematoso sistémico (LES) aún no están completamente elucidados. Actualmente se sabe que es una enfermedad autoinmune multifactorial que comprende factores genéticos, ambientales e inmunes. A lo largo de los años se ha reportado que las citocinas tienen un papel preponderante durante el curso de la enfermedad. En esta revisión, algunos hallazgos reportados durante los últimos años fueron revisados para algunas de las citocinas más importantes descritas en el lupus, se analizó cómo se han encontrado los niveles de cada citocina en los pacientes y cómo cada una de ellas puede contribuir a los mecanismos propuestos, también se abordó su relación con la enfermedad, así como sus posibles efectos en el desencadenamiento y control del LES. El propósito de este artículo es brindar una revisión focalizada en el conocimiento actual de las citocinas en el LES.

Keywords: Lupus erythematosus; Systemic; Cytokines; Physiopathology

Palabras clave: Lupus eritematoso; Sistémico; Citocinas; Fisiopatología

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta a alrededor de 5 millones de personas en todo el mundo¹. Al igual que muchas otras enfermedades autoinmunes, el LES afecta a las mujeres con mayor frecuencia que a los hombres, principalmente a las mujeres en edad fértil entre los 15 y los 44 años con proporciones de mujeres: hombres superiores a 9:1². A pesar de varios años de estudio, la predilección por este sexo y sus consecuencias siguen sin comprenderse completamente.

En Colombia, entre los años 2012 y 2016 se registraron 431.834 casos de LES, para una prevalencia de 91,9 por 100.000 habitantes. La prevalencia en las mujeres fue de 161,3 por 100.000 habitantes, y en los hombres fue de 20,9 por 100.000 habitantes para una proporción de mujeres: hombres de 7,9: 1. Los departamentos de Colombia con la prevalencia más alta fueron en su orden Bogotá DC, Antioquia y el Valle del Cauca.

En la ciudad de Bogotá se registraron 13.747 pacientes con esta patología, siendo la ciudad con la prevalencia más alta seguida de la región de Antioquia con 9893 personas afectadas³. Las citocinas desempeñan un papel importante durante el curso de la enfermedad⁴. En esta revisión se abordaron algunos de los hallazgos más importantes durante los últimos años sobre las citocinas en el LES, se analizó cómo cada citocina puede contribuir a los mecanismos propuestos y su relación con la enfermedad, así como sus posibles efectos en el desencadenamiento y el control del LES. El propósito de este artículo es proporcionar una revisión enfocada en el conocimiento actual acerca de las citocinas en el LES.

Métodos

Se seleccionaron artículos originales y de revisión publicados en inglés o en español desde el año 2009 hasta el 2020 en MEDLINE/Pubmed y Science Direct (Elsevier). Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda ((*Systemic lupus erythematosus* [Title]) AND (*Cytokines* [Mesh] OR *chemokines*)) AND (*Pathology* [Mesh] OR *pathophysiology*)). Luego se seleccionaron los artículos relacionados con el nivel medido de la citocina o la quimiocina y su papel potencial en el mecanismo fisiopatológico propuesto para el LES.

Resultados

En la siguiente sección, presentamos para cada citocina estudiada una breve descripción del papel general de cada una de ellas, posteriormente analizamos cómo se encuentra el nivel de dicha citocina en los pacientes con LES en comparación con los controles sanos y finalmente, las posibles implicaciones en el mecanismo fisiopatológico del LES.

IFN- α

El IFN- α es una citocina perteneciente a la familia de los interferones de tipo I, que son glicoproteínas conocidas por su capacidad de interferir con las infecciones virales. Esta citocina es producida principalmente por las células dendríticas plasmocitoides en respuesta a estímulos exógenos, tales como agentes patógenos bacterianos y virales, así como a estímulos endógenos, tales como ácidos nucleicos y complejos inmunes que contienen ácidos nucleicos que son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés, *Toll-like receptors*)⁴. Los múltiples efectos del IFN- α incluyen la

activación de las células dendríticas; la promoción de la proliferación, supervivencia y diferenciación de los monocitos en células dendríticas, y la diferenciación de las células B en células plasmáticas. Además, se ha descrito que mejora la actividad de las células naturales asesinas (en inglés, *natural killer*) aumentando la producción de citocinas, así como la degranulación y la actividad citotóxica de estas células⁵. También estimula la vía Th1 pero no lo suficientemente como para promover la diferenciación⁶. El IFN- γ , como la citocina distintiva de Th1, impide la apoptosis de las células T citotóxicas activadas y suprime las células T reguladoras^{4,7}.

El IFN- α se ha encontrado aumentado en los pacientes con enfermedad activa, comparados con aquellos con enfermedad leve o moderada y con los controles sanos, y se ha descrito una correlación positiva entre los niveles de IFN- α y el Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI, por sus siglas en inglés, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) lo que sugiere que la presencia de niveles más altos de IFN- α aumenta la actividad en los pacientes con LES. Los estudios realizados por Abdel et al., mostraron que los niveles de IFN- α se encuentran aumentados en el grupo de pacientes con enfermedad altamente activa o severa (medida mediante el índice SLEDAI₁₂), en comparación con los grupos que presentaban una enfermedad leve o moderada; en este estudio también se señaló que hubo una correlación positiva entre los niveles séricos de esta citocina y el SLEDAI en los pacientes con nefritis lúpica⁸. Resultados similares fueron reportados por Liu et al., quienes también encontraron una sobreproducción de IFN- α en los pacientes con LES comparados con los controles sanos y con los pacientes con artritis reumatoide (AR), y cómo esto

ayudó a la producción de IL-6 por los linfocitos B transicionales de los pacientes (Btr), promoviendo su supervivencia. Los Btr son un subgrupo de linfocitos descritos como un importante eslabón entre las células B inmaduras en la médula ósea y las células B maduras en la periferia que desempeñan un papel regulador y presentan un deterioro funcional en las enfermedades autoinmunes^{9,10}. También se ha descrito una correlación positiva entre los niveles de IFN- α y la presencia de complejos inmunes en el suero de los pacientes, así como depósitos de complejos inmunes en los cortes de riñón de los pacientes con LES. El IFN- α elevado puede inhibir la producción de proteína C reactiva (PCR) a través de proteínas de unión al potenciador tales como (C/EBPs) β y δ y STAT-3, dando lugar a un aumento de los autoantígenos disponibles, esto es porque se ha reportado que la PCR participa en la opsonización y la depuración de las células apoptóticas¹¹⁻¹³. Esta citocina es una de las más fuertemente implicadas en la patogénesis del LES; los niveles séricos elevados de esta citocina se han correlacionado con manifestaciones clínicas tales como fiebre, erupción cutánea y linfopenia¹⁴. Uno de los mecanismos en los que contribuye al desarrollo de la enfermedad es la promoción de la maduración de las células presentadoras de antígenos y sus respectivas moléculas necesarias para la presentación de antígenos tales como MHC-I, MHC-II y moléculas estimulantes¹⁵. El IFN- α puede aumentar la expresión de autoantígenos tales como el Ro52, un autoantígeno bien establecido, que es translocado dentro del núcleo promoviendo la apoptosis y generando fragmentos celulares¹⁶; en el líquido cefalorraquídeo también se detectaron autoanticuerpos capaces de formar complejos inmunes interferogénicos junto con autoantígenos de tipo ARN, lo que indica que esta citocina también compromete el sistema nervioso central¹⁷, al igual que los

tejidos glomerulares y sinoviales, en los que se ha reportado que una acumulación de células dendríticas plasmocitoides productoras de IFN- α promueve la nefritis. Adicionalmente, en las lesiones cutáneas también se puede encontrar una liberación continua de IFN- α que da lugar a daños de la piel tales como el eritema malar^{18,19}. Finalmente, se ha asociado con una mayor producción de autoanticuerpos, aclaramiento defectuoso de las células apoptóticas (remoción ineficiente de dichas células) y con la promoción de inflamación dependiente de las células T²⁰. La Tabla 1 muestra los niveles de esta citocina encontrados en los estudios con respecto a los grupos control.

