

Citocinas y lupus eritematoso sistémico

Drs. Tania Beatriz Romero Adrián*, Ernesto García Mac Gregor**, Jorymar Leal***

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmune con una amplia variedad de anormalidades inmunológicas como hiperreactividad de linfocitos B, auto anticuerpos, formación de complejos inmunes y vasculitis sistémica. El LES es más frecuente en mujeres en una relación 9:1 y afecta el 0,1 % de la población (1,2). Hasta el presente, no está claro como las hormonas sexuales femeninas podrían promover LES (3). La edad de aparición de esta entidad clínica se presenta entre los 6 y 61 años con una mediana de 33,5 (4). Su prevalencia varía de acuerdo a los diferentes grupos étnicos. Afecta las articulaciones, piel y la sangre en más del 80 % de los pacientes. Riñón, sistema nervioso central y cardiopulmonar en el 30 % al 50 %. La nefritis lúpica contribuye a la mayor morbilidad y mortalidad. El malestar general, fiebre, anorexia, náusea y pérdida de peso son parte de las manifestaciones sistémicas referidas por la mayoría de los pacientes (5).

Actualmente las expectativas de vida han mejorado sustancialmente con una supervivencia del 80 % en 15 años. Factores epidemiológicos, genéticos e inmunológicos participan en el inicio y desarrollo de esta patología (6).

La relación entre el virus de Epstein Barr (EBV) y el lupus fue señalado por James y col. (7) al demostrar que anticuerpos contra el virus y ADN viral estaban presentes, en mayor proporción, en el 99 % y 100 %

de los pacientes con lupus al comparar con el grupo testigo. La radiación ultravioleta es un factor del medio ambiente relacionado al LES y sus efectos como es la fotosensibilidad es uno de los criterios diagnósticos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (8). La radiación ocasiona la apoptosis de los queratinocitos y los antígenos que normalmente están dentro de las células quedan expuestos en la superficie y provocan el estímulo del sistema inmunitario. Entre los antígenos expuestos se pueden nombrar: Ro 62, Ro 50, La, nucleosomas, fosfolípidos, entre otros (9).

Desde el punto de vista genético se han identificado ocho loci asociados a la susceptibilidad a la enfermedad (3) y la contribución genética se observa al establecer una concordancia para LES del 25 % entre gemelos monocigotos y del 2 % entre dicigotos (10-12). Sin embargo, esto no es suficiente para causar la enfermedad. Estudios en modelo murino señalan que los loci *Sle 1*, *Sle 2* y *Sle 3* contienen genes que median la pérdida de la tolerancia inmune, hiperreactividad de linfocitos B y desregulación, respectivamente (11).

Cuando se presenta la interacción de linfocitos B con T, además, de la unión del receptor de células T (TCR): péptido antigénico: complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), se produce el acoplamiento entre la molécula CD40 del linfocito B, como célula presentadora, y su enlace la citocina de la familia del TNF denominada CD40 L. Lo anterior, determina la estimulación de las células T para producir diversas citocinas las cuales al actuar sobre células B promueven la producción de anticuerpos. En la interacción entre células presentadoras de antígeno y el linfocito T se observa, adicionalmente, la

* Posgrado de Inmunología. Facultad de Medicina, LUZ.

** Unidad de Reumatología. Hospital Central. Maracaibo. Edo. Zulia.

*** Instituto de Investigaciones Biológicas. LUZ.

unión B7 y CD28 como señal co estimuladora y B7-CTLA-4 como inhibitoria. Si esta última predomina la activación se suprime (13). (Cuadros 1, 2, 3).

En individuos sanos están ausentes los linfocitos B y T específicos de los autoantígenos. Y se considera que existen diversos mecanismos para la ausencia de estas células, entre los cuales se pueden mencionar: remoción de linfocitos B auto reactivos, anergia celular y cambios en la cadena liviana de los anticuerpos, expresados por células B auto reactivas, lo cual ocasiona incapacidad para unirse a los autoantígenos. Incluso se ha demostrado que los genes de cadena liviana de las poblaciones de linfocitos B, en pacientes con LES, difiere de los observados en individuos

sanos (14).

Las alteraciones de la respuesta inmunitaria humoral y celular en LES conduce a la producción, entre otros eventos, de diversos autoanticuerpos patogénicos entre los cuales se pueden mencionar: anti-ds DNA, anti-nucleosoma, anti Ro, anti-La, anti-Sm, anti receptor "NMDA", anti-fosfolípidos, anti-actinina alfa y anti-C1q. Los más prevalentes son los dos primeros y el último mencionado (3) (Cuadros 1,4).

Los niveles en suero de anti-ds DNA reflejan la actividad de la enfermedad ⁽¹⁵⁾ pero no en todos los pacientes. Se ha demostrado que el 80 % de los individuos con LES inactivo se convierten en

Cuadro 1

Significado de las abreviaturas

Abreviaturas	Significado
Anti- actinina	Anticuerpos dirigidos contra la actinina, proteína importante para el mantenimiento de la función de los podocitos renales, los cuales constituyen la barrera de filtración. No son específicos de LES. Son marcadores de afectación renal.
Anti – C1q	Anticuerpos dirigidos contra la proteína C1q de la vía clásica del complemento. El C1 es un complejo macromolecular constituido por: C1q, C1r y C1s que se mantienen juntos por iones de calcio.
Anti ds DNA.	Anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico de doble hélice o cadena.
Anti- Ro y Anti- La	Anticuerpos dirigidos contra proteínas no histonas asociadas al RNA. Se encuentran en el 87 % a 95 % de los pacientes con síndrome de Sjögren. Sólo anti-Ro, en lupus, se relaciona con una alta incidencia de nefritis. La presencia de anti Ro y anti-La con baja incidencia de la patología renal.
Anti RNP	Anticuerpos dirigidos contra las ribonucleoproteínas. Puede aparecer en pacientes lúpicos.
Anti- Sm	Anticuerpos contra proteínas no histonas asociadas al RNA. Son específicos de LES y deben su nombre al apellido del paciente en quien se describió.
APRIL	Es una citocina de la familia del TNF que participa en la proliferación de linfocitos B.
B7.1 (CD80) - B7.2 (CD86)	Citocinas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresan en las células presentadoras de antígeno. Se unen a CD28 para constituir la segunda señal.

CITOCINAS Y LUPUS

Cuadro 2

Significado de las abreviaturas

Abreviaturas	Significado
BAFF/ BLYS linfocitos	Citocina que pertenece a la familia TNF. Se expresa en: células del estroma, T, monocitos/macrófagos, células dendríticas y neutrófilos estimulados. Activa linfocitos B.
4-1BBL	Citocina de la familia TNF. Es una molécula co-estimuladora para linfocitos T y B.
CD27	Molécula que se expresa en timocitos medulares, células T, NK y algunas células B. Cuando se une a CD27L pueden actuar como co-estimulante de linfocitos T y B.
CD27L	Citocina de la familia TNF que se une a su receptor CD27 y estimula la proliferación de linfocitos T.
CD28	Molécula constitutivamente expresada en todas las células T de ratones. En humanos se expresa en el 95 % de linfocitos T CD4+ y en el 50 % de linfocitos T CD8+. Se une a B7 y a CTLA – 4.
CD30	Molécula que se expresa en células T, B activadas, así como, en células NK y Monocitos. Cuando se une al CD30L se incrementa la proliferación de células T y B.
CD30L	Citocina de la familia TNF que se une receptor CD30 y estimula la proliferación de linfocitos T y B.
CD40	Molécula que se expresa en linfocitos B, Macrófagos, células dendríticas y células epiteliales. Su enlace es el CD40L. Esta interacción promueve el “switch” de isotipos de las células B y la producción de citocinas por macrófagos y células dendríticas.

