

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata

Mónica Saucedo-Ulloa,<sup>\*,\*\*</sup> Martha Gabriela Contreras-Moreno,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
 Juan Manuel Saldaña-Anguiano,<sup>\*,\*\*\*\*</sup> Fabiola Idaly Casillas-Iglesias,<sup>\*,\*\*</sup>  
 Arturo Rincón-Sánchez,<sup>\*\*\*\*</sup> Andrea Verónica Lujano-Benítez,<sup>\*\*\*\*</sup>  
 Esther Guadalupe Corona-Sánchez,<sup>\*\*,\*\*\*\*\*</sup> Erika Aurora Martínez-García<sup>\*\*,\*\*\*\*\*</sup>

**RESUMEN.** El lupus eritematoso sistémico es el prototipo de enfermedad autoinmune en la cual los tejidos y las células son dañados por autoanticuerpos y complejos inmunes dirigidos contra componentes del núcleo celular. La etiología del lupus es desconocida, pero existen factores que están relacionados con la presencia de la enfermedad, tal como disregulación del sistema inmune, factores genéticos, hormonales y ambientales. Las alteraciones inmunológicas en el lupus involucran primordialmente a la inmunidad adaptativa. Sin embargo, es importante mencionar que la inmunidad innata también se encuentra implicada con los mecanismos inmunológicos que desarrollan las manifestaciones clínicas del lupus.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, inmunidad innata, células NK, receptores tipo Toll.

**ABSTRACT.** *Systemic lupus erythematosus is the prototype of autoimmune disease in which tissues and cells are damaged by autoantibodies and immune complexes directed against components of the cell nucleus. The etiology of lupus is unknown, but there are factors related to the presence of disease, such as immune system dysregulation, genetic, hormonal and environmental factors. The immunological abnormalities in lupus primarily involve adaptive immunity. However, it is important to mention that innate immunity is also involved with the immunological mechanisms that develop clinical manifestations of lupus.*

**Key words:** *Systemic lupus erythematosus, innate immunity, NK cells, Toll-like receptors.*

\* Programa de Servicio Social en Investigación en Salud.

\*\* Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Musculoesquelético, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\*\* Hospital General Regional Núm. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

\*\*\*\* Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México, Campus Zapopan, Zapopan, Jalisco, México.

\*\*\*\*\* Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dra. en C. Erika Aurora Martínez García

Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Musculoesquelético, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada No. 950, Edificio P, planta baja, CP. 44340; Guadalajara, Jalisco, México. Tel: (33) 10585309. E-mail: erikaaurora21@hotmail.com

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 13 de marzo de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune prototípico, caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares propios.<sup>1</sup> La respuesta inmune innata tiene un papel significativo en la patogénesis del LES, contribuyendo a través de la liberación de citocinas proinflamatorias en la lesión tisular, así como a la activación aberrante de células T autorreactivas y células B,<sup>2-6</sup> con la consiguiente producción de autoanticuerpos patógenos y, con ello, daño a órgano.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El LES es una de las enfermedades inflamatorias autoinmunes más comunes, en donde prácticamente el 90% de los casos corresponden a mujeres, con una prevalencia en edad fértil de 1 en 500.<sup>4</sup> El LES se presenta en todas las etapas de la vida; sin embargo, en mujeres en etapa reproductiva, entre los 20 y 40 años de edad, la relación de afección hombre:mujer (H:M) es de 1:9, mientras que en los extremos de la vida, la relación H:M es de 1:1.<sup>5</sup> Las tasas de supervivencia a los 10 y 20 años de edad son del 75 y 50%. Considerando los criterios de clasificación de LES y principalmente los datos epidemiológicos, hay resultados de estudios de investigación que muestran que el LES es la segunda enfermedad más frecuente en la consulta de reumatología en hospitales de segundo nivel en el estado de Jalisco, México.<sup>7-8</sup>

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA EL LES

Los criterios para clasificación del LES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*, ACR) en 1982, cuya más reciente actualización fue en 1997, se muestran en el cuadro I.