Tabla 1 – Citocinas en el LES

Citocina	Niveles	Tipo de muestra	Grupo estudiado	Posible contribución principal en el LES	Referencia
IFN- α	Elevados	Plasma	LES activo vs. LES leve y moderado	[1,0]• Activación y proliferación de la células dendríticas	⁷²
	Elevados	Plasma	LES vs. controles sanos	• Diferenciación de las células B en células plasmáticas • Supresión de las células T reguladoras	⁹
TNF- α	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos	[3,0]• Promueve la respuesta	^{23,24}
	Iguales	Suero	LES vs. controles sanos	inflamatoria • Funciones	²⁷

	Elevados	Suero	LES inactivo vs. LES activo	proapoptóticas • Activa a los	26
	Elevados	Plasma	LES vs. LES con NL	neutrófilos y las células endoteliales	25
IL-8	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos	[4,0]• Atrae a los neutrófilos, basófilos y células T durante el proceso inflamatorio	7,24,34,36,37,52
	Elevados	LCR	LES neuropsiquiátrico vs. LES	• Potente factor angiogénico	42–44,49,51
	Elevados	Suero	LES vs. AR		23
	Elevados	Orina	LES vs. controles sanos	• Induce la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)	46–49
	Elevados	Orina	LES vs. LES con NL		46–49
IL-6	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos	[2,0]• Estimula la proliferación de células B y el cambio de la clase de inmunoglobulina, dando lugar a un aumento de la producción de anticuerpos	43,61–63
	Iguales	Suero	LES vs. controles sanos		65–68
	Elevados	Orina	LES vs. controles sanos	• Antagonista de las células T reguladoras	68

IFN- γ	Elevados	Plasma	LES activo e inactivo vs. controles sanos	[2,0]• Activa los macrófagos en el sitio de la inflamación	76
	Elevados	Plasma	LES severo vs. controles sanos	• Promueve la producción de BAFF	77
	Disminuidos	Plasma	LES vs. controles sanos	• Induce la diferenciación de las células T vírgenes (<i>naive</i>) en células Th1	63
IL-17	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos	• Induce y media las respuestas proinflamatorias	7,25,43,61,91,93,94
				• Amplifica la respuesta inmune al aumentar la producción de autoanticuerpos mediante la estimulación de los linfocitos B	
BAFF	Elevados	Suero	LES con NL vs. LES	[3,0]• Regula la expresión de las	82,84

	Elevados	Suero	LES neuropsiquiátrico vs. LES	proteínas superficie de las células B	de 98
	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos	• Promueve activación,	la 100–104
	Elevados	Orina	LES con NL vs. LES	proliferación y diferenciación de las células T • Aumento de la producción de anticuerpos	la 105
APRIL	Disminuidos	Suero	LES con NL vs. LES	[3,0]• Supervivencia a largo plazo de las células plasmáticas	98
	Iguales	Suero	LES neuropsiquiátrico vs. LES	• Induce la apoptosis • Activación de las células B	98
	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos		103
	Elevados	Orina	LES con NL vs. LES		105
IL-2	Disminuidos	Suero	LES vs. controles sanos	• Diferenciación de los subgrupos de células T _H (incluyendo las células T _H 1, T _H 2 y T _H 17)	108–111

				• Homeostasis de las células T _{Reg}	
IL-10	Elevados	Suero	LES vs. controles sanos	• Regula negativamente la expresión de las citocinas Th1, los antígenos MHC de clase II, y las moléculas coestimuladoras en los macrófagos	7,43,122–125,62,93,94,116–119,121
				• Mejora la supervivencia y la proliferación de las células B y la producción de anticuerpos	

TNF- α

El TNF- α tiene dos formas activas, una unida a la membrana y una forma soluble⁷. Esta citocina es producida por diferentes células del sistema inmunológico, incluyendo los linfocitos T activados, las células asesinas naturales (NK), los mastocitos, y los linfocitos B; sin embargo, sus principales fuentes son los monocitos, los macrófagos, y las células dendríticas

activadas²¹. El TNF- α tiene funciones proapoptóticas y está vinculado con las respuestas asociadas con la inflamación aguda²².

En los pacientes con LES, se han reportado resultados contradictorios. Algunos estudios reportan niveles elevados de TNF- α en comparación con los de los controles sanos^{23,24}, mientras que otros describen que no existen diferencias entre los pacientes y los controles. Recientemente, Pacheco et al. reportaron un aumento estadísticamente significativo del TNF- α en el plasma de pacientes colombianos con LES y nefritis lúpica en comparación con los pacientes que no tenían nefritis lúpica. Estos resultados sugieren el uso del TNF- α como un predictor de compromiso renal en el LES²⁵, sin embargo, Gómez et al. informaron que los niveles del TNF- α fueron más altos en los pacientes con enfermedad inactiva, comparados con los pacientes con enfermedad altamente activa y con los controles sanos, lo que sugiere que la sobreexpresión del TNF- α podría ser un factor protector en los pacientes con LES²⁶. Por otra parte, Silva et al. reportaron que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con LES y los controles, los autores señalaron que estos resultados podrían deberse al hecho de que los sujetos en estudio tenían una enfermedad inactiva o activa leve²⁷. Por lo tanto, los estudios reportados sugieren que el papel de esta citocina no está completamente claro (ver Tabla 1).

IL-8

La interleucina-8 (IL-8) es uno de los principales mediadores de la respuesta inflamatoria. Es secretada por varios tipos de células, principalmente por los macrófagos²⁸. Funciona como quimioatrayente y como un potente factor

angiogénico^{29,30}. La IL-8 media la quimiotaxis y la degranulación de los neutrófilos, aumenta la concentración de calcio libre intracelular en el neutrófilo, induciendo una activación de los neutrófilos que se caracteriza por un perfilamiento de citocinas. La IL-8 también está implicada en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias crónicas^{31–33}. La IL-8 es una potente citocina quimiotáctica proinflamatoria que actúa sobre una variedad de células, su acción más importante es atraer y activar la agregación de los neutrófilos en los sitios de respuesta para liberar mediadores inflamatorios. Los neutrófilos desempeñan un papel importante en la patogénesis del LES, y los trastornos de la función de los neutrófilos y el fenotipo en los pacientes con LES pueden beneficiarse por el mecanismo patológico y las complicaciones del LES³⁴.

Múltiples estudios han encontrado niveles elevados de IL-8 en los pacientes con LES en comparación con los controles sanos^{24,35–41} y niveles disminuidos después de la administración de rituximab (ver Tabla 1)³⁵. También se han detectado niveles elevados de IL-8 en el líquido cefalorraquídeo, LCR, en los pacientes con lupus neuropsiquiátrico, comparados con quienes no lo presentaban; adicionalmente estaban elevados durante el brote de la enfermedad, y disminuyeron significativamente después del tratamiento^{7,42–44}. Eilertsen et al., demostraron que la IL-8 aumentó de forma significativa comparada con los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea²³. El nivel sérico de IL-8 en los pacientes con LES y afectación pulmonar también fue significativamente mayor que en los pacientes sin este tipo de compromiso⁴⁵. La IL-8 ha sido evaluada en otros fluidos tales como la orina y el LCR, donde también ha estado aumentada y asociada con la actividad lúpica⁴¹. Los niveles de IL-8 en orina están asociados con la actividad del LES y la nefritis lúpica⁴⁶.

Sekikawa et al.⁴⁷ observaron una correlación positiva significativa entre el número de neutrófilos glomerulares y la expresión de IL-8 en muestras de biopsias renales obtenidas de pacientes con nefritis lúpica. Los niveles de IL-8 en orina en el grupo de nefritis lúpica fueron más altos que en el grupo con nefritis no lúpica y en el grupo de los controles sanos, lo cual sugiere que la IL-8 puede reflejar el grado de inflamación del riñón en los pacientes con nefritis⁴⁸. En comparación con los pacientes con LES que no presentan daño orgánico, los pacientes con LES con daño orgánico tienen concentraciones de IL-8 significativamente más altas⁴⁹.