clínicamente activos 5 años después de la detección de niveles elevados de estos anticuerpos (16). Además, se ha relacionado la nefritis lúpica con anti-ds DNA y anti-actinina alfa (3). Anti nucleosoma con patología renal y dérmica. Anti-Ro está asociado a un riesgo incrementado de erupción por fotosensibilidad (17). Este último anticuerpo y el anti-La se vinculan con problemas cardíacos fetales (18,19). Los anticuerpos contra el receptor “NMDA” están presentes en el tejido cerebral de pacientes con lupus y afectación del sistema nervioso central (SNC). Los anti-fosfolípidos se relacionan con trombosis y pérdida del embarazo y los anti-C1q, así como, los anti-Sm con patología renal. Los autoanticuerpos patogénicos forman complejos inmunes con los autoantígenos, se activa el complemento lo cual provoca la aparición del proceso inflamatorio, la apoptosis celular, la exposición de antígenos nucleares y en consecuencia manifestaciones clínicas dependiendo del órgano

blanco (3).

Es importante señalar que los autoantígenos que estimulan la producción de autoanticuerpos patogénicos están ausentes en individuos normales (3). Para la producción de estos autoanticuerpos de alta afinidad se requiere la interacción de linfocitos B y T. Algunos investigadores han demostrado (20,21) que las células T reguladoras en humanos y ratones suprimen la activación de linfocitos T cooperadores y de células B. Al respecto, aprecian una reducción cuantitativa y cualitativa de las células T reguladoras en pacientes con lupus y en ratones propensos al lupus. Para Valencia y col. (21) los pacientes con LES activo tienen células T reguladoras con una reducida capacidad para suprimir la proliferación de linfocitos T cooperadores, lo cual no se aprecia en lupus inactivo y controles sanos. Estudios ha identificado histonas inmunogénicas que promueven el desarrollo de células T reguladoras (22). Estas histonas constituyen las

Cuadro 3

Significado de las abreviaturas

Abreviaturas	Significado
CD40L	Es una citocina de la familia TNF, que se expresa en linfocitos T activados y se une a CD40 en la superficie de células presentadoras de antígeno.
CD45+RO+	Molécula de superficie que aparece en células memoria/efectoras. Se expresa en subpoblaciones de T, B y en Monocitos/Macrófagos.
CTLA-4	Receptor que se expresa en células T activadas. Se une a B7 y crea una señal inhibitoria.
CXCL- 8	Quimiocina CXCL ELR+ que se une a receptores CXCR1, 2 y moviliza linfocitos T, neutrófilos y basófilos.
CXCL- 10	Quimiocina CXCL ELR -, denominada IP-10, que se une a receptores CXCR3 y moviliza células T activadas (Th1>Th2)
CXCL-11	Quimiocina CXCL ELR -, denominada ITAC, que se une a receptores CXCR3 y moviliza células T activadas (Th1>Th2).
CXCL- 12	Quimiocina CXCL ELR -, denominada factor derivado del estroma (SDF), que se une a receptores CXCR4 y moviliza células de médula ósea, progenitores de linfocitos T, células dendríticas, células B, células plasmáticas y células TCD4 activadas.
CCL- 2(MCP-1)	Quimiocina, denominada MCP- 1, que se une a receptores CCR y sus blancos celulares son: linfocitos T, monocitos y basófilos.
FasL	Es una citocina trimérica, de la familia TNF, que se une a su receptor CD95 (Fas).

proteínas del core de los nucleosomas (23).

Herrmann y col. (24) demuestran mediante estudios *in vitro* que fagocitos de pacientes con lupus ingieren menos material apoptótico que fagocitos de individuos sanos. Esto se agrava si existe deficiencia de proteínas del complemento como el C1q el cual al fijarse a restos celulares se une a receptores de superficie en macrófagos para facilitar la fagocitosis y la eliminación de partículas de desecho (25).

Recientemente, las investigaciones de Almeded y col. (26) se concentraron en el estudio de la resistina, una adipocina rica en cisteína con propiedades proinflamatorias, que es abundante en enfermedades como: artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (27,28). Se demostró, en pacientes con LES, una clara asociación entre resistina e inflamación, deterioro de la función renal, niveles bajos del complemento, uso de glucocorticosteroides, densidad mineral ósea y

niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, o HDL.

Para entender las alteraciones inmunopatológicas del LES es necesario conocer, además de lo referido, aspectos básicos de las citocinas y comprender la red que conforman estas proteínas reguladoras con propiedades pleiotrópicas, sinergistas, redundantes y antagonistas (5,29).

Las citocinas son proteínas que participan en la respuesta inmunitaria fisiopatológica. En su mayor parte, son péptidos o glucoproteínas con pesos moleculares entre 6 000 y 60 000 daltons. Son sustancias que actúan a través de receptores específicos de superficie celular en concentraciones pico molares. Ejercen sus efectos en forma autocrina, paracrina más que endocrina. Son producidas por células y tejidos y son considerados mediadores solubles que controlan muchas de las interacciones entre las células del sistema inmunitario. No se puede, a través de

CITOCINAS Y LUPUS

Cuadro 4

Significado de las abreviaturas

Abreviaturas	Significado
LPS	Lipopolisacárido bacteriano.
MIG	Es una quimiocina CXCL ELR – que se une a receptores CXCR3 y sus células blanco son: linfocitos T activados (Th1>Th2)
NK	Células asesinas naturales
OPG-L	Citocina de la familia TNF que estimula osteoclastos y resorción ósea.
PHA	Fitohemaglutinina. Mitogeno de linfocitos T.
RANTES	Quimiocina CCL que se une a receptores CCR1, 2, 3. Sus blancos celulares son: Monocitos/Macrófagos, células T (Memoria>Th1>Th2), células NK, basófilos, eosinófilos y células dendríticas.
Receptor “NMDA”	Receptor D aspartato N metilo.
STAT	Traductor de señales y activador de la transcripción. Vía de señalización que son utilizadas por receptores de citocinas y están implicadas a la respuesta a las proteínas reguladoras.
TWEAK	Citocina de la familia TNF que estimula la angiogénesis.
VLA	Es una integrina frecuentemente llamada VLA por” very late activation antigens”. Es importante ya que dirige los linfocitos T efectores a los sitios de inflamación. Se expresa en linfocitos T efectores.

estudios de cultivos celulares, extrapolar la función que desempeñan en el organismo. Actualmente, la tecnología del “knockout” génico ha proporcionado esclarecimiento importante de las funciones biológicas de las citocinas y sus receptores (29).

Las citocinas han sido clasificadas en familias. En la **familia hematopoyética**, se ubican: eritropoyetina –Epo, interleucinas-IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21, factor estimulante de colonias de granulocitos-G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos –GM-CSF. En la **familia interferón**: interferón-alfa, beta, gamma y lambda (λ_1 , λ_2 , λ_3). En la **superfamilia de las inmunoglobulinas**: B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86). En la **familia TNF**: factor de necrosis tumoral-alfa y beta, linfotoxina beta, CD40L, FasL, CD27L, CD30L, TRAIL, APRIL, OPG-L, BLYS, 4-1BBL, TWEAK Y LIGHT (13) (Cuadros 2, 3, 4). En la **familia del TGF**: factor β transformador del crecimiento TGF- β 1 a TGF β 5

En la **familia IL - 1**: Se incluyen IL-1 α , IL-1b, IL-18, IL-1RA y la más reciente reportada la IL-33. Las seis restantes (IL-1F5; IL-1F6; IL-1F7; IL-1F8; IL-1F9; IL-1F10) son expresadas en varios tipos celulares o tejidos pero sus funciones están siendo estudiadas y analizadas. En la **familia IL -6**: IL-6, IL-11, factor inhibidor de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM), factor neurotrópico ciliar (CNTF), cardiotropina-1 (CT-1) y citocina parecida a cardiotropina (CLC) (30-32). En la **familia IL - 10**: Se hace referencia a IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26. En la **familia IL- 12**: IL-12, IL-23 e IL-27 (13).

