

# Patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico

Luna-Álvarez Mariana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Guadalajara

**Para citar este artículo:**

Luna-Álvarez Mariana. (Enero 2017). Patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Acta de Ciencia en Salud*, 2(1), 7-13.

## Resumen:

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la producción de anticuerpos antinucleares por las células plasmáticas. Aunque la patogénesis de la enfermedad es muy compleja, muchas investigaciones han arrojado información acerca de los factores genéticos que vuelven a una persona susceptible a padecer la patología. Mecanismos que involucran hiperreactividad tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T, así como polimorfismos en varios receptores involucrados en la activación del sistema inmune, niveles anormales de citocinas, defectos en la eliminación de detritos celulares y anormalidades en la selección negativa de los linfocitos, se relacionan para crear un ambiente inmunológico adecuado en el que se pueda desarrollar la enfermedad.

**Palabras clave:** Lupus, autoinmunidad, linfocito B, linfocito T, célula dendrítica, autoanticuerpos, complemento, citocinas, receptores Fcγ.

## Abstract:

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease that is characterized by the production of antinuclear antibodies by plasma cells. Although its pathogenesis is really complex, there are a lot of investigations that have contributed to get more information about the genetic factors that turn a person susceptible to have the disease. Several mechanisms that include B and T cells hyper-reactivity, polymorphisms in receptors involved in the activation of the immune system, abnormal cytokine levels, inappropriate handling of cellular debris and dysfunction in negative selection of lymphocytes, act together to create an adequate immunologic environment in which the disease can be triggered.

## 1. Introducción

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, multifactorial y multisistémica que por lo general aparece en mujeres de 20 a 40 años de edad y se caracteriza por fiebre, debilidad, artritis, erupciones cutáneas, lesión de

membranas serosas y disfunción renal. Las personas afectadas pueden producir autoanticuerpos contra gran variedad de antígenos tisulares, como DNA, histonas, eritrocitos, plaquetas, leucocitos y factores de la coagulación.

Esta enfermedad vascular del colágeno está marcada por periodos de remisión alternados con periodos de exacerbación y progresión de la enfermedad [1].

Debido a que es una enfermedad multifactorial, se ha propuesto que la interacción de factores tanto ambientales como hormonales lleva a la expresión de la enfermedad en una persona genéticamente predispuesta. Si se tiene la predisposición genética, un detonante inmunológico propio y una activación efectiva del sistema inmunitario entonces se puede manifestar LES [2]. El LES es más frecuente en mujeres afroamericanas e hispanas que en caucásicas [3].

Según el American College of Rheumatology, por lo menos 4 de los siguientes criterios deben ser positivos para un diagnóstico definitivo de LES: 1. Erupción malar. 2. Erupción discoide en las mejillas. 3. Fotosensibilidad. 4. Úlceras mucocutáneas no dolorosas. 5. Artritis no erosiva en por lo menos 2 articulaciones. 6. Disfunción renal evidenciada con proteinuria. 7. Anticuerpos Antinucleares positivos en suero. 8. Daños neurológicos. 9. Serositis evidenciada como pleuritis o pericarditis. 10. Alteraciones hematológicas. 11. Disfunción inmunológica [4].

No se conoce su etiología. Su patogénesis involucra la disfunción de los linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas, así como la liberación de materiales nucleares proinflamatorios de células necróticas y la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y complejos inmunes de éstos con ADN, ARN y otras proteínas nucleares [4]. A grandes rasgos, las células dendríticas le presentan autoantígenos a células T anormales autoreactivas que se activan y co-estimulan a las células B hiperreactivas que comienzan a producir una gran variedad de autoanticuerpos.

Cada vez se tiene más conocimiento acerca de las vías celulares y moleculares que median la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico.

## 2. Patogénesis del Lupus eritematoso sistémico

A pesar de que la etiología del LES se desconoce, se tienen estudiados varios genes que juegan un importante rol en la susceptibilidad y el desarrollo de la enfermedad. Los genes involucrados, juegan papeles importantes en el funcionamiento de los lin-

focitos B, linfocitos T, células dendríticas; así como también pueden ser componentes del complemento, citocinas, etc. Esto demuestra que los mecanismos que están involucrados en la patogénesis de LES no se excluyen mutuamente, sino que operan juntos y en momentos determinados del desarrollo de la enfermedad [5].