Se ha descubierto que la IL-8 induce el reclutamiento de neutrófilos y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés), aumentando el riesgo de producción de autoanticuerpos antinucleares, lo que sugiere que juega un papel importante en las etapas tempranas del LES^{7,50}. La formación de NET en los pacientes puede producir neoepítomos que dan lugar a la pérdida de la tolerancia inmunológica, y las NET pueden contribuir a la vasculopatía al alterar la función de las células endoteliales, promoviendo la formación de placas ateroscleróticas⁵¹. El trastorno de la depuración de las células apoptóticas y las NET conducen a la formación de complejos inmunes, y luego desencadenan una serie de respuestas inmunes contra sus propios antígenos en el LES³⁴, por lo tanto, la IL-8, como un potente factor de preformación de NETs, puede estar involucrado en la patogénesis del LES al aumentar la formación de las mismas^{52,53}. La IL-8 atrae a los neutrófilos hacia los sitios de inflamación, y los estimula para que secreten una serie de agentes antiinfecciosos tales como una amplia variedad de enzimas degradadoras (proteasas, hidrolasas, nucleasas), más especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de una NADPH oxidasa activada en

combinación con mieloperoxidasa³⁴ para proteger al organismo contra la infección. Sin embargo, el efecto excesivo de la IL-8 sobre los neutrófilos también puede causar daño tisular al secretar moléculas que normalmente son retenidas en las vesículas fagocíticas después de la fagocitosis de agentes patógenos, estas moléculas secretadas pueden atacar los tejidos del huésped si sobrepasan los niveles tisulares endógenos de antiproteinasas o antioxidantes alterando las propiedades de la membrana plasmática⁵⁰.

Los niveles de IL-8 en el LCR en los pacientes con compromiso neuropsiquiátrico fueron más altos que en los pacientes con LES sin alteración neurológica, lo cual sugiere que la IL-8 podría cambiar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y luego atraer células B y T al sitio de la inflamación^{49,51,54}. La IL-8 reguló la permeabilidad mediante la regulación negativa de las proteínas de unión estrecha mediante la activación del receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2) y la regulación positiva del factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés, *nerve growth factor*)^{55,56}.

La IL-8 puede mediar en la patogénesis del LES a través de la recolección de leucocitos hacia órganos y tejidos para producir daño autoinmune, lo que sugiere que la IL-8 se puede utilizar como un biomarcador en los pacientes con LES con órganos afectados, y como índice de monitoreo del nivel de inflamación local. La IL-8 se podría considerar como un objetivo terapéutico para intervención y una diana terapéutica plausible en el LES⁷.

IL-6

La IL-6 es una citocina pleiotrópica producida en respuesta al daño tisular. Esta interleucina es producida por varios tipos de células incluyendo los fibroblastos, queratinocitos, células mesangiales, células del endotelio vascular, mastocitos, macrófagos, células dendríticas, y células T y B³⁹. Tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, y sus efectos sobre la inmunidad dependen del contexto y de su concentración local.^{7,57} La IL-6 ejerce diferentes acciones hematológicas, inmunológicas, endocrinas y metabólicas. Esta interleucina es el principal estimulador de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda. En el sistema inmunológico, promueve la diferenciación y la maduración de los linfocitos T y B, estimula la producción de inmunoglobulinas por las células B e inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias tales como el TNF- α y la IL-1. En este sentido, la IL-6 tiene acciones antiinflamatorias y, junto con el aumento de la producción de cortisol ayuda a controlar la respuesta inflamatoria^{58,59}. Esta expresión es estrictamente controlada por mecanismos transcripcionales y postranscripcionales. La síntesis continua desregulada de IL-6 tiene un efecto patológico sobre la inflamación crónica y la autoinmunidad³⁹.

En nuestra búsqueda relacionada con los niveles de IL-6 en el lupus, encontramos resultados heterogéneos. Múltiples estudios mostraron niveles de IL-6 significativamente más altos en los pacientes con LES en comparación con los controles sanos (Tabla 1) ^{40,43,60–64}. Thanadetsuntorn et al., afirmaron que la combinación de los complejos inmunes circulantes y la IL-6 predice fuertemente el LES clínicamente activo, y que se puede utilizar para monitorear la actividad lúpica⁶⁴. Talaat et al., demostraron niveles de IL-6 más altos en los pacientes con LES que en los controles, y la IL-6 se asoció con la

actividad de la enfermedad, ya que los niveles de IL-6 se correlacionaron con niveles elevados de anticuerpos anti-dsDNA⁶³. Sin embargo, otros estudios concluyen que no hubo ninguna correlación significativa entre los niveles séricos de IL-6 y la actividad o los brotes de la enfermedad⁶⁵⁻⁶⁷. Dima et al., demostraron que la IL-6 urinaria, pero no la sérica, estaba relacionada con la actividad del LES⁶⁸. La IL-6 no se correlaciona consistentemente con la actividad de la enfermedad en el LES, esto puede deberse en parte a una vida media relativamente corta y al ritmo circadiano de la IL-6⁴¹. La IL-6 y la IL-8 predijeron el brote no renal, el desempeño de estas citocinas para prevenir el LES clínicamente activo es superior al del complemento y al del anti-dsDNA⁶⁹.

Un papel importante de la IL-6 entre los diferentes eventos involucrados en la patogénesis del lupus es que promueve la diferenciación de las células B en células plasmáticas con la consiguiente secreción de inmunoglobulinas. La evidencia sugiere que la IL-6 desempeña un papel importante en la hiperactividad de los linfocitos B; los linfocitos B de los pacientes con lupus expresan en forma espontánea receptores de IL-6 en la superficie celular^{70,71}. Los clones de las células T reactivas de los pacientes con LES también producen grandes cantidades de IL-6 y, por lo tanto, promueven la activación de las células B y la producción de autoanticuerpos⁴. Algunos autores concluyen que la asociación de la IL-6 con la actividad de la enfermedad no es demasiado fuerte como para sugerirla como medida de rutina, y que los problemas relacionados con la variación circadiana deben ser superados antes de que sea utilizada como biomarcador⁴¹, debido a que la IL-6 presenta variaciones diurnas, algunos estudios concluyen que el efecto más marcado es en las primeras horas del día, otros estudios evidencian un pico al final de la

tarde, se deben tener en cuenta estas variaciones para evitar confusiones por la hora del día en los estudios de la IL-6 en el plasma o en el suero⁶⁶. Sin embargo, otros la proponen como un marcador sensible para evaluar la actividad de la enfermedad, así como un predictor de la remisión en la nefritis lúpica^{72,73}.

IFN- γ

El IFN- γ es la única citocina perteneciente a la familia de los interferones de tipo II. Es secretado por los macrófagos, las células NK, y los linfocitos T, especialmente por los linfocitos T CD4 y T CD8. El IFN- γ activa los macrófagos en el sitio de la inflamación, contribuye a la actividad citotóxica de las células T, posee actividades antivirales, y está fuertemente asociado con las respuestas Th1. El IFN- γ induce la diferenciación de las células vírgenes en células Th1, y desencadena la diferenciación de las Th1 de manera autocrina^{7,74}. Los IFN de tipo I y tipo II que se unen a sus respectivos receptores activan múltiples vías de señalización, especialmente las vías de janus quinasas (JAK) y STAT, para activar la transcripción de cientos de genes dentro de las células diana. Los IFN de tipo I y tipo II tienen un alto grado de superposición en los genes que controlan, induciendo vías biológicas comunes⁷⁵.

Como se describió antes para el TNF- α , los niveles séricos del IFN- γ también presenta resultados contradictorios (ver Tabla 1). Algunos estudios reportan un aumento significativo en los pacientes con LES activo comparados con los pacientes con LES inactivo y con los controles sanos^{76,77}, mientras que otros estudios reportan niveles disminuidos en los pacientes con lupus, o niveles

similares comparados con los controles^{63,78,79}. Talaat et al., proponen que esta disminución se puede atribuir a una reducción previamente observada en la frecuencia y el número de células Th1 en los pacientes con LES⁶³.