En la **familia IL- 17**: IL-17 (IL-17A), IL-17 B, IL-17C, IL17 -D, IL-17E (IL-25) e IL-17F. En la **familia de las quimiocinas**, se citan cuatro clases: **CXC ELR + o ELR–, CC, C y CXXXC**. La letra **C** significa cisteína y la **X** otro aminoácido. **ELR+ o ELR–** representan la presencia o no respectivamente de tres aminoácidos que preceden a la primera molécula de cisteína. En la **familia no clasificada**:

interleucina 16 e interleucina 32 (13,33-35).

Las citocinas han sido también agrupadas de acuerdo al fenotipo de las células Th CD4+ que las originan. Las células **Th1** producen IL-2, IFN gamma y TNF alfa. Las **Th2**: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Las **Th3**: TGF beta, IL-4, IL-10. Las **Th0**: son células efectoras inmaduras, que pueden producir citocinas de los tres tipos anteriores, y diferenciarse en Th1 y Th2. Las citocinas del patrón Th1 son las que predominan en la inmunidad mediada por células y las citocinas del patrón Th2 son las que participan en la inmunidad humoral (13). Otro fenotipo celular descrito es T reguladoras (Treg) el cual está involucrado en la supresión de la autoinmunidad (36).

Recientemente se ha detectado una nueva subpoblación de linfocitos T denominada Th17 la cual produce IL-17F, IL-21 e IL-22 y juega un rol en la protección contra ciertos patógenos extracelulares. No obstante, células Th17 con especificidad a antígenos propios son altamente patogénicas y permiten el desarrollo de inflamación y autoinmunidad severa. Th17 pasa por tres distintas etapas de desarrollo: diferenciación, amplificación y estabilización en las cuales diferentes citocinas (TGF- β , IL-6, IL-21, IL-23) y factores de transcripción (STAT3 and ROR γ t) juegan un papel importante (37) (Cuadro 4).

Se ha demostrado que las citocinas o proteínas reguladoras participan, en la regulación del sistema inmunitario, en entidades fisiológicas como el embarazo (38-46), en patológicas como la preclampsia (42-49) y otras de índole bacteriana (13,29), viral (50-52), parasitaria (53-55), alérgica (13,29), reumatológica (56,57), neoplásica (58,59), en la deficiencia de la vitamina A (60) y hierro (61), entre otras.

La producción de citocinas en LES difiere al comparar con los individuos controles y con los afectados por otras entidades clínicas como la artritis reumatoide. Incluso se ha observado que ciertas citocinas tienen un comportamiento diferente de acuerdo al tejido blanco. En enfermedades inflamatorias el balance entre las citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias es determinante en el grado, extensión y evolución del proceso (5).

PRODUCCIÓN DE CITOCINAS EN PACIENTES CON LES: ANÁLISIS Y COMENTARIOS.

Interleucina -1, antagonista del receptor de IL-1, Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa

La IL-1 y el TNF alfa actúan de forma paracrina sobre los linfocitos TCD4+ para aumentar la secreción de IL-2, la expresión de receptores de superficie para IL-2 e IFN gamma y todos los procesos que conducen a la proliferación clonal. Pueden promover respuesta inmunitaria humoral y celular, así como, actuar sinérgicamente entre sí y con IL-6. La IL-1 y el TNF alfa se encuentran entre los inductores más importantes de la respuesta de fase aguda, en la cual los hepatocitos producen cantidades aumentadas de ciertas proteínas plasmáticas (proteína C reactiva, fijadora de manosa, entre otras) que se consideran de valor para las defensas inespecíficas contra infecciones y en la remoción de autoantígenos circulantes (5,29). Sus efectos a este respecto son superados por la IL-6. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) es una proteína biológicamente inactiva, pero compite por el enlace con los receptores de IL-1 y, de tal modo, constituye un inhibidor competitivo de IL-1 alfa e IL-1 beta (29).

Las manifestaciones clínicas de piel y articulares de pacientes con LES se correlaciona con aumento de la unión de los anticuerpos IgG anti-células endoteliales estimulado por la IL-1 alfa. Se considera que la IL-1 podría participar en el daño vascular y en la patología cutánea. La utilización de anticuerpo monoclonal contra la citocina permitiría corroborar lo expresado (5, 62). La exposición a la luz ultravioleta puede inducir a la fracción monocito/macrófago de CMSP de pacientes con LES a producir IL-6 (63) sugiriendo que la liberación de esta citocina puede participar en la exacerbación de la fotosensibilidad.

Gabay y col. (64) reportan que las concentraciones séricas de TNF-alfa en LES no difieren de los valores controles, pero incrementados niveles de la forma soluble se correlacionan positivamente con el grado de actividad de la enfermedad. Establecer el índice TNF alfa/receptor soluble es sumamente importante ya que éste último al inhibir la citocina decrece su actividad biológica. Para Davas y col. (65) los niveles más altos de TNF alfa e IL-6 se aprecian en enfermedad activa coincidiendo con otros investigadores (66) que señalan, además, que la proteína C reactiva es normal a menos que los pacientes presenten serositis, sinovitis o infección asociada.

Las investigaciones de TNF alfa y LES han sido controversiales. Para Lee y col. (67) la disminución de las concentraciones de TNF alfa en pacientes con LES permitió el desarrollo de nefritis, una complicación asociada con la presencia de anti-ds

DNA. Pacientes positivos a los alelos Dqw1 o DR2, tienen más probabilidades de sufrir de nefritis que los portadores de DR3. Estos haplotipos están asociados con la más baja producción de TNF alfa por los monocitos y una fuerte respuesta TNF alfa protege contra la nefritis lúpica (5). A pesar de esta aparente protección, estudios de Herrera – Esparza (68) demuestran que el 52 % de las biopsias renales de 19 pacientes con nefritis lúpica presentaban TNF alfa depositado a lo largo de túbulo y glomérulos. En trabajos realizados, utilizando modelo murino, se observa que la actividad patogénica de las citocinas IL-1 y TNF alfa depende de la concentración y el estado de actividad de la enfermedad (5).

Actualmente, Aringer y col. (69), demuestran que el bloqueo del TNF alfa induce, por un lado, autoanticuerpos a la cromatina y a los fosfolípidos, y por otro suprime las manifestaciones inflamatorias que se presentan en órganos como riñón, articulaciones, y piel. Incluso señalan beneficios a largo plazo en pacientes con nefritis lúpica tratados con infliximab una droga anti – TNF alfa. Para Sturfelt y col. (70) la afectación renal en LES se relaciona con bajos niveles del antagonista del receptor de IL-1.