## ETIOLOGÍA

El origen del LES es desconocido; sin embargo, se sugiere que se encuentran involucrados factores de

**Cuadro I.** Criterios de clasificación para LES del ACR.<sup>7</sup>

### Criterios

- Erupción malar  
Eritema malar
- Lupus discoide  
Manchas eritematosas, descamación, taponamiento folicular
- Fotosensibilidad  
Irritación dérmica/ocular a la exposición solar
- Úlceras orales  
Habitualmente indoloras en el paladar duro, que permanecen durante algunos días o incluso más de un mes
- Artritis  
Compromiso no erosivo de dos o más articulaciones periféricas
- Serositis  
Pleuritis o pericarditis, ascitis, etcétera
- Trastornos renales  
Proteinuria > 0.5 g/día o > 3 + o cilindros celulares
- Trastornos neurológicos  
Convulsiones, derrames cerebrales o psicosis sin otra causa aparente
- Trastornos hematológicos  
Anemia hemolítica, leucopenia < 4,000, linfopenia < 1,500 o trombocitopenia < 100,000
- Trastornos inmunológicos  
Anticuerpos anti-DNA, anti-Sm o anticuerpos antifosfolípidos, VDRL falso positivo, niveles anormales de anticuerpos anti-cardiolipina IgM o IgG o anticoagulante lúpico
- Anticuerpos antinucleares  
Títulos anormales de ANA > 1:40

### Diagnóstico

Se diagnostica lupus cuando hay 4 o más de los 11 criterios, en forma sucesiva o simultánea.

índole inmunológica, genética, hormonal y ambiental. Aunque los criterios de clasificación para LES anteriormente mencionados incluyen al sistema inmune adaptativo, cabe destacar que existen estudios que están aportando información del sistema inmune innato y su relación con los trastornos inmunológicos presentes en la enfermedad. Por ello, esta revisión se enfocará sobre los elementos del sistema inmune innato que participan en el proceso de autoinmunidad específicamente del LES.<sup>9</sup>

## SISTEMA INMUNE INNATO Y LES

Se ha hipotetizado que el desarrollo de LES inicia con el rompimiento de la tolerancia inmunitaria hacia ciertos antígenos propios,<sup>1</sup> con la consiguiente aparición de disfunción inmune identificada por el laboratorio clínico, tal como anticuerpos antinucleares, lo que evidencia la participación del sistema inmune adaptativo. En los últimos diez años se ha generado mayor evidencia de que la inmunidad innata también está implicada en las alteraciones inmunológicas del LES.

El sistema inmune innato proporciona la primera línea de defensa inmunológica contra infecciones. La inmunidad innata no es específica de antígeno y carece de memoria, es decir, sus respuestas no registran un aumento en su eficacia ante sucesivas exposiciones al antígeno. Este tipo de inmunidad es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas conservadas, denominadas «patrones moleculares asociados a patógenos» (*pathogen-associated molecular patterns [PAMP]*) a través de receptores de reconocimiento de patrones (*pattern recognition receptors [RRP]*), activando mecanismos intracelulares que condicionan y orientan a la respuesta inmune adaptativa en el LES.<sup>10</sup>

En cuanto a los constituyentes de la inmunidad innata que se han involucrado en el LES, destacan los siguientes:<sup>11-13</sup>

- Células: fagocitos (monocitos-macrófagos y leucocitos polimorfonucleares [*PMN*]) y células asesinas naturales (*natural killer cells [NK]*).
- Sistema del complemento.
- RRP: receptores tipo Toll (*Toll-like receptors [TLR]*).
- Citocinas: inflamósoma (interleucina 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], interleucina 18 [IL-18] e interferón tipo I [IFN]).

## MONOCITOS-MACRÓFAGOS

Los monocitos de sangre periférica que son reclutados en los tejidos para diferenciarse en

macrófagos son críticos en la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo el LES.<sup>14-15</sup>

Estudios previos han encontrado que el número de células mononucleares/macrófagos en los exudados inflamatorios es reducido, con defectuosa reacción a la prueba cutánea de antígenos en pacientes con LES.<sup>16</sup> Se observó que los monocitos-macrófagos en pacientes con LES eran menos capaces de fagocitar células apoptóticas;<sup>17-19</sup> esto debido a alguno de los defectos intrínsecos en las funciones celulares, incluyendo defectos de adherencia,<sup>20</sup> reducción de la expresión de receptores de superficie y una tendencia a la disminución de la inducción del proceso oxidativo posterior a la fagocitosis.<sup>21-23</sup> Cabe mencionar que la alteración funcional de estas células fagocíticas es más evidente en los pacientes con enfermedad activa, lo que podría explicar, en parte, por qué las infecciones son más prevalentes en los episodios de actividad.<sup>15</sup> Se ha utilizado la expresión de RNA para analizar células mononucleares de pacientes con LES y se ha identificado un gen de expresión de interferón que se ve en una proporción significativa de pacientes con LES y tiende a correlacionarse con manifestaciones más graves de la enfermedad.<sup>24,25</sup>