Se debe aclarar, que marcadores genotípicos de LES pueden variar de acuerdo a los grupos étnicos [3].

LES se caracteriza principalmente por una actividad excesiva por parte de los linfocitos B, un funcionamiento anormal de los linfocitos T que resulta en defectos de la muerte celular programada, producción atípica de proteínas que intervienen en vías de señalización y manejo inapropiado de los detritos celulares [1].

El paradigma de todo éste complejo proceso radica en que las células dendríticas le presentan auto-antígenos a las células T autorreactivas, las cuales muestran patrones anormales de activación con incremento de la supervivencia y muy poca regulación, lo que las lleva a ayudar más a las células B. Las células B que además son más reactivas de lo normal, debido a la falta de suficientes receptores inhibidores, se convierten en células plasmáticas y empiezan a producir autoanticuerpos. Simultáneamente, el aumento de la apoptosis de las células lleva a un exceso de detritos celulares que no se maneja adecuadamente por los mediadores solubles ni por las células fagocíticas, lo que resulta en la creación de más complejos inmunes que luego se depositan en los tejidos [6].

Este paradigma o explicación secuencial de la patogénesis de LES, involucra muchos factores que se pueden analizar por separado, como se hará a continuación.

### **Genes que intervienen en la presentación de antígenos**

La región del cromosoma 6 llamada complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés, major histocompatibility complex), consiste en genes dispuestos en una tira larga de DNA y que se divide en 3 subgrupos llamados MHC de clase I, MHC de clase II y MHC de clase III. Los subgrupos I y II codifican las proteínas de membrana presentadoras de antígeno llamadas antígenos de histocompatibilidad leucocitaria (HLA). El subgrupo III codifica,

por su parte algunas proteínas que realizan funciones inmunitarias, algunos componentes del complemento (C4, C2 y factor B) y algunas citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ ). En cuanto a los MHC de clase II, se ha visto conexión entre los alelos HLA-DR2 y HLA-DR3 con LES. Se consideran como genotipos del doble o triple de riesgo para desarrollar LES: HLA-DRB1\*0301 y HLA-DRB1\*1501 [5]. Se cree que el mecanismo al que se debe esto es que estos alelos tienen cierta “preferencia” para presentar autoantígenos a las células T colaboradoras, lo cual lleva a una respuesta anormal por parte de las células T [1,5,6,10].

### **Disfunción de las células T**

En cuanto a las células T, se cree que su activación anormal está ligada a la expresión anormal del antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4). Éste receptor, que es un homólogo estructural de CD28, es el más importante en cuanto a la regulación negativa de las células T y juega un rol muy importante en cuanto a la prevención de enfermedades autoinmunes promoviendo la anergia de los linfocitos T. CTLA-4 actúa de dos formas, transmitiendo señalización negativa intracelular o antagonizando competitivamente a CD28 que media una señal coestimuladora en la activación de la célula [1,6,7]. La expresión deficiente de CTLA-4 conlleva a una activación prolongada de la célula T y se ha demostrado que se asocia con susceptibilidad a LES [5,6,7].

Otra anomalía de las células T que puede llevarlas a ser más reactivas es un polimorfismo en el gen PTPN22 que codifica una tirosina fosfatasa linfocítica que previene la activación espontánea de estas células [2,4,6].

Se ha comprobado también, que las células T de las personas con LES no producen cantidades suficientes de Interleucina-2 después de ser estimuladas. Esta citocina se requiere para la “muerte celular inducida por activación”. El responsable de la supresión de la transcripción de IL-2 es el gen modulador de la respuesta de c-AMP el cual se une al promotor de IL-2 y suprime su transcripción [6,8]. Con la deficiencia de IL-2, las células T reguladoras tampoco son capaces de inhibir la reacción inmunitaria contra los antígenos propios.

Las células T de los pacientes con LES, expresan a sobremanera ciclo-oxigenasa 2, la cual incrementa su supervivencia previniendo la “muerte celular inducida por activación”. Así mismo, se sobreexpresa la molécula coestimuladora de superficie CD40L que contribuye, en el momento de interactuar con CD40 en la superficie de la célula B, a la producción de autoanticuerpos, por medio de la activación de la célula B [6,8].