Tesar y col. (71) han demostrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-6, de su receptor soluble y del índice citocina /receptor soluble en pacientes con nefritis lúpica. La IL-6 y su mRNA han sido encontrados en el 52 % de biopsias renales de 19 pacientes con nefritis lúpica (68). Es detectable en orina y puede constituir un marcador de gran utilidad (64). Se ha demostrado una disminución del daño renal y una temporal reducción de los niveles del anticuerpo anti dsDNA, al administrar el anticuerpo monoclonal anti-IL-6, en ratones MRL con síndrome parecido al LES (73). El receptor de IL-6 está constitutivamente expresado en linfocitos B de pacientes con LES a diferencia de su grupo testigo (66), lo cual mantiene a estas células receptivas al estímulo provocado por la IL-6. Para Pelton y col. (63) la IL-6 mantiene la hiperreactividad de linfocitos B debido a su efecto autocrino.

Estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR), de pacientes con LES que presentaban manifestaciones neurológicas, revelan niveles de IL-1 e IL-6 elevados pero no detectable de TNF alfa e IL-2. Los linfocitos T del LCR de estos pacientes, mostraron una mayor expresión de marcadores de activación denominados antígenos VLA-1 (75) (Cuadro 4).

Los niveles altos de IL-6 han sido implicados en el desarrollo de enfermedades cardio-pulmonares

como: pericarditis, anormalidades valvulares, derrame pleural, neumonitis lúpica, hipertensión pulmonar y neumonitis intersticial (5).

BAFF Y APRIL

Son citocinas de la familia TNF que actúan como factores de activación y proliferación de células B respectivamente y están implicados en diversos fenómenos inmunológicos como la supervivencia de las células B periféricas, producción de anticuerpos independiente del CD40L, “switching” de isotipos, autoinmunidad y crecimiento de células tumorales (76-78) (Cuadro 2, 3).

La citocina BAFF se une al receptor BAFF el cual se encuentra en linfocitos B, en células plasmáticas y algunas subpoblaciones de células T (79,80) mientras que APRIL interactúa con proteoglicanos (81). BAFF puede ser expresado en superficie celular o secretado en cambio APRIL sólo es secretado. Niveles séricos anormales han sido observados en pacientes con LES (82), con artritis (83) y síndrome de Sjögren (84).

En pacientes con LES se han reportado valores séricos elevados de BAFF y APRIL que se correlacionan con anti-dsDNA y actividad de la enfermedad (85). Además, polimorfismo genético de APRIL ha sido asociado a LES (86). Ratones con expresión alta de BAFF desarrollan un fenotipo parecido al LES caracterizado por niveles superiores al testigo de anti DNA, hipergammaglobulinemia y glomerulonefritis (87) (Cuadro 1, 2). La mayor expresión de APRIL no ha sido asociada con autoinmunidad en ratones, pero, permite la incrementada producción de IgM, respuesta humoral tipo 2 independiente de linfocitos T y la supervivencia de células T (88), Mientras que la carencia se relaciona con aumento cuantitativo de células T memoria/efectoras y deterioro de la respuesta IgA (89,90). No obstante, APRIL y el heterotrímero BAFF/APRIL han sido encontrados elevados en el suero y órganos blanco de pacientes con enfermedades autoinmunitarias como LES, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y miastenia gravis (91-94).

George- Chandy y col. (76) han reportado valores elevados de APRIL y BAFF en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con LES. APRIL se detectó incrementado en LES neuropsiquiátrico al comparar con pacientes con LES sin compromiso del SNC. Los niveles de APRIL se correlacionaron con BAFF pero no con IL-6. Lo anterior, indica que la medición de las citocinas de la familia TNF

citadas, podrían ayudar al diagnóstico de LES y sus antagonistas representarían efectos benéficos sobre todo en pacientes con LES neuropsiquiátrico.

Interferón alfa

Es denominado interferón tipo I y producido por leucocitos. Estimula las moléculas clase I del CMH y tiene efecto anti-viral. En LES se han reportado niveles elevados de IFN alfa los cuales se han correlacionado con actividad y severidad de la patología autoinmunitaria. También se ha apreciado una significativa asociación de la citocina con marcadores de activación inmune que son considerados de importancia en la evolución de la enfermedad, tales como: complemento y anti - ds DNA (95,96).

Interferón gamma e interleucina 2

El interferón gamma o interferón inmunitario, es secretado por casi todas las células TCD8+, por algunas T CD4+, particularmente la subpoblación Th1 y en menor grado la Th0, y por células asesinas naturales (NK). La producción del IFN gamma es inhibida por IL-4, IL-10, TGF beta, glucocorticoides y ciclosporina A. Activa Th1, macrófagos, neutrófilos, células NK y células endoteliales vasculares. Inhibe la proliferación de Th2 (13,29).

El IFN gamma puede ser uno de los factores que promueven la activación policlonal de los linfocitos B en LES (5). Estudios en modelo murino han demostrado que esta proteína reguladora es esencial para el desarrollo de la nefritis lúpica y que su aumento durante la activación de la enfermedad puede estimular la producción de anticuerpos de las subclases IgG2 e IgG3. La activación incrementada del complemento a través de IgG3, podría empeorar la nefritis. Estos mecanismos pueden operar en humanos (97).

La IL-2 es producida por linfocitos Th1, TCD8+ y células asesinas naturales. Es una de las citocinas inmunorreguladoras más importantes debido a sus efectos en la proliferación de células T, activación de linfocitos B, macrófagos y células NK (29). La proteína alfa del receptor de membrana de IL-2, puede liberarse después de la activación celular, convirtiéndose en receptor soluble el cual al unirse a la IL-2 circulante impide su unión al receptor de membrana con afectación de la respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T (13).

Huang y col. (98) detectaron niveles elevados de IL-2 en el suero del 50 % de los pacientes con LES

activo y se apreció, además, incremento del receptor soluble de IL-2. Cuando las células mononucleares de sangre periférica (CMSP), de pacientes con LES, son estimuladas con LPS y PHA, los niveles de IL-2 se correlacionan significativamente con el índice clínico de medición y revisión de la actividad del lupus sistémico- SLAM (70).

Factor beta transformador del crecimiento

El factor beta transformador del crecimiento, o **TGF beta** es producido por células T, B, macrófagos, plaquetas, placenta, hueso y riñón. Inhibe la proliferación de linfocitos T, B, células epiteliales, endoteliales, hepatocitos y células madre hematopoyéticas. Inhibe la actividad de células NK. Atrae macrófagos, activa osteoclastos, estimula y moviliza fibroblastos por lo cual participa en la reparación de heridas. Tiene efectos anti-inflamatorios y los ratones “knockout” de TGFbeta-1 desarrollan un estado inflamatorio mortal a causa de la producción de citocinas pro- inflamatorias (13,29). TGF beta tiene un poderoso efecto inhibitorio en la producción de IL-6, IL-1 y TNF alfa por macrófagos *in vitro* (99).

Los niveles de TGF beta son más bajos en pacientes con LES y esto probablemente debido a las cifras elevadas de IL-10 que suprimen la producción del TGF beta por células NK. Ha sido demostrada una correlación negativa entre la producción del TGF beta, estimulada por CD2, y el “índice de actividad” de la enfermedad lupus eritematoso sistémico (SLEDAI). Los niveles altos de la producción de IgG observado en pacientes con LES es debido a las concentraciones disminuidas de TGF beta y a la inadecuada supresión de la producción de IgG (100).

Interleucina 10

La IL -10 es producida por linfocitos Th0, Th1 y Th2, células TCD8+, monocitos, queratinocitos y células B activadas. Inhibe la producción de citocinas Th1 y las secretadas por células NK y macrófagos. Al inhibir a macrófagos suprime intermediarios del oxígeno, óxido nítrico, entre otros (13,29) (Cuadro 4).