El IFN- γ es una citocina Th1 característica, que participa en la patogénesis del lupus al promover la producción de BAFF, un factor activador de las células B⁸⁰. Los pacientes con nefritis lúpica presentan un fenotipo Th1 dominante, pero con una disminución de la respuesta de Th2 en la sangre periférica y en el glomérulo⁸¹. Este fenotipo está relacionado con la severidad del daño renal. La producción de autoanticuerpos y la incidencia de glomerulonefritis disminuyen al bloquear el receptor del IFN- γ ; sin embargo, se ha reportado que se puede detectar IFN- γ en los riñones de los pacientes con manifestaciones renales⁸². Varios estudios en modelos de lupus sugieren que un desequilibrio hacia la respuesta Th1 desempeña un papel en la aceleración de la enfermedad⁸³. En los pacientes con LES, se observó un desequilibrio en los mecanismos que regulan las células Th1 y Th17, con una mayor frecuencia de células Th17⁸⁴. El papel complejo del IFN- γ en el LES está subrayado por estudios clínicos contradictorios, que encuentran una correlación entre los niveles séricos de IFN- γ y la actividad de la enfermedad, y una correlación entre la expresión del IFN- γ y la severidad de la nefritis lúpica, mientras que otros muestran niveles reducidos de IFN- γ en los pacientes con nefritis lúpica^{82,85}.

IL-17

La IL-17 es una proteína transmembrana de tipo I que se extiende por toda la membrana celular y puede funcionar como puerta de entrada para permitir el

transporte de sustancias específicas a través de la membrana (forma ligada a la membrana). También existe en su forma soluble^{86,87}. Es una potente citocina proinflamatoria producida por los linfocitos T activados, siendo los Th17 los productores más importantes. Estas células Th17 son un subgrupo de linfocitos T CD4⁸⁸. La IL-17 recluta monocitos y neutrófilos, facilita la infiltración de células T y regula positivamente la expresión de las moléculas de adhesión⁸⁹. Aunque las células T CD4 vírgenes se pueden diferenciar en subgrupos efectores, el entorno de citocinas característico de los pacientes con LES (pobre en IL-2, pero rico en IL-6 e IL-21) favorece la expansión de las Th17. Este grupo de citocinas puede estimular las células B y desencadenar inflamación local y lesión tisular, las cuales se relacionan con diversos fenómenos de la fisiopatología del LES⁹⁰. La IL-17 puede amplificar la respuesta inmune al aumentar la producción de autoanticuerpos a través de la estimulación de los linfocitos B. Las células productoras de IL-17 desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad y representan una atractiva diana terapéutica⁶⁹.

Varios estudios han demostrado niveles de IL-17 significativamente elevados en los pacientes con LES, comparados con los controles sanos, mostrando una correlación con la actividad lúpica que es aún mayor en los pacientes con nefropatía^{7,25,39,43,60,61,91-94} (Tabla 1).

La capacidad de la IL-17 para inducir inflamación local (órganos diana: riñón, piel), y una respuesta directa de los linfocitos B permitió postular su participación en la fisiopatología del LES. Específicamente, la 17A y la 17F tienen la capacidad de inducir una inflamación de los tejidos, a través de la secreción de quimiocinas tales como la proteína quimioatrayente de

monocitos-1, MCP-1, la proteína oncogénica alfa relacionada con el crecimiento, IL-8, IL-9, responsables de la proliferación, la maduración y el reclutamiento de neutrófilos y monocitos⁶². La IL-17 induce el daño tisular mediante la regulación positiva de la expresión de las metaloproteinasas de la matriz, y la estimulación de las células dendríticas y los macrófagos para aumentar la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α ⁹³. La IL-17, además de actuar como mediador de la inflamación, también actúa como un regulador directo de la función de los linfocitos B; específicamente, esta citocina promueve la supervivencia de los linfocitos B a través del NF- κ B y el BAFF, también altera la delección de clones de linfocitos B autorreactivos, interrumpe la muerte celular programada del linfocito B, y favorece la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas. Todos los efectos anteriores aumentan la producción de autoanticuerpos, la formación de centros germinales y la retención de linfocitos B autorreactivos en los órganos diana⁹⁵. Con su papel principal en la patogénesis del LES, los niveles séricos basales de IL-17 se pueden utilizar como un marcador sensible de la actividad de la enfermedad, y también como predictor en la remisión de la nefritis lúpica^{72,96}. Saber et al., la proponen como un objetivo valioso para futuras aplicaciones terapéuticas⁹⁷.

Complejo APRIL/BAFF

El complejo BAFF está compuesto por el factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL), que son citocinas producidas por los macrófagos, los neutrófilos, las células dendríticas y los linfocitos B⁹⁸. Ambas citocinas se unen con diferente afinidad a tres receptores expresados en las células B: el receptor BAFF, el activador transmembrana e interactor de ligando de ciclofilina (TACI), y el antígeno de maduración de las células B (BCMA). El BAFF y el APRIL se unen al TACI, al igual que el

BCMA que se expresa en los plasmablastos y las células plasmáticas, mientras que el BAFF-R es exclusivo para el BAFF⁹⁹.

Múltiples estudios reportaron un aumento en los niveles séricos y urinarios de BAFF y APRIL en los pacientes con LES comparados con los controles sanos en respuesta a la activación de los receptores tipo Toll en los linfocitos B, especialmente a través del TLR9^{100–105}; por otra parte, en los pacientes con LES con manifestaciones en el sistema nervioso central, existe una evidencia de un aumento del BAFF sin ninguna diferencia en el APRIL; otros estudios con pacientes con insuficiencia renal encontraron un aumento de estas dos citocinas en las muestras de orina, pero con un aumento del BAFF y una disminución del APRIL en sangre, estos resultados sugieren que este descenso del APRIL podría deberse a su excreción renal cuando se presenta la glomerulonefritis. El papel del complejo BAFF en el LES se basa en la importancia de esta citocina en la maduración, la selección y la supervivencia de los linfocitos B y las células plasmáticas autorreactivas, y el cambio de clase de isotipo de inmunoglobulina¹⁰⁶. Esto ha sido probado en modelos animales que sobreexpresan el BAFF en los que un alto número de células B y autoanticuerpos da lugar a enfermedades autoinmunes similares al lupus¹⁰⁷.

IL-2

La IL-2 es una citocina que exhibe un número impresionante de funciones diferentes, es esencial para la activación celular, importante para las respuestas primarias de las células T y esencial para las respuestas secundarias de dichas células¹⁰⁸. Además, la IL-2 tiene la función clave de regular negativamente las respuestas inmunes. La producción de IL-2 por las células T forma parte de

una red compleja en la que una alteración discreta es capaz de desorganizar todo el sistema¹⁰⁹.

En la década de 1980, los estudios mostraron que la expresión del receptor de IL-2 estaba aumentado en las células B de los pacientes con LES activo en comparación con las de los controles sanos, y la expresión del receptor se correlacionó con la actividad de la enfermedad, sugiriendo un papel patogénico para la vía de la IL-2 en el LES. También se descubrió que la vía de la IL-2 es deficiente en las células T de los pacientes con LES, lo que suele da lugar a menos células T reguladoras que en los controles sanos¹¹⁰.

Se ha reportado que la producción de IL-2 se encuentra disminuida en los pacientes con LES y este defecto afecta múltiples aspectos de la inmunidad del huésped¹¹¹. ¿Por qué las células T del LES producen menos IL-2? La disminución de la producción de IL-2 que se observa en los pacientes con LES se basa en la relación entre la proteína de unión a los factores de transcripción CRE (elemento de respuesta al cAMP) (CREB) y al modulador de CRE (CREM). Estos dos factores de transcripción comparten una unión en el promotor de IL-2 y son responsables de activar o reprimir la producción de IL-2. El CREB ocupa el sitio de unión en las células T en reposo y tras la activación, es fosforilado (pCREB) promoviendo así la transcripción de la IL-2. La transcripción de la IL-2 es reprimida mediante el reemplazo del pCREB por CREM fosforilado (pCREM). Los pacientes con LES tienen niveles más altos de CREM que de CREB, lo cual da lugar a una disminución de la producción de IL-2.

En algunas cepas de ratones que desarrollan una enfermedad similar al LES, el tratamiento con dosis bajas de IL-2 prolongó la supervivencia, resolvió la nefritis y redujo la linfadenopatía¹¹⁰.