### **Disfunción de células B**

No se tiene clara la causa exacta de la hiperreactividad de las células B pero se sospecha que hay 4 principales motivos para su mal funcionamiento. Entre estos se encuentran la hiperreactividad intrínseca que incluye la facilidad de activación de la célula y la selección negativa de las células B, la deficiente inmunoregulación, y una producción anormal de citocinas por otras células inmunitarias [9]. Tampoco se tiene claro si todos estos defectos en la función de las células B son intrínsecos o son secundarios a la inflamación.

Las anomalías en las células B se pueden observar tanto en las células B inmaduras, en las células B vírgenes, en las células plasmáticas y en las células B de memoria.

Los “puntos de control” para el desarrollo adecuado de las células B se pueden dividir para fines prácticos en centrales y periféricos. Básicamente, los centrales son aquellos involucrados en controlar que no se permita la proliferación a células B autoreactivas (los encargados de la “selección negativa”), y los periféricos son aquellos que cuando la célula B autorreactiva ya escapó a los centrales, se encargan de volverla anérgica o evitar su proliferación en caso de que reconozca un autoantígeno. Se sabe que los dos “puntos de control” tienen defectos importantes en los pacientes con LES.

Se ha demostrado que una característica de LES es que no hay una selección adecuada durante el desarrollo de células B inmaduras a células B maduras vírgenes. A pesar de que se ha llegado a la conclusión de que la existencia de autoanticuerpos se debe a que hay defectos en los “puntos de control contra la autoinmunidad”, cabe la posibilidad que la verdadera

razón de ésta falta de control se deba simplemente a la gran cantidad de activación policlonal de las células B que alcanza a “saturar” los mecanismos de control de la autoinmunidad y no a la falla en los puntos de control [9].

En cuanto a las células B de memoria en LES se ha visto que el repertorio de receptores de la célula B (BCR) se encuentra con hipermutaciones somáticas exageradas y con una alta tasa de edición de los receptores. Sin embargo los BCR de células B vírgenes no se encuentran con este rasgo de hipermutación en sus receptores, sugiriendo que las anormalidades en el repertorio de receptores se desarrollan después de la exposición al antígeno y la diferenciación a células B de memoria, y no durante la formación de BCR de las células B vírgenes [9,11]

Las mayoría de las células B autorreactivas son resultado de una hipermutación somática y el resto son resultado del fallo en la tolerancia central. La hipermutación somática es un proceso que se lleva a cabo en los centros germinales cuando las células B se exponen a un antígeno y su fin es generar células con afinidad más alta por el antígeno, las cuales se seleccionan en el mismo centro germinal [9].

Otra hipótesis es que en los centros germinales se acumula una gran cantidad de restos celulares (debido a deficiencias en cuanto a la eliminación de detritos celulares que se comentan más adelante) y que existe el riesgo de que se puedan seleccionar positivamente células B autorreactivas en éste ambiente debido a que las células T colaboradoras hiperreactivas presentan éstos autoantígenos a las células B en los centros germinales [9].

LES se caracteriza también por un incremento en la cantidad de células plasmáticas circulantes que indica la falta de regulación de la homeostasis de estas células. Así mismo, las células plasmáticas circulantes expresan genes variables de la cadena pesada de las inmunoglobulinas altamente mutados.

Las células B de memoria, también pueden actuar como células presentadoras de antígenos y son totalmente capaces de activar células T de memoria [2,4,9,11].

#### ***Función anormal de mediadores solubles***

Una deficiente opsonización y eliminación de los

detritos celulares, que son una fuente de nucleosomas parcialmente degradados, pueden llevar a una gran abundancia de autoantígenos. El hecho de que haya una eliminación deficiente de restos celulares puede llevar a la acumulación de estos en los tejidos y la necrosis secundaria de los restos puede contribuir a la inflamación crónica que se observa en la enfermedad [2,4,6,12].