Los niveles séricos de IL-10 son más altos en pacientes con LES cuando se compara con los controles (101). Este comportamiento es atribuible a la mayor producción de la citocina por monocitos, una subpoblación de células B y células T memoria CD4+ CD45 RO. Los valores de IL-10 se correlacionan positivamente con anticuerpos anti ds DNA y el índice SLEDAI y negativamente con los niveles de la

proteína C3 del complemento (102-105) (Cuadro 3).

La IL-10 estimula el “switch” para la producción de IgG en pacientes con LES (106). Las células B no estimuladas, de controles sanos, no expresan CD40 L, sin embargo, los linfocitos B de pacientes con enfermedad activa lo expresan constitutivamente (102). Los linfocitos T de pacientes con LES presentan hiperexpresión de CD40L durante la enfermedad activa y después de estimulación mitogénica (107).

El tratamiento de CMSP, de pacientes con LES activo, con anticuerpos neutralizantes anti – IL-10 reducen la apoptosis en un 50 %. La adición de IL-10 exógena a las CMSP decrece la viabilidad celular en el 38 % en los pacientes, pero no afecta a controles normales (108).

Estudios han demostrado (106) que cuando hay dos miembros de una familia con LES, la producción de la IL-10 por CMSP está incrementada en parientes sanos, lo cual no ocurre cuando es un solo miembro el afectado por esta enfermedad reumática. Esto revela la regulación genética de la citocina.

Interleucina 12

La IL- 12 se llamó originalmente factor de maduración del linfocito citotóxico o factor estimulador de células NK. Es producida por células presentadoras de antígeno como: B, macrófagos y células dendríticas. Promueve la proliferación de linfocitos T y células NK activados con aumento de la actividad lítica de éstas últimas. Permite la diferenciación de células del fenotipo Th0 a Th1 pero suprime Th2. La IL-12 induce la producción de GM-CSF, TNF, IL-6 y en menor cuantía de IL-2 con la cual actúa sinérgicamente (13,29).

La producción de IL-12 por CMSP es más baja en pacientes con LES que en controles sanos y esto parece ser debido a la disminución de la secreción por monocitos. Esta citocina muestra descenso en la enfermedad activa al compararla con la inactiva (109). Los niveles excesivos de IL-10 podría ser la causa del comportamiento de la IL-12. El tratamiento de CMSP, de pacientes con LES, con anti -IL-10 recombinante revierte la deficiencia de la IL-12, pero no tiene efecto sobre CMSP de controles sanos (29).

Interleucina 16

La IL-16 es conocida como factor quimioatrayente de linfocitos, induce la migración de células TCD4+, eosinófilos y monocitos. Incrementa la expresión de las moléculas clase II del complejo mayor de

histocompatibilidad y de la proteína alfa del receptor de membrana de IL-2. El anticuerpo anti – CD4 inhibe los efectos de la IL-16, esto debido a la participación de la molécula CD4 como receptor de la citocina (29).

Las concentraciones séricas de IL-16 son elevadas en pacientes con LES cuando se compara con controles sanos y este incremento se correlaciona con el índice SLEDAI (110).

Interleucina 17

La familia IL-17 incluye 6 miembros: IL-17 (IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F (111-114) que portan el 16 % - 50 % de identidad de sus aminoácidos y tienen diferentes patrones de expresión tisular. La IL-17 es secretada por células Th 17. Actúa sobre células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, sinoviocitos y células mieloides para inducir la secreción de una variedad de mediadores que incluyen: IL-8, CXCL1, CXCL6, IL-6, GM – CSF, G-CSF, TNF- α e IL-1 β . Las citocinas de la familia IL-17 inducen infiltración celular y producción de citocinas inflamatorias. Desregulación de la producción de IL-17 está asociada con enfermedades autoinmunes humanas tales como esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal (115-117).

Estudios indican que la citocina es mediadora de la inflamación tisular en diversos modelos de enfermedad inflamatoria (118-124). Para Bohgaki y col. (125), los valores de IL-17 son elevados al inicio del LES pero los niveles del mRNA de *FOXP3*, un marcador de células T reguladoras (T reg), se encuentran reducidos sugiriendo una deficiencia de estas células.

En ratones se ha demostrado la incapacidad de los linfocitos T (reg), de mejorar las enfermedades autoinmunitarias cuando son administrados tardíamente en el curso de la patología. Esto es consistente con el hallazgo de que el principal efecto de estas células es inhibir al inicio la proliferación y generación de células efectoras patogénicas. Esto limita el beneficio de la terapia con células T (reg) en enfermedades inmunológicas establecidas (126).

Interleucina 18

La interleucina 18 es secretada por células presentadoras de antígeno como: macrófagos y dendríticas y promueve la proliferación de linfocitos Th1 y la producción de IFN gamma (127).

La IL-18 juega un papel importante en el proceso inflamatorio en la nefritis lúpica ya que al incrementar

la secreción del IFN gamma, éste estimula la expresión de integrinas como: molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1) en la superficie de las células glomerulares, lo cual facilita la migración de células inflamatorias (128).

Los pacientes con nefritis lúpica usualmente tienen un pronóstico desfavorable y pueden eventualmente progresar a insuficiencia renal a pesar de los tratamientos agresivos. Las concentraciones circulantes elevadas de IL-18 reflejan su alta expresión local en pacientes con afectación renal, en particular en aquellos con glomerulonefritis proliferativa o membranosa. Por tanto, la elevación de esta citocina podría ser un marcador predictor de la severidad y progresión de la enfermedad renal. Actualmente, la inmunización, del modelo murino, con DNA complementario (cDNA) de IL-18, induce la producción de autoanticuerpos a IL-18, confiriendo protección al desarrollo y progresión de nefritis en ratones MRL *Mp -Tnfrsf6lpr (lpr)*, los cuales presentan un síndrome parecido al LES caracterizado por linfadenopatía progresiva, producción de autoanticuerpos y muerte temprana por insuficiencia renal (1,129).

Interleucina 23

La IL-23, es una citocina perteneciente a la familia de la IL- 12, producida por células dendríticas, y promueve la producción de IL-17, TNF alfa, IL-6 entre otros factores adicionales. Esta proteína reguladora tiene un papel importante en el establecimiento y mantenimiento de las enfermedades inflamatorias autoinmunes. Se ha demostrado que ratones deficientes de IL-23 son resistentes a la encefalomielitis autoinmune experimental (130).

Esta citocina estimula STAT4 factor citosólico que después de la activación se fosforila y se acumula en el núcleo. Estudios han demostrado que una variante alélica del STAT4 incrementa el riesgo de LES y artritis reumatoide. Ratones deficientes de STAT4 son generalmente resistentes a enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide (131,132) (Cuadro 4).

Interleucina 32

La IL-32 es nueva citocina detectada en humanos, inductora del TNF alfa *in vitro*. El mRNA de IL-32 se expresa en tejidos linfoides, en linfocitos T periféricos, monocitos y células B estimulados. El

TNF alfa induce la expresión del mRNA de IL-32 en linfocito T, células dendríticas y fibroblastos sinoviales. Se ha demostrado la expresión prominente del mRNA citado en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. La estrecha relación con TNF alfa contribuye a la exacerbación de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias y podría ser un excelente blanco terapéutico (133). Debido al comportamiento de TNF alfa en LES y al efecto inductor sobre IL-32, el estudio de la expresión de esta última citocina, en los diversos órganos afectados, aportaría más datos en relación a su participación en la complicada red de las proteínas reguladoras.