Se ha confirmado que la administración *in vivo* de dosis bajas de IL-2 en humanos es segura y efectiva para expandir las células Treg¹¹⁰, es probable que esto sea considerado para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, incluyendo el LES. La IL-2 a dosis bajas expande en forma significativa las células T reguladoras, la expansión de dichas células, mientras que suprime la inflamación, y constituye un enfoque atractivo para el manejo de los pacientes con LES. Varios ensayos clínicos han explorado el uso de dosis bajas de IL-2 en pacientes con LES^{69,112}, mostrando que la terapia con IL-2 en dosis bajas es bien tolerada y promueve en forma selectiva la expansión de las células T reguladoras funcionales en pacientes con lupus eritematoso sistémico moderado a severo.

IL-10

La interleucina-10 es una proteína homodimérica producida por los macrófagos, las células dendríticas y las células T colaboradoras en respuesta a múltiples estímulos⁷³. Disminuye la activación de las células presentadoras de antígenos, regula negativamente la expresión de las moléculas coestimuladoras, y reduce la activación de las células T y la secreción del TNF- α ¹¹³. La IL-10 juega un papel crucial en las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Tiene potentes acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras sobre las funciones de las células mieloides que constituyen una base sólida para su uso en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas¹¹⁴. La citocina antiinflamatoria y tolerogénica IL-10 parece desempeñar un papel patogénico

paradójico en el LES y por lo tanto, en la actualidad está dirigida terapéuticamente en los ensayos clínicos. Por lo general se asume que el efecto patogénico de la IL-10 en el LES se debe a la actividad de los factores de crecimiento y diferenciación sobre las células B autorreactivas, pero los efectos sobre otras células también podrían desempeñar un papel¹¹⁵.

Múltiples estudios han demostrado que la IL-10 sérica aumenta en los pacientes con LES en comparación con los controles^{25,39,43,62,92-94,116-126} (ver Tabla 1). Los niveles de IL-10 se correlacionaron positivamente con la actividad de la enfermedad y con la presencia de anticuerpos anti-dsDNA. La asociación que se observa entre la IL-10 y la actividad de la enfermedad medida mediante el índice SLEDAI está respaldada por las correlaciones que se ven entre la IL-10 y otros marcadores de severidad de la enfermedad incluidos para medir la actividad del LES, tales como la enfermedad renal activa y el aumento de la VSG de los pacientes, y la disminución del C3 y el C4⁷³.

La IL-10 estimula la proliferación de células B y el cambio de la clase de inmunoglobulina, dando lugar a un aumento de la secreción de anticuerpos con la capacidad de entrar en los compartimientos extravasculares y promover la inflamación en el LES. Varios estímulos, incluyendo los anticuerpos anti-dsDNA que alteran la función de las células mononucleares y los complejos inmunes mediante un mecanismo dependiente del FcγIIR son potentes desencadenantes de IL-10^{127,128}.

La capacidad de la IL-10 para mejorar la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células B, y la producción de anticuerpos, así como de

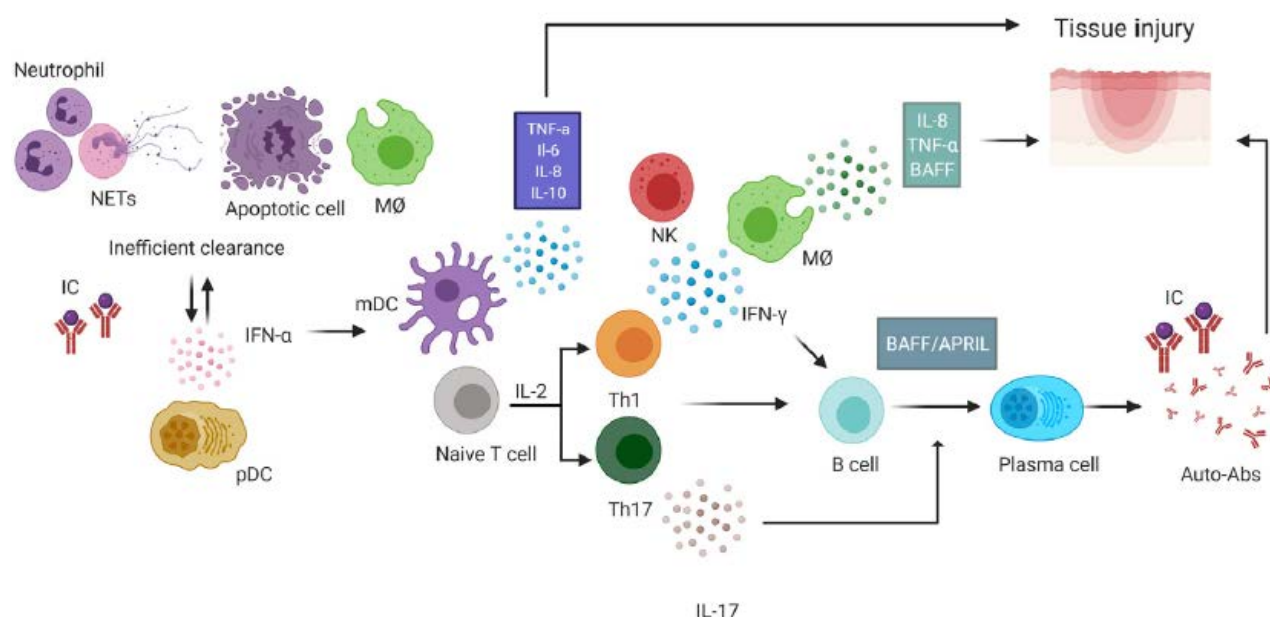
inhibir la apoptosis de las células B autorreactivas, puede contribuir a la elevación de los títulos de anti-dsDNA en los pacientes con LES¹²⁸. Se ha demostrado que los complejos inmunes circulantes aumentan la síntesis de IL-10, y que esta IL-10 puede facilitar la producción de autoanticuerpos; se podría sugerir que la IL-10 actúa patogénicamente en el LES, amplificando y perpetuando el ciclo inflamatorio^{129–131}. Varios estudios sugieren que las altas concentraciones de IL-10 podrían ser utilizadas como un nuevo biomarcador para evaluar la actividad clínica en el LES^{73,88,132}.

Conclusión

En la actualidad, el problema más importante en el manejo del LES es la prevención y el tratamiento del daño orgánico. Las alteraciones en el balance entre mediadores y reguladores de la inflamación pueden ser las dianas de nuevos agentes inmunoterapéuticos para el manejo de las enfermedades autoinmunes⁴³. Las citocinas juegan un papel preponderante en la fisiopatología y pueden ser útiles para monitorear la actividad y la severidad de la enfermedad, ya que muchas de ellas se han asociado con esta condición (Fig. 1).

Fig. 1 – Papel de las citocinas en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico (LES). El LES se caracteriza por una pérdida global de tolerancia con activación de las células de inmunidad innata y adaptativa. En el LES, la falla en la eliminación eficaz de las células apoptóticas por los macrófagos da lugar a un entorno inflamatorio y los neutrófilos que forman las NET experimentan la NETosis, un proceso que también contribuye al entorno inflamatorio. Ambos procesos aumentan también la disponibilidad de los autoantígenos. La

célula presentadora de antígenos captura después los autoantígenos y los procesa para inducir la activación y polarización de las células T vírgenes hacia un perfil Th1, el productor predominante de IFN- γ que contribuye a la producción de BAFF y de las células T Th17, productoras de IL-17. Además de la presencia de las células T, las células B autorreactivas activadas con la ayuda de BAFF y APRIL producen citocinas tales como IL-6, IL-8 e IL-10 y se diferencian en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos con la ayuda de estas citocinas y de la IL-17. Los autoanticuerpos promueven el daño tisular mediante la formación de CI. La activación de las pDC por estos CI aumenta la producción de IFN- α . Tanto las mDC como los macrófagos producen citocinas tales como TNF- α , IL-8, IL-6, e IL-10 entre otras. La IL-8 contribuye al reclutamiento de los neutrófilos que forman las NET y conduce a la perpetuación del entorno inflamatorio. CI: complejos inmunes, NK: células asesinas naturales (*natural killer*), BAFF: factor de activación de las células B, pDC: célula dendrítica plasmática, NETs: trampas extracelulares de neutrófilos, MØ: macrófago. mDC: células dendríticas mieloides. Esta figura fue creada conBioRender.com.