Durante la apoptosis, una gran cantidad de proteínas y material genético (DNA y RNA) son escindidos para facilitar modificaciones (metilación, fosforilación, ubiquitinización, citrulinación) de los autoantígenos. Normalmente las células apoptóticas se remueven rápidamente mediante fagocitosis antes de que liberen sus contenidos modificados. En LES, la eliminación de las células apoptóticas está alterada por varios mecanismos, y sus contenidos modificados se exponen al sistema inmune en la superficie celular, lo que resulta en el reconocimiento de éstos como antígenos ajenos. Las células dendríticas se activan por los autoantígenos modificados y lleva a una respuesta inmunológica mediada por autoanticuerpos [2,12,13].

#### ***Proteína C reactiva***

La proteína C reactiva, media la fagocitosis de restos celulares apoptóticos bajo condiciones normales, y polimorfismos en ese gen (CRP-4) se asocian también con LES [4,6,14]. Esto se debe a que los defectos en la eliminación de los productos de la apoptosis pueden aumentar la disponibilidad de autoantígenos.

#### ***El complemento***

En cuanto a la cascada del complemento, se ha visto relación estrecha entre deficiencias de C1q, C2, C3 y C4 con la susceptibilidad a LES [2,4,5,6,11,12]. Se sabe que el complemento participa en la prevención de la autoinmunidad mediante la unión de algunas de sus proteínas a los detritos celulares, que de otra forma servirían como fuente de autoanticuerpos, y los remueven de la circulación [4].

Se han asociado con LES niveles bajos de lectina de unión a manosa (MBL) en suero. Esto es debido a un polimorfismo en el promotor del mismo gen; se cree que se asocia con el desarrollo de LES por su

probable papel en la desaparición de detritos celulares vía activación del complemento [6].

### **Receptores Fcγ**

Los detritos celulares son principalmente eliminados por células del sistema reticuloendotelial.

Los receptores de fragmentos cristalizables (FcRs), se encuentran en la superficie de las células del sistema inmune, incluyendo las del sistema reticuloendotelial, y se unen a la región Fc de las inmunoglobulinas. Los FcRs se unen al tipo más común de inmunoglobulina (IgG). Éstos receptores se pueden clasificar en receptores de alta afinidad y receptores de baja afinidad y en receptores activadores o inhibidores, dependiendo de la vía de señalización que utilicen. Hay tres clases principales de FcγRs: FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La clase dos se subdivide en FcγRIIa, b y c, y la clase tres en FcγRIIIa y b; esto porque exhiben diferencias importantes en la afinidad a IgG y en su distribución en los tejidos [13].

Se cree que variantes alélicas de los receptores Fcγ afectan su afinidad a las subclases respectivas de IgG, alterando así funciones importantes de éstas células como la fagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y eliminación de complejos inmunes. Entre estos receptores, los que se ha encontrado que presentan polimorfismos que figuran como de alto riesgo para desarrollar LES son: FcγRIIa, FcγRIIIa, FcγRIIIb y FcγRIIb [6,12,13].

El principal receptor de Fc inhibidor es FcγRIIb y se expresa en monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y linfocitos B (donde inhibe su proliferación y activación). El mal funcionamiento de FcγRIIb resulta en la acumulación de células plasmáticas autoreactivas, porque es el principal regulador de éstas. FcγRIIb es crítico para mantener un balance entre una respuesta inflamatoria eficiente o autoinmunidad [13].

En cuanto a FcγRIIa, se sabe que tiene dos alelos codominantes, uno con más afinidad que otro a IgG2, que es un débil activador de la vía clásica del complemento y por lo tanto necesita de gran afinidad por parte de FcγRIIa para eliminar IgG2 que contenga complejos inmunes. Es por eso que cuando se expresa el alelo con menos afinidad (el que contiene

arginina en lugar de histidina en el aminoácido 131), confiere susceptibilidad a LES.

También se asocia como un alelo con susceptibilidad a LES, el que tiene fenilalanina en lugar de valina en el aminoácido 176 de FcγRIIIa debido a que la afinidad para unir IgG1, IgG3 e IgG4 es menor [6,13].