## POLIMORFONUCLEARES (PMN)

Las células PMN exhiben propiedades fagocíticas y quimiotácticas reducidas en el LES.<sup>21</sup> Se encontró afectación en la degranulación de PMN secundaria a la actividad aumentada de colagenasa en pacientes con LES. Además, puede existir un defecto en el reconocimiento de patógenos, ya que la expresión de receptores de superficie de C3b del complemento en el LES está disminuida.<sup>26</sup> Otra deficiencia funcional de los PMN en pacientes con LES es el descenso en la producción de citocinas,<sup>21</sup> tal como la producción de interleucina 12 (IL-12) por PMN en pacientes con LES.<sup>7</sup> En otro estudio, la producción de IL-18 por PMN en pacientes activos con LES fue significativamente baja comparada con los controles.<sup>27</sup>

## CÉLULAS ASESINAS NATURALES

Las células NK se describieron originalmente en 1970 debido a su habilidad para lisar tumores sin previa inmunización;<sup>28-30</sup> son linfocitos granulares que no expresan receptores de antígeno.<sup>29</sup> Estas células comprenden del 5 al 15% de las células mononucleares de sangre periférica y también se encuentran en los tejidos linfoideos secundarios. Las células NK expresan marcadores de superficie CD56 y CD16,<sup>31</sup> y existen dos grupos de éstas, las CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> y CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>, representando el 90 y 10%, respectivamente, en sangre periférica.<sup>32</sup> La activación de las células NK por citocinas puede directamente activar macrófagos y proporcionar señales coestimuladoras de células T CD4 y aumentar su proliferación.<sup>33</sup>

En los últimos 30 años, muchos estudios de cohorte han reportado disminución del número de células NK o débil capacidad citotóxica en sangre periférica de pacientes con LES.<sup>34</sup> En contraste, se ha demostrado una acumulación de células NK en tejidos afectados en pacientes con enfermedades autoinmunes.<sup>35</sup> Estas observaciones sustentan la hipótesis de que el decremento de células NK en la sangre periférica de pacientes con enfermedades autoinmunes está reflejado en el transporte de estas células NK a tejidos afectados.<sup>36</sup>

Existen estudios que muestran que el déficit en el número de las células NK en sangre periférica se correlaciona con algunas manifestaciones clínicas del LES, incluyendo nefritis lúpica y trombocitopenia, así como con la actividad global de la enfermedad.<sup>37</sup> Recientemente, un estudio en pacientes chinos con LES sugirió que el número reducido de células NK puede ser debido a su alta sensibilidad a la apoptosis,<sup>38</sup> a causa de la deficiencia en la expresión de marcador de superficie CD226, que resulta en una disminución en la actividad de la proteína anti-apoptótica.<sup>39</sup>

## SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un sistema complejo multifuncional compuesto por más de 30

proteínas, cuya finalidad es la de producir lisis bacteriana.<sup>40</sup> La identificación de un número creciente de individuos con deficiencias selectivas en los componentes del complemento ha llevado al reconocimiento de que las infecciones bacterianas y las enfermedades autoinmunes son las condiciones clínicas más frecuentes asociadas con deficiencias del complemento.<sup>15</sup>

Los elementos más importantes del complemento involucrados en el desarrollo del LES son C1, C3 y C4. Se ha comprobado que la reducción de la absorción de las células apoptóticas en el LES se asocia con la disminución de los niveles de C1q, C4 y C3.<sup>41</sup> Las deficiencias en los componentes del complemento pueden contribuir en la patogénesis del LES a través de su efecto sobre el aclaramiento de células apoptóticas por fagocitosis.<sup>40,41</sup> La asociación más fuerte se observó en los pacientes con pérdida de la función de las mutaciones bialélicas en C1q, la primera parte de la vía clásica del complemento, los cuales desarrollaron LES en el 90% de los casos.<sup>42</sup> Seguido a ellos, la deficiencia de C4 alberga un riesgo para el desarrollo de LES.<sup>43</sup> La deficiencia de C2 está asociada con una prevalencia estimada en el 10%. La deficiencia de C3 muy raramente se asocia con el desarrollo de LES.<sup>43</sup> Los casos de LES asociados a deficiencia heredada del complemento son extremadamente raros. Apoyados por los hechos anteriores, los genes de C1 o C4 sugieren ser los principales factores genéticos de susceptibilidad en el LES.<sup>40</sup>