Quimiocinas

Las quimiocinas son producidas por diversos tipos celulares como monocitos/macrófagos y células endoteliales. Tienen actividad quimioatrayente para leucocitos y fibroblastos. La mayoría de las quimiocinas CXC atraen neutrófilos mientras que las CC atraen linfocitos T y monocitos, otras movilizan células NK, basófilos y eosinófilos. Son inducidas por IL-1, IL-2, IFN I y II, TNF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), así como, por antígenos, mitógenos policlonales y estimulantes de la agregación plaquetaria (13,29).

Las quimiocinas reguladas por el IFN tipo I (RANTES, MCP-1, CCL19, MIG, IP-10, CXCL11 y IL-8) son importantes en la patogénesis del LES. Los niveles transcripcionales de estas proteínas, en leucocitos de sangre periférica, están estrechamente asociados con la actividad de la enfermedad, el grado de daño orgánico y el patrón de autoanticuerpos específicos en LES. Las quimiocinas pueden servir como biomarcadores para el LES activo y severo. Los pacientes con anti – Sm o anti – RNP presentan más altos niveles de quimiocinas al comparar con pacientes con LES sin estos dos anticuerpos (134).

Se ha demostrado que existe correlación negativa entre la cuenta blanca y los valores de quimiocinas reguladas por IFN I. Además, los altos niveles sistémicos, modulados por IFN tipo I, provocan un estado que denominan “confusión de quimiocinas” que alteran el normal desenvolvimiento del sistema inmunitario a nivel tisular y periférico ⁽²⁾.

Wang y col. (135) reportan que los niveles séricos y tisulares elevados, de quimiocinas, desensibilizan a las células del sistema inmunitario a sus efectos. Esto podría explicar la presencia de células plasmáticas (CP) en sangre periférica de pacientes con LES,

no apreciada en individuos sanos, ya que esta desensibilización alteraría el “homing” o circulación normal de las CP hacia médula ósea provocado por la quimiocina CXCL12 (SDF-1) (136).

En conclusión, la pérdida de la tolerancia a lo propio, las alteraciones en la autorregulación inmune y el desbalance de citocinas son responsables de las características inmunopatológicas en el LES. El comportamiento de las proteínas reguladoras en exceso o defecto, con especial énfasis de las quimiocinas, nos permite inferir su importancia en la afectación orgánica y en la alteración del “homing” normal. Al respecto, Dean y col. (5) demuestran mayor expresión de mRNA de IL-2, IL-4, IL-5 en biopsias de piel de pacientes con manifestaciones cutáneas de LES. Estas citocinas no son detectables en el grupo control. Además, el mRNA de IL-10 e IL-6 se encuentra disminuido y aumentado respectivamente en comparación con el grupo testigo. En pacientes con enfermedad renal reportan incremento de IL-6 en riñón, orina y suero; de IFN gamma, TNF alfa, IL-1Ra, IL-4 e IL-10 en suero, con disminución de IL-2 y de TGB beta. En los casos de afectación neurológica se evidencia un aumento de los niveles de IL-1 y de IL-6 en el LCR, con IL-2 y TNF alfa no detectable, así como IL-6 en suero dentro de los límites controles.

Otros como Calvani y col. (1) demuestran niveles altos del IFN gamma con baja expresión de IL-4 en suero y en linfocitos de sangre periférica de pacientes con nefritis lúpica (NL) al comparar con el grupo testigo. Muestran correlación positiva entre IL-18 e IFN gamma sérico y expresan que la IL-18 juega un papel importante en la patogénesis de la NL ya que promueve el desarrollo de fenotipo Th1. Esta aseveración contradice los estudios (137) que revelan que el LES es una enfermedad predominante Th2. El paradigma Th1 y Th2 no define todas las características clínicas patológicas del LES.

Para Romero y col. (49,50,53,54,58) y otros investigadores (51,52,59,60) existen diversidad de factores que determinan el predominio de citocinas del patrón Th1, Th2 y Th0, entre los cuales se pueden mencionar: el agente etiológico y su inmunogenicidad, el tipo de patología, la fase de la entidad clínica, las infecciones e infestaciones concurrentes, la condición genética del hospedero y la suficiencia o deficiencia del sistema inmunitario.

REFERENCIAS

1. Calvani N, Richards HB, Tucci M, Pannarale G, Silvestris F. Up-regulation of IL-18 and predominance of a TH1 immune response is hallmark of lupus nephritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;138:171-178.
2. Bauer J W, Baecheler EC, Petri M, Batiwalla F M, Crawford D, Ortmann W A, et al. Elevated serum levels of interferon – regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med.* 2006;3(12):2274-2284.
3. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929-939.
4. García Mac Gregor E. Lupus eritematoso sistémico y vasculitis. Maracaibo: Editorial Luz; 1992:30.
5. Dean G S, Tyrrell-Price J, Crawley E, Isenberg D A. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:243-251.
6. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-1270.
7. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997;100:3019-3026.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725-1725.
9. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994;179:1317-1330.
10. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:229-256.
11. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity.* 2001;15:397-408.
12. Namjou B, Kelly JA, Harley JB. The genetics of lupus. En: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, editores. *Systemic lupus erythematosus.* Filadelfia: Mosby Elsevier; 2007.p.74-80.
13. Janeway Ch A, Travers P, Walport M, Shlomchik M J. *Immunobiology. The immune system in health and disease.* 6ª edición. Nueva York and Londres: Garland Science Publishing; 2005.
14. Dörner T, Lipsky PE. Immunoglobulin variable-region

- gene usage in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2715-2727.
15. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum.* 1990;33:634-643.
 16. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;55:900-904.
 17. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1982;97:664-671.
 18. Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: Mediators, markers, and therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33:140-154.
 19. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2004;50:173-182.
 20. Mudd PA, Teague BN, Farris AD. Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2006;64:211-218.
 21. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25 (high) T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007;178:2579-2588.
 22. Kang H-K, Michaels MA, Berner BR, Datta SK. Very low-dose tolerance with nucleosomal peptides controls lupus and induces potent regulatory T-cell subsets. *J Immunol.* 2005;174:3247-3255.
 23. Lu L, Kaliyaperumal A, Boumpas DT, Datta SK. Major peptide autoepitopes for nucleosome-specific T cells of human lupus. *J Clin Invest.* 1999;104:345-355.
 24. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1241-1250.
 25. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):279-293.
 26. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Bokarewa M, Carlsten H. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy.* 2008;10:R15:1-9.
 27. Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:698-701.
 28. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:100-105.
 29. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Citocinas. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. editores. *Inmunología Básica y Clínica.* 9ª edición. México DF: El Manual Moderno; 1998.p.165-192.
 30. Smith DE, Renshaw BR, Ketchum RR, Kubin M, Garka KE, Sims JE. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem.* 2000;275:1169-1175.
 31. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23:479-490.
 32. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereaud J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(1):41-52.
 33. Chen Z, Tato C M, Muul L, Laurence A, O'Shea J J. Distinct Regulation of IL-17 in Human Helper T Lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2936-2946.
 34. Kleinschek M A, Owyang A M, Joyce-Shaikh B, Langrish C L, Chen Y, Gorman D M, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation *J Exp Med.* 2007;204:161-170.
 35. Charo I F, Ransohoff R M. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *N Engl Med.* 2006;354:610-621.
 36. Jiang H, Chess L. Regulation of Immune Responses by T Cells. *N Engl Med.* 2006;354:1166-1176.
 37. Bettelli E, Korn T, Kuchroo V. K. Th17: The third member of the effector T cell Trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:652-657.
 38. Romero T, Ruiz A, Molina Vélchez R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1999;59(1):3-6.
 39. Molina Vélchez R, Romero T, Ruiz A, González E, Estévez J, Taborda J. Concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral alfa en el embarazo normal. *Rev*