El uso de las citocinas como biomarcadores constituye un desafío actual, y quizás la estrategia más exitosa para su uso como biomarcador es la combinación de varias de ellas, y no solo una. Se podría considerar un perfil de citocinas que incluya al IFN- α , IL-10, IL-8, BAFF e IL-17 como un grupo de citocinas para ser evaluadas en forma simultánea debido a los resultados consistentes reportados a través de los estudios revisados. Los resultados contradictorios descritos parecen estar dados por las diferentes técnicas de medición, el tipo de muestra en que se realizan las mediciones y las características específicas de la población de pacientes con LES estudiados, tales como el puntaje de actividad de la enfermedad. Se requieren estudios adicionales para profundizar en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que desencadenan las citocinas en el LES, para ampliar el rango de dianas terapéuticas como posibles tratamientos de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al programa Jóvenes Investigadores del Ministerio de Ciencias, convocatorias 850-2019 y 886-2019 por la financiación de Catherin Tovar-Sánchez, a la Pontificia Universidad Javeriana por la gestión administrativa y al Ministerio de Ciencias por el apoyo financiero, ID PRY 120389666081.

Referencias

1. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1945–61. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>.
2. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex differences in systemic lupus erythematosus: epidemiology, clinical considerations, and disease pathogenesis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:384–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.012>.
3. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riño DN, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Lupus*. 2019;28:1273–8. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319864168>.
4. Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:1–11. <http://dx.doi.org/10.1186/ar3349>.
5. Kwaa AKR, Talana CAG, Blankson JN. Interferon alpha enhances nk cell function and the suppressive capacity of HIV-specific cd8-t cells. *J Virol*. 2019;93:1–14. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01541-18>.
6. Ramos HJ, Davis AM, George TC, Farrar JD. IFN- γ is not sufficient to drive Th1 development due to lack of stable T-bet expression. *J Immunol*. 2007;179:3792–803. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.6.3792>.
7. Rojas M, Rodríguez Y, León KJ, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Cytokines and inflammatory mediators in systemic lupus erythematosus. *EMJ Rheumatol*. 2018;5:83–92.
8. Abdel Galil SM, El-Shafey AM, Abdul-Maksoud RS, El-Boshy M. Interferon alpha gene expression and serum level association with low vitamin

D levels in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27:199–209. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317716321>.

9. Liu M, Guo Q, Wu C, Sterlin D, Goswami S, Zhang Y, et al. Type I interferons promote the survival and proinflammatory properties of transitional B cells in systemic lupus erythematosus patients. *Cell Mol Immunol*. 2019;16:367–79. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-018-0010-6>.

10. Zhou Y, Zhang Y, Han J, Yang M, Zhu J, Jin T. Transitional B cells involved in autoimmunity and their impact on neuroimmunological diseases. *J Transl Med*. 2020;18:1–12. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02289-w>.

11. Meyer O. Anti-CRP antibodies in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2010;77:384–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.04.010>.

12. Ytterberg SR, Schnitzer TJ. Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:401–6. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780250407>.

13. Sjöwall C, Bengtsson AA, Sturfelt G, Skogh T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:87–94. <http://dx.doi.org/10.1186/ar1032>.

14. Davis LS, Hutcheson J, Mohan C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *J Interf Cytokine Res*. 2011;31:781–9. <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2011.0047>.

15. Crispín JC, Kyttaris VC, Terhorst C, Tsokos GCT. Cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:317–25. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.60>.

16. Yang J, Chu Y, Yang X, Gao D, Zhu L, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1472–83. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24499>.

17. Santer DM, Yoshio T, Minota S, Möller T, Elkon KB. Potent induction of IFN- γ and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Immunol*. 2009;182:1192–201.
<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.182.2.1192>.
18. Tucci M, Quatraro C, Lombardi L, Pellegrino C, Dammacco F, Silvestris F. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum*. 2008;58:251–62.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.23186>.
19. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol*. 2001;159:237–43. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)61689-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61689-6).
20. Pascual V, Farkas L, Banchereau J. Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:676–82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2006.09.014>.
21. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol*. 2001;19:163–96.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.163>.
22. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon α in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:948364.
<http://dx.doi.org/10.1155/2010/948364>.
23. Eilertsen G, Nikolaisen C, Becker-Merok A, Nossent JC. Interleukin-6 promotes arthritis and joint deformation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:607–13.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203310392432>.

24. Avramescu C, Bicius, cã V, Dãianu T, Turculeanu A, Bãlãas,oiuM, Popescu SN, et al. Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51:633–40.
25. Pacheco-Lugo L, Sáenz-García J, Navarro Quiroz E, GonzálezTorres H, Fang L, Díaz-Olmos Y, et al. Plasma cytokines as potential biomarkers of kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28:34–43. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318812679>.
26. Gómez D, Correa PA, Gómez LM, Cadena J, Molina JF, Anaya JM. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor (protective? *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:404–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2003.11.002>.
27. Da Silva AE, Dos Reis-Neto ET, Da Silva NP, Sato EI. The effect of acute physical exercise on cytokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22:1479–83. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313508832>.
28. Mohan T, Zhu W, Wang Y, Wang BZ. Applications of chemokines as adjuvants for vaccine immunotherapy. *Immunobiology*. 2018;223:477–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2017.12.001>.
29. Bishara N. The use of biomarkers for detection of early- and late-onset neonatal sepsis. In: Ohls Robin K, Maheshwari A, editors. *Hematology, immunology and infectious disease: neonatology questions and controversies*. 2nd ed. Elsevier; 2012. p. 303–15.
30. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, Amaral FA. The CXCL8/IL-8 chemokine family its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:593–619. <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.89482014.86>.

31. Sung HJ, Choi S, Lee JW, Ok CY, Bae YS, Kim YH, et al. Inhibition of human neutrophil activity by an RNA aptamer bound to interleukin-8. *Biomaterials*. 2014;35:578–89.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.107>.
32. Zeilhofer HU, Schorr W. Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:178–82. <http://dx.doi.org/10.1097/00062752-200005000-00009>.
33. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*. 2010;19:1272–80. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310371154>.
34. Mao YM, Zhao CN, Liu LN, Wu Q, Dan YL, Wang DG, et al. Increased circulating interleukin-8 levels in systemic lupus erythematosus patients: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2018;12:1291–302.
<http://dx.doi.org/10.2217/bmm-2018-0217>.
35. Barahona Correa JE, Franco Cortés MA, Ángel Uribe J, Rodríguez Camacho LS. Comparison of plasma cytokine levels before and after treatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus-associated polyautoimmunity. *Univ Méd*. 2018;59:1–16.
<http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.cyto>.
36. Rodríguez-Carrio J, Prado C, de Paz B, López P, Gómez J, Alperi-López M, et al. Circulating endothelial cells and their progenitors in systemic lupus erythematosus and early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1775–84. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes152>.
37. Guo R, Tu Y, Xie S, Liu XS, Song Y, Wang S, et al. A role for receptor-interacting protein kinase-1 in neutrophil extracellular trap formation in patients with systemic lupus erythematosus: a preliminary study. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45:2317–28, <http://dx.doi.org/10.1159/000488179>.

38. Yuan S, Tang C, Chen D, Li F, Huang M, Ye J, et al. miR-98modulates cytokine production from human PBMCs insystemic lupus erythematosus by targeting IL-6 mRNA. *Jimmunol Res*. 2019;2019:9827574.
<http://dx.doi.org/10.1155/2019/9827574>.
39. Tanaka A, Ito T, Kibata K, Inagaki-Katashiba N, Amuro H,Nishizawa T, et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- γ and may predict disease activityin patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*.2019;28:1120–7, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319862865>.
40. Monzavi SM, Alirezaei A, Shariati-Sarabi Z, Tavakol Afshari J,Mahmoudi M, Dormanesh B, et al. Efficacy analysis ofhydroxychloroquine therapy in systemic lupuserythematosus: a study on disease activity andimmunological biomarkers. *Inflammopharmacology*.2018;26:1175–82.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10787-018-0512-y>.
41. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupuserythematosus. *J Autoimmun*. 2020;110:102374. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102374>.
42. Lu XY, Zhu CQ, Qian J, Chen XX, Ye S, Gu YY. Intrathecalcytokine and chemokine profiling in neuropsychiatric lupusor lupus complicated with central nervous system infection.*Lupus*. 2010;19:689–95.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203309357061>.
43. Yao Y, Wang JB, Xin MM, Li H, Liu B, Wang LL, et al. Balancebetween inflammatory and regulatory cytokines in systemiclupus erythematosus. *Genet Mol Res*. 2016;15:1–8. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15027626>.
44. Yoshio T, Okamoto H, Kurasawa K, Dei Y, Hirohata S, MinotaS. IL-6, IL-8, IP-10 MCP-1 and G-CSF are significantlyincreased in cerebrospinal fluid but not in sera of patientswith central neuropsychiatric lupus erythematosus. *Lupus*.2016;25:997–1003.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203316629556>.