A pesar de la creciente evidencia del desarrollo en la patogénesis del LES asociado con la deficiencia del complemento, todavía no está claro exactamente cómo este defecto resulta en una respuesta autoinmune. Una teoría es que los defectos en el complemento podrían resultar en una falla de selección negativa de células B, permitiendo que las células B autorreactivas sobrevivan y se propaguen.<sup>44</sup> En ausencia de complemento, la eliminación de los complejos inmunes es anormal, pudiéndose depositar en los tejidos y causar lesión tisular, vía ligando o con la unión de receptores Fc en neutrófilos y otros tipos de células.<sup>44</sup>

## RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES: RECEPTORES TIPO TOLL

Los TLRs son una familia de proteínas transmembrana tipo I;<sup>10</sup> son los principales RRP. Hay 13 tipos de TLRs descritos en mamíferos con un amplio perfil de la expresión. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6 residen en la membrana plasmática y reconocen ligandos extracelulares.<sup>45,46</sup> TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 son intracelulares,<sup>10</sup> situados en la membrana endosomal,<sup>47</sup> mientras que TLR11, TLR12 y TLR13 no están presentes en el genoma humano.<sup>45</sup> Las vías de señalización de los TLRs producen la activación del factor nuclear kappa B (*nuclear factor κB [NF-κB]*) y la posterior producción de citocinas inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor [TNF]*), IL-12, IFN y quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos 1.<sup>10</sup>

Se ha sugerido que los TLRs, al reconocer complejos inmunes que contienen DNA/RNA, promueven la inflamación y activación de las células del sistema inmune conduciendo a la producción de autoanticuerpos y al posterior desarrollo de características clínicas de la autoinmunidad.<sup>48</sup> Entre estos tipos de receptores, específicamente TLR-7 y TLR-9 son de gran interés, ya que pueden contribuir a la respuesta inmunológica en el LES contra antígenos propios, tales como RNA de una sola hebra y el DNA, respectivamente.<sup>3</sup>

Gran parte de la evidencia del papel para los TLRs en el LES es generada mediante modelos murinos.<sup>47</sup> Datos recientes sugieren que el TLR9 tiene un papel regulador, porque el TLR9 en ratones muestra mayor gravedad en la presentación del LES;<sup>1</sup> esto correlaciona con aumento en la activación de las células dendríticas y en las células T, así como el aumento de IgG en suero e IFN- $\alpha$ .<sup>57</sup> Sin embargo, la generación de anticuerpos anti-DNA se inhibe en ratones con TLR9. A pesar de la falta de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, ratones con TLR9 desarrollan LES.<sup>47</sup> Debido a lo anterior, se ha propuesto que el gen TLR9 es una de las regiones de susceptibilidad para el LES.<sup>49</sup> Es-

tudios recientes encontraron la asociación del polimorfismo del nucleótido simple rs352140 del gen TLR9, localizado en el exón 2, con alta expresión de RNAm. Este polimorfismo se asoció con susceptibilidad a desarrollar LES en la población china.<sup>49</sup> Por otro lado, este polimorfismo también se asoció con nefritis lúpica en un modelo dominante en población china.<sup>50</sup> Así mismo, en otro estudio en población polaca, se encontraron diferencias significativas como factor de riesgo genético, pero en cáncer de cérvix.<sup>51</sup> Sin embargo, en una población del sur de Brasil no se encontraron asociaciones para el polimorfismo rs352140 con variables clínicas y de laboratorio en pacientes con LES.<sup>52</sup>

## INFLAMOSOMA

Es un complejo multimolecular que al oligomerizarse resulta en la activación de caspasa-1, que es la enzima primaria responsable de la activación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-18, así como IFN tipo I, las cuales son importantes citocinas en la patogénesis del LES. Será importante realizar estudios que inhiban los componentes del inflamósoma, ya que podrían funcionar como un blanco terapéutico en el desarrollo del LES.<sup>53</sup>

## INTERFERÓN

Los interferones son glicoproteínas conocidas desde 1950. Existen tres familias de interferones: tipo a o interferón de leucocitos, tipo b o interferón de fibroblasto y el tipo g o interferón de linfocito.<sup>54</sup>