### **Citocinas**

Las citocinas juegan un rol importante en la regulación de la inflamación. Muchas de éstas citocinas se han visto involucradas en la patogénesis de LES. Las citocinas son indispensables en la ya mencionada señalización de los FcRs. Las citocinas regulan las señales de activación e inhibición de estos receptores y juegan un papel importante controlando las funciones inmunitarias de monocitos y linfocitos B. Se han obtenido resultados de monocitos de humanos, que muestran que TNFα, IL-10 e IL-13 reducen la actividad transcripcional del promotor de FcγRIIb, y esto a largo plazo aumenta la susceptibilidad a la autoinmunidad [4,13,15].

Se sabe también que la regulación a la baja de las respuestas de las células B, está mediada por la actividad de 4 receptores inhibidores: CD22, FcγRIIb, CD72 y el receptor de tipo inmunoglobulina (PIR). Se tiene conocimiento de que a altas concentraciones, IL-4 aumenta la respuesta inmune del linfocito B porque reduce la expresión de los 4 receptores inhibidores a nivel de mRNA [15,18].

Se ha relacionado con susceptibilidad a LES la citocina IL-21. Polimorfismos tanto en ésta citocina como en su receptor se asocian a la patología debido a que la IL-21 tiene un papel importante en la co-estimulación de las células B para diferenciarse en células plasmáticas [15]. La IL-17 juega un papel similar en la patogénesis de LES debido a que junto con BAFF, controlan la supervivencia y la proliferación de las células B así como su diferenciación en células plasmáticas [8,15,16].

El estimulador de linfocitos B (BAFF) es una citocina esencial para la supervivencia de las células B inmaduras. Los pacientes con LES tienen niveles elevados de BAFF comparados con individuos sanos [15,16].

Los niveles séricos de IL-6 están elevados en pacientes con LES y el incremento está correlacionado con la severidad de la enfermedad. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T de pacientes con LES, producen grandes cantidades de IL-6. Así mismo, se ha comprobado que las células B producen espontáneamente receptores para IL-6. La IL-6 tiene una gran habilidad para promover la activación y diferenciación de las células [11,15].

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), es producido por una gran variedad de células, incluyendo macrófagos, monocitos, células B y células T. Dependiendo de las condiciones, TNF $\alpha$  puede mediar vías proinflamatorias o antiinflamatorias según el receptor al que se una. Su receptor TNFR1 puede activar vías apoptóticas y antiinflamatorias y TNFR2 promueve respuestas antiinflamatorias [15]. Los niveles de TNF $\alpha$  también se encuentran elevados en pacientes con LES y los niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Se cree que TNF $\alpha$  promueve funciones inmunoregulatoras sistemáticas pero media la inflamación localmente [4,5,15].

El IFN $\alpha$  tiene funciones inmunoregulatoras muy importantes; activa células dendríticas, promueve la proliferación, supervivencia y diferenciación de los monocitos; promueve la diferenciación de células B a células plasmáticas, previene la apoptosis de células T citotóxicas activadas, suprime las células T reguladoras, promueve la actividad de las células NK y modula la señalización mediada por citocinas de todas estas células [15]. Los niveles de IFN $\alpha$  sérico están elevados en los pacientes con LES. Se cree que la contribución del IFN $\alpha$  en la enfermedad, es promoviendo la activación de la célula B, la producción de anticuerpos, el cambio de clase y sobretodo, se ha demostrado que el IFN $\alpha$  es un gran promotor de la supervivencia de las células B autorreactivas debido a que puede prevenir la apoptosis de la misma y promover su proliferación aún en ausencia de estímulos mitógenos. También se cree que debido a la gran cantidad de IFN $\alpha$  que producen las células presentadoras de antígenos, las células T reguladoras no son capaces de llevar a cabo una supresión eficiente de la inflamación y de la proliferación de células T [11,15].

En cuanto la regulación de la vía del IFNI se sabe que está implicado un miRNA (cadenas simples de

RNA reguladoras de la expresión génica). Se trata del miR146a, que se encuentra más bajo en éstos pacientes y por lo tanto no regula adecuadamente la expresión de IFNI. [6].

### **Intermediarios reactivos relacionados con LES**

Los intermediarios reactivos son moléculas de vida corta formadas por reacciones químicas y que son capaces de modificar de forma rápida otras moléculas actuando así como moléculas señalizadoras importantes en las funciones celulares. Uno de éstos intermediarios reactivos es el óxido nítrico (ON), que se sabe tiene un papel fundamental en la patogénesis del LES [4,17]. El óxido nítrico es un radical libre permeable a la membrana que se forma por la enzima óxido nítrico sintasa tipo II (iNOS) y que es inducible en diversas células del sistema inmune, principalmente macrófagos. Dependiendo su concentración en los diferentes tipos celulares es su potencial patogénico o meramente fisiológico.