- Obstet Ginecol Venez. 1999;59(3):167-171.
40. Ruiz A, Romero T, Molina Vílchez R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interferón χ en embarazadas normales. Rev Obstet Ginecol Venez. 1999;59(3):173-175.
 41. Romero T, Ruiz A, Molina Vilchez R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina 10 en embarazadas normales. Rev Obstet Ginecol Venez. 1999;59(3):177-179.
 42. Molina Vílchez R, Romero T, Ruiz A, Heredia W, Atencio R, Taborda J. Interleucina 4 en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2000;60(2):77-80.
 43. Núñez J, Sanabria Ch, Romero T. Determinación de las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en embarazadas normales y preeclámpticas. Investigación Clínica. 2001;42(3):171-181.
 44. Núñez J, Sanabria-Vera Ch, Romero Adrián T, Núñez L, Montiel I, Boscan F, et al. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, Factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. Gac Méd Caracas. 2001;109(3):352-360.
 45. Molina - Vílchez R, Romero-Adrián T, Bermúdez I, Flores J, Fuenmayor J, Núñez J, Calderón A. Factor de necrosis tumoral alfa en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. Gac Méd Caracas. 2001;109(4):526-531.
 46. Romero AT, Ruiz A, Molina R, Estévez J, Atencio R. Interleukin-2 receptor serum concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. Investigación Clínica. 2002;43(2):73-78.
 47. Molina Vílchez R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. Gac Méd Caracas. 1999;107(4):505-516.
 48. Ruiz A, Romero T, Molina Vilchez R, Heredia W, Atencio R, Montero MK. Interferón gamma en el suero de pacientes con preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2000;60(3):161-164.
 49. Romero T, Ruiz A, Molina Vílchez R, Heredia W, Atencio R. Interleucina 10 sérica en preclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2000;60(3):165-167.
 50. Romero T, Monsalve F, Costa L, Callejas D, Estévez J, García Connel L, et al. Concentraciones séricas de IL-2 y su receptor soluble en pacientes con hepatitis B en fase aguda y de convalecencia. Gac Méd Caracas. 2001;109(1):55-59.
 51. Monsalve F, Romero-AT, Estévez J, Costa L, Callejas D. Niveles séricos de la molécula CD30 soluble en la infección por el virus de Hepatitis B. Rev Med Chile. 2001;129:1248-1252.
 52. Monsalve C F, Romero T, Estévez J, Costa L, Atencio R, Porto L, et al. Serum concentrations of cytokines, soluble IL-2 receptor and soluble CD30 in patients with hepatitis B during acute and convalescent phases. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2002;9:1372-1375 .
 53. Romero T, Heredia W. Interferón gamma, caquectina e interleucina 10 en suero de embarazadas con Toxoplasmosis latente. Gac Méd Caracas. 2001;109(1):60-66.
 54. Romero T, González E, Ruiz A, Molina Vílchez R, Estévez J. Toxoplasmosis latente y embarazo: concentraciones séricas de interleucina-2 interleucina-4 y receptor soluble de interleucina-2. Gac Méd Caracas. 2001;109(2):208-212.
 55. Leal M J, Ortega P, Romero A T. Citocinas séricas en niños infectados con Giardia lamblia. Arch Venez Puericul Pediatr. 2008;71:13-16.
 56. Feldmann M, Brennan F, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann Rev Immunol. 1996;14:397-440.
 57. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Springer Semin Immunopathol. 1998;20:133-147.
 58. Romero T, Corzo M, Viloría M E, Molina Vilchez R, Castellanos A, Estévez J. Interleucina 10 y quimioprevención retinoide del cáncer de mama experimental. Gac Méd Caracas. 2001;109(1):67-72.
 59. Corzo M, Rivera S, Romero T, Viloría M E, Camacho J, Núñez. Inducción de cáncer de mama en ratas: Quimioprevención e inmunomodulación. Revista Científica, FCV-LUZ. 2001;11(4):355-366.
 60. Leal J, Viloría C H, Romero T, Ortega P, Gómez G, Amaya D, et al. Valores séricos de cito ciñas en niños con desordenes por deficiencia de vitamina A. Investigación Clínica. 2004;45(3):243-256.
 61. Leal M J, Romero A T, Ortega P, Chávez C J. Interleucina-10 e interferón gamma en adolescentes de sexo femenino anémicas con depósitos de hierro depletados. Rev Chil Nutr. 2008;35:101-108.
 62. Van der Zee JM, Miltenburg AM, Siegert CE, Daha MR, Breedveld FC. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus: Enhanced antibody binding to interleukin-1-stimulated endothelium. Int Arch Allergy Immunol. 1994;104:131-136.
 63. Pelton BK, Hylton W, Denman AM. Activation of IL-6 production by UV irradiation of blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol. 1992;89:251-254.
 64. Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer

- O, Dayer JM, et al. Circulating levels of tumour necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol*. 1997;24:303-308.
65. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis PC. Serum IL-6, TNF alpha, p55 srTNFalpha, p75, srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1999;18:17-22.
 66. Emilie D, Llorente L, Galanaud P. Cytokines and lupus. *Ann Med Interne (Paris)* 1996;147:480-484.
 67. Lee SH, Park SH, Min JK, Kim SI, YooWH, Hong YS, et al. Decreased tumour necrosis factor-beta production in TNFB*2 homozygote: An important predisposing factor of lupus nephritis in Koreans. *Lupus*. 1997;6:603-609.
 68. Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos-Hurtado R, Avalos-Diaz E. Renal expression of IL-6 and TNF alpha genes in lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:154-158.
 69. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:202-209.
 70. Sturfelt G, Roux-Lombard P, Wollheim FA, Dayer JM. Low levels of interleukin-1 receptor antagonist coincide with kidney involvement in systemic lupus erythematosus. *BrJRheumatol*. 1997;36:1283-1289.
 71. Tesar V, Jirsa M Jr, Masek Z, Bartunkova J, Stejskalova A, Dostal C, et al. Soluble cytokines receptors in renal vasculitis and lupus nephritis. *Cas Lek Cesk*. 1998;137:271-275.
 72. Horii Y, Iwano M, Hirata E, Shiiki H, Fujii Y, Dohi K, et al. Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 1993;39:71-75.
 73. Kiberd BA. Interleukin-6 receptor blockage ameliorates murine Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:58-61.
 74. Nagafuchi H, Suzuki N, Mizushima Y, Sakane T. Constitutive expression of IL-6 receptors and their role in the excessive B cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1993;151:6525-6534.
 75. Alcocer-Varela J, Aleman-Hoey D, Alarcon-Segovia D. Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlate with local late T-cell activation markers. *Lupus*. 1992;1:111-117.
 76. George-Chandy A, Trysberg E, Eriksson K. Raised intrathecal levels of APRIL and BAFF in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship to neuropsychiatric symptoms. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:R97:1-9.
 77. Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: Novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:235-246.
 78. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: A tutorial on B cell survival. *Ann Rev Immunol*. 2003;21:231-264.
 79. Thompson JS, Bixler SA, Qian F, Vora K, Scott ML, Cachero TG, et al. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science*. 2001;293:2108-2111.
 80. Yan M, Brady JR, Chan B, Lee WP, Hsu B, Harless S, et al. Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency. *Curr Biol*. 2001;11:1547-1552.
 81. Ingold K, Zumsteg A, Tardivel A, Huard B, Steiner QG, Cachero TG, et al. Identification of proteoglycans as the APRIL-specific binding partners. *J Exp Med*. 2005;201:1375-1383.
 82. Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3475-3486.
 83. Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ, et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2005;115:3083-3092.
 84. Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, Jonsson R, Skarstein K. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2005;25:189-201.
 85. Stohl W. BlySfulness does not equal blissfulness in systemic lupus erythematosus: A therapeutic role for BLyS antagonists. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:289-304.
 86. Koyama T, Tsukamoto H, Masumoto K, Himeji D, Hayashi K, Harada M, et al. A novel polymorphism of the human APRIL gene is associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:980-985.
 87. 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;190:1697-1710.
 88. Stein JV, Lopez-Fraga M, Elustondo FA, Carvalho-Pinto CE, Rodriguez D, Gomez-Caro R, et al. APRIL modulates B and T cell immunity. *J Clin Invest*.