45. Al-Mutairi S, Al-Awadhi A, Raghupathy R, Al-Khawari H, Sada P, Al-Herz A, Rawoot P. Lupus patients with pulmonary involvement have a pro-inflammatory cytokines profile. *Rheumatol Int.* 2007;27:621–3630.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-006-0268-3>.
46. El-Shehaby A, Darweesh H, El-Khatib M, Momtaz M, Marzouk S, El-Shaarawy N, et al. Correlations of urinary biomarkers TNF-like weak inducer of apoptosis (Tweak), osteoprotegerin (OPG), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 with lupus nephritis. *J Clin Immunol.* 2011;31:848–56, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-011-9555-1>.
47. Sekikawa T, Kashihara N, Maruyama K, Satoh M, Okamoto K, Kanao K, et al. Expression of interleukin-8 in human glomerulonephritis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1998;99:217–24.
48. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, Lu JY, Tsai YY. Increased excretion of 2-microglobulin IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron.* 2000;85:207–14. <http://dx.doi.org/10.1159/000045663>.
49. Petrackova A, Smrzova A, Gajdos P, Schubertova M, Schneiderova P, Kromer P, et al. Serum protein pattern associated with organ damage and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus revealed by PEAIMMUNOASSAY. *Clin Proteomics.* 2017;14:32. <http://dx.doi.org/10.1186/s12014-017-9167-8>.
50. Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. *Semin Immunol.* 2016;28:159–73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.004>.
51. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Front Immunol.* 2016;7. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00035>.

52. Gonzalez-Aparicio M, Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: is there a pathogenic role? *J Immunol Res*. 2019;2019.
<http://dx.doi.org/10.1155/2019/6252138>.
53. An Z, Li J, Yu J, Wang X, Gao H, Zhang W, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF- κ B signaling in macrophages. *Cell Cycle*. 2019;18:2928–38.
<http://dx.doi.org/10.1080/15384101.2019.1662678>.
54. Grayson PC, Kaplan MJ. At the bench: neutrophil extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol*. 2016;99:253–64.
<http://dx.doi.org/10.1189/jlb.5BT0615-247R>.
55. Yu H, Huang X, Ma Y, Gao M, Wang O, Gao T, et al. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci*. 2013;9:966–79,
<http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.6996>.
56. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, Trentz O, et al. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:280–9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004647-199703000-00005>.
57. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol*. 2019;10:1057. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>.
58. González-López L. Niveles altos de IL-6 asociados a efecto sistémicos y locales en la artritis reumatoide. *El Resid*. 2015;10:38–42.

59. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:399–409. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.201783>.
60. Wang D, Huang S, Yuan X, Liang J, Xu R, Yao G, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol.* 2015;14:423–31. <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.201589>.
61. Tang Y, Tao H, Gong Y, Chen F, Li C, Yang X. Changes of serum IL-6, IL-17, and complements in systemic lupus erythematosus patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39:410–5. <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2018.0169>.
62. Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Juárez-Vega G, Alcocer-Varela J, Arauz A, Gómez-Martín D. Differential serum cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2018;192:165–70. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13095>.
63. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: correlation with disease activity. *Cytokine.* 2015;72:146–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.027>.
64. Thanadetsuntorn C, Ngamjanyaporn P, Setthaudom C, Hodge K, Saengpiya N, Pisitkun P. The model of circulating immune complexes and interleukin-6 improves the prediction of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2018;8:2620. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20947-4>.
65. Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune

activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1067–74.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.11.1067>.

66. Nilsson G, Lekander M, Åkerstedt T, Axelsson J, Ingre M. Diurnal variation of circulating interleukin-6 in humans: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2016;11:e0165799. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165799>.

67. Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1801.
<http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1801>.

68. Dima A, Jurcut C, Balanescu P, Balanescu E, Badea C, Caraiola S, et al. Clinical significance of serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol*. 2017;39:1–6.

69. Humrich JY, Riemekasten G. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: an investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e44–54.
[http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30106-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30106-7).

70. Ripley BJ, Goncalves B, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:849–53, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.022681>.

71. El-Shafey A, Kamel L, Fikry A, Nasr M, Abdel Galil S. Serum hepcidin and interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients: crucial factors for correction of anemia. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2020;47:1–5.
<http://dx.doi.org/10.1186/s43166-020-00006-5>.

72. Abdel Galil SM, Ezzeldin N, El-Boshy ME. The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis. *Cytokine*. 2015;76:280–7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.007>.

73. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016;6:1–10. <http://dx.doi.org/10.1038/srep34604>.
74. Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:432595. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/432595>.
75. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs*. 2015;75:835–46. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0394-x>.
76. Chu M, Wong CK, Cai Z, Dong J, Jiao D, Kam NW, et al. Elevated expression and pro-inflammatory activity of IL-36 in patients with systemic lupus erythematosus. *Molecules*. 2015;20:19588–604. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules201019588>.
77. Cai Z, Wong CK, Kam NW, Dong J, Jiao D, Chu M, et al. Aberrant expression of regulatory cytokine IL-35 in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:1257–66. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315585815>.
78. Kleczynska W, Jakiela B, Plutecka H, Milewski M, Sanak M, Musial J. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49:646–53. <http://dx.doi.org/10.5603/fhc.2011.0088>.
79. Dolff S, Bijl M, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG, Abdulahad WH. Disturbed Th1, Th2 Th17 and T reg balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2011;141:197–204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2011.08.005>.

80. Tahernia L, Namazi S, Rezaei N, Ziaee V. Cytokines insystemic lupus erythematosus: their role in pathogenesis of disease and possible therapeutic opportunities. *Rheumatol Res*. 2017;2:1–9.
<http://dx.doi.org/10.22631/rr.2017.69997.1010>.
81. Robak E, Sysa-Jedrzejowska A, Robak T. Cytokines insystemic lupus erythematosus. *Przegląd Lek*. 1996;53:623–6.
82. Uhm WS, Na K, Song GW, Jung SS, Lee T, Park MH, et al. Cytokine balance in kidney tissue from lupus nephritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:935–8. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg255>.
83. Tucci M, Stucci S, Strippoli S, Silvestris F. Cytokine overproduction T-cell activation, and defective T-regulatory functions promote nephritis in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:457146.
<http://dx.doi.org/10.1155/2010/457146>.
84. Shah K, Lee WW, Lee SH, Kim SH, Kang SW, Craft J, et al. Correction: dysregulated balance of Th17 and Th1 cells insystemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:1–10, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2964>.
85. Min DJ, Cho ML, Cho CS, Min SY, Kim WU, Yang SY, et al. Decreased production of interleukin-12 and interferon- γ is associated with renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:159–63. <http://dx.doi.org/10.1080/030097401300162932>.
86. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>.
87. Zhang X, Angkasekwinai P, Dong C, Tang H. Review structure and function of interleukin-17 family cytokines. *Protein Cell*. 2011;2:26–40, <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-011-1006-5>.