Cuando iNOS se encuentra en un ambiente con baja concentración de arginina, produce superóxido (SO), en vez de NO, y ambos al estar en proximidad durante su formación al combinarse forman peroxinitrito (ONOO-) que es capaz de matar patógenos intracelulares y células tumorales.

Se ha demostrado una correlación significativa entre los marcadores de producción de NO sistémico y LES. Se ha propuesto que dos polimorfismos en NOSII son los que predisponen a la producción exagerada de NO en respuesta a enfermedad [17].

Se cree que en LES el mecanismo mediante el cual el NO es patogénico es debido a la creación de epítopos nuevos de autoantígenos mediante la nitración de autoantígenos nativos mediada por ONOO-, esto lleva a una multiplicación de la producción de autoanticuerpos [4,17].

En un estudio con ratones MRL/lpr se demostró que la formación de complejos inmunes, el depósito de los mismos en los tejidos, y la activación del complemento no dependen de la actividad de iNOS [17].

### **3. Conclusión**

Hasta ahora, se tienen grandes conocimientos acerca de la patogénesis del lupus eritematoso sistémico,

pero se sabe que se necesitan más investigaciones para entender por completo la patogénesis de ésta enfermedad debido a que es una enfermedad multi-génica. Si bien se sabe qué tipo de células están implicadas, qué mutaciones intervienen en la susceptibilidad de la enfermedad, aún faltan muchas vías inmunológicas y moleculares por investigar para poder tener un panorama más claro acerca de LES. Cada uno de los factores que contribuyen a que se desarrolle ésta enfermedad se deben conocer más a fondo para poder crear blancos terapéuticos que brinden mejores resultados.

## Referencias

- [1] Robinson M, Sheets Cook S, Currie L: Systemic lupus erythematosus: A genetic review for advanced practice nurses. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2011, 23:629–637.
- [2] Tiffin et al.: A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 8:2.
- [3] Atisha-Fregoso Y, Jakez-Ocampo J, Llorente L: Systemic lupus erythematosus in Hispanics. *Autoimmunity* 2011, 44 (7):555-561.
- [4] Perl A: Systems biology of lupus: Mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity*, February 2010; 43(1):32–47.
- [5] Rahman A, Isenberg D A.: Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2008, 358:929-39.
- [6] Kyttaris V et al.: Systems biology in systemic lupus erythematosus: Integrating genes, biology and immune function. *Autoimmunity* 2006, 39(8):705-709.
- [7] Fernández-Ponce C, Hernández-Martínez JD, Silvera-Redondo C: Ctlα-4. A Molecule that inhibits activation of T lymphocytes. *Salud Uninorte*, 2006, 22(2): 168-181.
- [8] Tsokos G C.: Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2011, 365:2110-21.
- [9] Dorner T, et al.: Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:243.
- [10] Relle M, Schwarting A: Role of MHC-Linked Susceptibility Genes in the Pathogenesis of Human and Murine Lupus. *Clinical and Developmental Immunology* 2012, vol. 2012, 15 pages.
- [11] Pathak S, Mohan C: Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:241.
- [12] Kyttaris V: Systemic Lupus Erythematosus: From Genes to Organ Damage. *Methods Mol Biol.* 2010, 662:265–283.
- [13] Jovanovic V et al.: Fcγ receptor biology and systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009, 12:293-298.
- [14] Flesher D., Sun X., Behrens T., Graham R., Criswell L.: Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2010, 6: 461–479.
- [15] Jacob N, Stohl W: Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:228.
- [16] Doreau A et al.: Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology* 2009, 10(7):778-787.
- [17] Oates J: The biology of reactive intermediates in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2010, 43(1):56-63.
- [18] Yuan J, Yu M, Cao A-L, Chen X, Zhang L-H, et al.: A Novel Epitope from CD22 Regulates Th1 and Th17 Cell Function in Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* 2013, 8(5): e64572.