Una observación de especial importancia es que los niveles elevados de IFN en el suero de un subgrupo de pacientes con LES correlacionó con la actividad clínica de la enfermedad.<sup>54</sup> Se ha demostrado que el IFN tipo I está asociado con autoinmunidad por varios mecanismos, entre los que se promueve la maduración de células dendríticas, así como la presentación de autoantígenos por células presentadoras que no llevan a cabo supresión por células T reguladoras y la inducción de la diferenciación de células plasmáticas.<sup>55,56</sup>

Los complejos inmunes con unión del complemento pueden inducir la liberación de otras citocinas, incluyendo interleucina 1 (IL-1) y TNF.<sup>55</sup> La creciente evidencia sugiere que la orientación por los anticuerpos monoclonales puede ser un beneficio terapéutico en el LES.<sup>56</sup>

## CONCLUSIONES

Las características inmunológicas principales implicadas en la patogénesis del LES son la presencia de complejos inmunes, la producción de autoanticuerpos, daño en los tejidos y procesos inflamatorios graves. La inmunidad innata,

en cierto sentido, no ha sido tomada en consideración; sin embargo, esta respuesta es la primera línea de defensa del organismo, que mediante receptores de reconocimiento de estructuras moleculares de patógenos se involucra dentro de la falla de tolerancia inmunológica, tal como el reconocimiento erróneo de DNA propio como extraño. Estos mecanismos son los relacionados con el aumento de la respuesta inmune humoral en el lupus. Será importante que se lleven a cabo más estudios sobre la participación del sistema inmune innato en enfermedades autoinmunes, que complementen los conocimientos ya bien sabidos de la participación de la inmunidad adaptativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boulé MW, Broughton C, Mackay F, Akira S, Marshak-Rothstein A, Rifkin IR. Toll-like receptor 9-dependent and-independent dendritic cell activation by chromatin-immunoglobulin G complexes. *J Exp Med.* 2004; 199 (12): 1631-1640.
2. Hughes T, Sawalha AH. The role of epigenetic variation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (5): 245.
3. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 335-376.
4. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358: 929-939.
5. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2001; 345: 2110-2121.
6. Rotrosen D, Gallin JI. Disorders of phagocyte function. *Ann Rev Immunol.* 1987; 5: 127-151.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 1982; 25 (11): 1271-1277.
8. Morales-Romero J, Cázares-Mendez JM, Gámez-Nava JI, Triano-Páez M, Villa-Manzano AI, López-Olivio MA et al. Patterns of health care in an outpatient rheumatologic clinic. *Reumatol Clin.* 2006; 1: 87-94.
9. Kyttaris VC. Systemic lupus erythematosus: from genes to organ damage. *Methods Mol Biol.* 2010; 66: 265-283.
10. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett.* 2003; 85: 85-95.
11. Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med.* 1980; 303: 27-34.
12. Murphy PM. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Ann Rev Immunol.* 1994; 12: 593-633.
13. Demaria O, Di Domizio J, Gilliet M. Immune sensing of nucleic acids in inflammatory skin diseases. *Semin Immunopathol.* 2014; 36 (5): 519-512.
14. Jin O, Sun LY, Zhou KX et al. Lymphocyte apoptosis and macrophage function: correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2005; 24: 107-110.
15. Passero FC, Myers AR. Decreased numbers of monocytes in inflammatory exudates in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1981; 8: 62-68.
16. Baumann I, Kolowos W, Voll RE et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 191-201.
17. 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.
18. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2888-2897.
19. Tas SW, Quartier P, Botto M, Fossati-Jimack L. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 216-221.
20. De la Fuente H, Richaud-Patin Y, Jakez-Ocampo J, Gonzalez-Amaro R, Llorente L. Innate immune mechanisms in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). *Immunol Lett.* 2001; 77: 175-180.
21. Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1994; 152: 3685-3692.
22. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp.* 2010; 58: 355-364.

23. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 2610-2615.
24. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003; 197: 711-723.
25. Mir A, Porteu F, Levy M, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. C3b receptor (CR1) on phagocytic cells from SLE patients: analysis of the defect and familial study. *Clin Exp Immunol.* 1988; 73: 461-466.
26. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, Tsai YY, Chou CT. Decreased IL-12 production by polymorphonuclear leukocytes in patients with active systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest.* 2002; 31: 177-189.
27. Baxter A. The role of NK cells in autoimmune disease. *Autoimmunity.* 2002; 35 (1): 1-14.
28. Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1994; 152: 3685-3692.
29. French AR, Yokoyama WM. Natural killer cells and autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6: 8-14.
30. Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 (bright) subset. *Blood.* 2001; 97: 3146-3151.
31. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood.* 2008; 112: 461-469.
32. Yokoyama WM, Kim S, French AR. The dynamic life of natural killer cells. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 405-429.
33. Ewan PW, Barrett HM, Pusey CD. Defective natural killer (NK) and killer (K) cell function in systemic lupus erythematosus. *J Clin Laboratory Immunol.* 1983; 10: 71-76.
34. Sibbitt WL Jr, Mathews PM, Bankhurst AD. Natural killer cell in systemic lupus erythematosus. Defects in effector lytic activity and response to interferon and interferon inducers. *J Clin Invest.* 1983; 71: 1230-1239.
35. Jawahar S, Moody C, Chan M, Finberg R, Geha R, Chatila T. Natural killer (NK) cell deficiency associated with an epitope-deficient Fc receptor type IIIA (CD16-II). *Clin Exp Immunol.* 1996; 103: 408-413.
36. Park YW, Kee SJ, Cho YN, Lee EH, Lee HY, Kim EM et al. Impaired differentiation and cytotoxicity of natural killer cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1753-1763.
37. Tao D, Shangwu L, Qun W et al. CD226 expression deficiency causes high sensitivity to apoptosis in NK T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2005; 174: 1281-12890.
38. Huang Z, Fu B, Zheng SG, Li X, Sun R, Tian Z et al. Involvement of CD226 NK cells in immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011; 186: 3421-3431.
39. Carroll MC. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4: 825-831.
40. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 57-63.
41. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Wurzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol.* 2009; 46: 2774-2783.
42. Pickering MC, Walport MJ. Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2000; 39: 133-141, (Oxford).
43. Abel G, Agnello V. Complement deficiencies: a 2004 update. In: Szebeni J. (Ed). *The complement system. Novel roles in health and disease.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004. pp. 201-228.
44. O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunol Rev.* 2008; 226: 10-18.
45. Christensen SR et al. Toll-like receptor 9 controls anti-DNA autoantibody production in murine lupus. *J Exp Med.* 2005; 202: 321-331.
46. Yu P et al. Toll-like receptor 9 in murine lupus: more friend than foe. *Immunobiology.* 2008; 213: 151-157.
47. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010; 11: 373-384.
48. Christensen SR, Shlomchik MJ. Regulation of lupus-related autoantibody production and clinical disease by Toll-like receptors. *Seminars in Immunology.* 2007; 19: 11-23.
49. Xu CJ, Zhang WH, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Association study of a single nucleotide polymorphism in the exon 2 region of toll-like receptor 9 (TLR9) gene with susceptibility to systemic lupus erythematosus among Chinese. *Mol Biol Rep.* 2009; 36 (8): 2245-2248.
50. Zhou XJ, Lv JC, Cheng WR, Yu L, Zhao MH, Zhang H. Association of TLR9 gene polymorphism with lupus nephritis in a Chinese Han population. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28 (3): 397-400.
51. Roszak A, Lianeri M, Sowinska A, Jagodzinski PP. Involvement of toll-like receptor 9 polymorphism in cervical cancer development. *Mol Biol Rep.* 2012; 39: 8425-8430.
52. Dos Santos BP, Valverde JV, Rohr P, Monticielo OA, Brenol JC, Xavier RM et al. TLR7/8/9 polymorphism and their associations in systemic lupus erythematosus patients from southern Brazil. *Lupus.* 2012; 21 (3): 302-309.
53. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. The inflammasome and lupus: another innate immune mechanism contributing to disease pathogenesis? *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Sep;26(5):475-81. doi: 10.1097/BOR.0000000000000088. PubMed PMID: 24992143; PubMed Central PMCID: PMC4153426.
54. Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MG, Crow MK. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients

- with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1491-503. PubMed PMID: 15880830.
55. Smith PL, Lombardi G, Foster GR. Type I interferons and the innate immune response--more than just antiviral cytokines. *Mol Immunol.* 2005 May;42(8):869-77. Epub 2005 Jan 13. Review. PubMed PMID: 15829276.
56. Yao Y, Richman L, Higgs BW, Morehouse CA, de los Reyes M, Brohawn P, Zhang J, White B, Coyle AJ, Kiefer PA, Jallal B. Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon-alpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1785-96. doi: 10.1002/art.24557. PubMed PMID: 19479852.