- 2002;109:1587-1598.
89. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, Bryce P, Jabara H, Bhan AK, et al. Impaired IgA class switching in APRIL deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:3903-3908.
 90. Varfolomeev E, Kischkel F, Martin F, Seshasayee D, Wang H, Lawrence D, et al. APRIL-deficient mice have normal immune system development. *Mol Cell Biol*. 2004;24:997-1006.
 91. Mackay F, Sierro F, Grey ST, Gordon TP. The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:243-265.
 92. Schaller M, Stohl W, Tan SM, Benoit VM, Hilbert DM, Ditzel HJ. Raised levels of anti-glucose-6-phosphate isomerase IgG in serum and synovial fluid from patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:743-749.
 93. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2006;178:161-166.
 94. Thangarajh M, Masterman T, Rot U, Duvefelt K, Brynedal B, Karrenbauer VD, et al. Increased levels of APRIL (a proliferation inducing ligand) mRNA in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005;167:210-214.
 95. Ytterberg SR, Schnitzer TJ. Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:401-406.
 96. Bengtsson A, Sturfelt G, Truedsson L, Blomberg J, Alm G, Vallin H, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not antiretroviral antibodies. *Lupus*. 2000;9:664-671.
 97. Haas N, Ryffel B, Le Hir M. IFN-gamma receptor deletion prevents autoantibody production and glomerulonephritis in lupus-prone (NZB x NZW) F1 mice. *J Immunol*. 1998;160:3713-3718.
 98. Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, Zubler RH. Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1988;141:827-833.
 99. Kitamura M, Suto T, Yokoo T, Shimizu F, Fine LG. Transforming growth factor-beta 1 is the predominant paracrine inhibitor of macrophage cytokine synthesis produced by glomerular mesangial cells. *J Immunol*. 1996;156:2964-2971.
 100. Ohtsuka K, Gray JD, Stimmler MM, Horwitz DA. The relationship between defects in lymphocyte production of transforming growth factor-beta1 in systemic lupus erythematosus and disease activity or severity [see comments]. *Lupus*. 1999;8:90-94.
 101. Lacki JK, Leszczynski P, Kelemen J, Muller W, Mackiewicz SH. Cytokine concentration in serum of lupus erythematosus patients: The effect on acute phase response. *J Med*. 1997;28:99-107.
 102. Horwitz DA, Gray JD, Behrendsen SC, Kubin M, Rengaraju M, Ohtsuka K, et al. Decreased production of enterleukin-12 and other Th1-type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41:838-844.
 103. Al-Janadi M, al-Dalaan A, al-Balla S, al-Humaidi M, Raziuddin S. Interleukin-10 (IL-10) secretion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: IL-10- dependent CD4+CD45RO+ T cell-B cell antibody synthesis. *J Clin Immunol*. 1996;16:198-207.
 104. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP, Renaud JC. Serum interleukin 10 titres in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus*. 1995;4:393-395.
 105. Park YB, Lee SK, Kim DS, Lee J, Lee CH, Song CH. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:283-288.
 106. 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;181:839-844.
 107. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Golden R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest*. 1996;97:2063-2073.
 108. Georgescu L, Vakkalanka RK, Elkon KB, Crow MK. Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by fas ligand. *J Clin Invest*. 1997;100:2622-2633.
 109. Liu TF, Jones BM. Impaired production of IL-12 in systemic lupus erythematosus. I. Excessive production of IL-10 suppresses production of IL-12 by monocytes. *Cytokine*. 1998;10:140-147.
 110. Lee SH, Park SH, Min JK, Kim SI, Yoo WH, Hong YS, et al. Decreased tumour necrosis factor-beta production in TNFB*2 homozygote: An important predisposing factor of lupus nephritis in Koreans. *Lupus*. 1997;6:603-609.
 111. Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*.

- 1993;150(12):5445-5456.
112. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: A novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*. 1995;155(12):5483-5486.
 113. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(2):155-174.
 114. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm*. 2006;74:255-282.
 115. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med*. 2002;8(5):500-508.
 116. Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J Immunol*. 2006;176(12):7768-7774.
 117. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52(1):65-70.
 118. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:155-174.
 119. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*. 2003;171:6173-6177.
 120. Nakae S, Saijo S, Horai R, Sudo K, Mori S, Iwakura Y. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 2003;100:5986-5990.
 121. Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. Interleukin-17: A mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:567-579.
 122. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol*. 2004;110:55-62.
 123. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467-476.
 124. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*. 2006;27:17-23.
 125. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Multiple Autoimmune Diseases after Autologous Stem-Cell Transplantation. *N Engl Med*. 2007;357:2734-2736.
 126. Lohr J, Knoechel B, Wang JJ, Villarino A V, Abbas AK. Role of IL-17 and regulatory T lymphocytes in a systemic autoimmune disease. *J Exp Med*. 2006;203:2785-2791.
 127. Dinarello CA. IL-18: ATH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:11-24.
 128. Wuthrich RP. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in murine lupus nephritis. *Kidney Int*. 1992;42:903-914.
 129. Bossu P, Neumann D, Del Giudice E, Ciaramella A, Gloaguen I, Fantuzzi G, et al. IL-18 cDNA vaccination protects mice from spontaneous lupus-like autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 2003;100:14181-14186.
 130. Langrish C L, Chen Y, Blumenschein W M, Mattson J, Basham B, Jonathan D, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201:233-240.
 131. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, Kanno Y, Muul L, O'Shea JJ. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004;202:139-156.
 132. Remmers EF, Plenge R M, Lee A T, Graham R R, Hom G, Behrens T W, et al. *STAT4* and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl Med*. 2007;357:977-986.
 133. Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, Yamamoto K. Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8:R166:1-20.
 134. Fu Q, Chen X, Cui H, Guo Y, Chen J, Shen N, et al. Association of elevated transcript levels of interferon-inducible chemokines with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:R112:1-10.
 135. Wang JM, McVicar DW, Oppenheim JJ, Kelvin DJ. Identification of RANTES receptors on human monocytic cells: Competition for binding and desensitization by homologous chemotactic cytokines. *J Exp Med*. 1993;177:699-705.
 136. Cyster JG. Homing of antibody secreting cells. *Immunol Rev*. 2003;94:48-60.
 137. Klinman DM, Steinberg AD. Inquiry into murine and human lupus. *Immunol Rev*. 1995;144:157-193.