88. Yap DY, Lai KN. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basic to recent advances. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:365083. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/365083>.
89. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol.* 2008;35:515–9.
90. Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, Garcia S, Pego-Reigosa JM. Blocking il-17: a promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7100. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21197100>.
91. Mendonça SMS, Corrêa JD, Souza AF, Travassos DV, Calderaro DC, Rocha NP, et al. Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: influence of periodontal condition on salivary cytokines in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:208–14.
92. Willis R, Smikle M, De Ceulaer K, Romay-Penabad Z, Papalardo E, Jajoria P, et al. Clinical associations of proinflammatory cytokines, oxidative biomarkers and vitamin D levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26:1517–27. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317706557>.
93. Raymond WD, Østli Eilertsen G, Nossent J. Principal component analysis reveals disconnect between regulatory cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* 2019;114:67–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.013>.
94. Guimarães PM, Scavuzzi BM, Stadtlober NP, Franchi Santos LFDR, Lozovoy MAB, Iriyoda TMV, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism. *Immunol Cell Biol.* 2017;95:824–31. <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2017.53>.

95. Cubides HH, Marcela Mora CK, Viviana Parra LI, Londono JP. Profile of Th17 cytokine and its role in the pathophysiology and potential use as biomarkers in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22:217–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.08.002>.
96. Robert M, Miossec P. Interleukin-17 and lupus: enough to be a target? For which patients? *Lupus*. 2020;29:6–14.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203319891243>.
97. Saber NZ, Maroof SH, Soliman DA, Fathi MS. Expression of T.helper 17 cells interleukin 17 in lupus nephritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2017;39:151–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.201701005>.
98. Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, Fairfax KA, Mackay F. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24:203–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.04.003>.
99. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, Cachero TG, Shulga-Morskaya S, Dobles M, et al. All use subject to JSTOR terms and conditions an essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-Independent pathway. *Science*. 2001;293:2111–4.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1061964>.
100. Wang XF, uan SL, Jiang L, Zhang XL, Li SF, Guo Y, et al. Changes of serum BAFF and IL-21 levels in patients with systemic lupus erythematosus and their clinical significance. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2007;23:1041–2. Chinese.
101. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2672–9.

<http://dx.doi.org/10.1002/art.38074>.

102. Howe HS, Thong BYH, Kong KO, Chng HH, Lian TY, Chia FL, et al. Associations of B cell-activating factor (BAFF) and anti-BAFF autoantibodies with disease activity in multi-ethnic Asian systemic lupus erythematosus patients in Singapore. *Clin Exp Immunol*. 2017;189:298–303.

<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12975>.

103. Salazar-Camarena DC, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, Oregon-Romero E, Machado-Contreras JR, Muñoz-Valle JF, et al. Association of BAFF, APRIL serum levels, BAFF-R TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:582–92. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315608254>.

104. Fawzy SM, Gheita TA, El-Nabarawy E, El-Demellawy HH, Shaker OG, Serum BAFF. level and its correlations with various disease parameters in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol*. 2011;33:45–51.

105. Phatak S, Chaurasia S, Mishra SK, Gupta R, Agrawal V, Aggarwal A, et al., Urinary B. cell activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL): potential biomarkers of active lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187:376–82, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12894>.

106. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:282–9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2005.04.005>.

107. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999;190:1697–710. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.190.11.1697>.

108. Bachmann MF, Oxenius A. Interleukin 2: from immunostimulation to immunoregulation and back again. *EMBO Rep.* 2007;8:1142–8. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7401099>.
109. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Interleukin-2 and systemic lupus erythematosus – fifteen years later. *Lupus.* 1998;7:214–22. <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678920028>.
110. Wallace DJ. Low-dose interleukin-2 for systemic lupus erythematosus? *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e7–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30019-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30019-0).
111. Lieberman LA, Tsokos GC. The IL-2 defect in systemic lupus erythematosus disease has an expansive effect on host immunity. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:740619. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/740619>.
112. He J, Zhang R, Shao M, Zhao X, Miao M, Chen J, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:141–9. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215396>.
113. Llorente L, Zou W, Levy Y, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1995;181:839–44. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.181.3.839>.
114. Beebe AM, Cua DJ, De Waal Malefyt R. The role of interleukin-10 in autoimmune disease: systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS). *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:403–12. [http://dx.doi.org/10.1016/s1359-6101\(02\)00025-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1359-6101(02)00025-4).
115. Geginat J, Vasco M, Gerosa M, Tas SW, Pagani M, Grassi F, et al. IL-10 producing regulatory and helper T-cells in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunol.* 2019;44:101330.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2019.101330>.

116. Postal M, Ruocco HH, Brandão CO, Costallat LTL, Silva L, Cendes F, et al. Interferon- γ is associated with cerebral atrophy in systemic lupus erythematosus. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24:100–5.

<http://dx.doi.org/10.1159/000479319>.

117. Hu C, Zhou J, Yang S, Li H, Wang C, Fang X, et al. Oxidative stress leads to reduction of plasmalogen serving as a novel biomarker for systemic lupus erythematosus. *Free Radic Biol Med*. 2016;101:475–81.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.006>.

118. Mok MY, Wu HJ, Lo Y, Lau CS. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:2046–52.

<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100293>.

119. Parodis I, Åkerström E, Sjöwall C, Sohrabian A, Jönsen A, Gomez A, et al. Autoantibody and cytokine profiles during treatment with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3463.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21103463>.

120. Yang PT, Kasai H, Zhao LJ, Xiao WG, Tanabe F, Ito M. Increased CCR4 expression on circulating CD4⁺ T cells in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2004;138:342–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02617.x>.

121. Koenig KF, Groeschl I, Pesickova SS, Tesar V, Eisenberger U, Trendelenburg M. Serum cytokine profile in patients with active lupus nephritis. *Cytokine*. 2012;60:410–6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.004>.

122. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun JM, Jeon JY, Ye YM, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27:461–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9104-0>.
123. Liu TF, Jones BM. Impaired production of IL-12 in systemic lupus erythematosus II: IL-12 production in vitro is correlated negatively with serum IL-10, positively with serum IFN- γ and negatively with disease activity in SLE. *Cytokine*. 1998;10:148–53. <http://dx.doi.org/10.1006/cyto.1997.0269>.
124. Selvaraja M, Abdullah M, Arip M, Chin VK, Shah A, Amin Nordin S. Elevated interleukin-25 and its association to Th2 cytokines in systemic lupus erythematosus with lupus nephritis. *PLOS ONE*. 2019;14:1–17. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224707>.
125. Torell F, Eketjäll S, Idborg H, Jakobsson PJ, Gunnarsson I, Svenungsson E, et al. Cytokine profiles in autoantibody defined subgroups of systemic lupus erythematosus. *J Proteome Res*. 2019;18:1208–17. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00811>.
126. Lu L, Hu C, Zhao Y, He L, Zhou J, Li H, et al. Shotgun lipidomics revealed altered profiles of serum lipids in systemic lupus erythematosus closely associated with disease activity. *Biomolecules*. 2018;8. <http://dx.doi.org/10.3390/biom8040105>.
127. Ronnelid J, Tejde A, Mathsson L, Nilsson-Ekdahl K, Nilsson B. Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an Fc γ RII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:37–42. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.1.37>.
128. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease.

Annu Rev Immunol.2011;29:71–109. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>.

129. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al., Cua DJ. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. Nat Immunol.2007;8:1390–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ni1539>.

130. Boonstra A, Rajsbaum R, Holman M, Marques R, Asselin-Paturel C, Pereira JP, et al. Macrophages and myeloid dendritic cells, but not plasmacytoid dendritic cells, produce IL-10 in response to MyD88- and TRIF-dependent TLR signals, and TLR-independent signals. J Immunol. 2006;177:551–8. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.177.11.7551>.

131. Xu Q, Katakura Y, Yamashita M, Fang S, Tamura T, Matsumoto SE, et al. IL-10 augments antibody production in vitro immunized lymphocytes by inducing a Th2-type response and B cell maturation. Biosci Biotechnol Biochem.2004;68:2279–84, <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.68.2279>.

132. Fernández Matilla M, Grau García E, Fernández-Llanio Comella N, Chalmeta Verdejo I, Ivorra Cortés J, Castellano Cuesta JA, et al., Román Ivorra JA. Increased interferon- γ , interleukin-10 and BLyS concentrations as clinical activity biomarkers in systemic lupus erythematosus. Med Clin (Barc). 2019;153:225–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.012>