

Olga Gumkowska-Sroka<sup>1</sup>, Przemysław J. Kotyla<sup>2</sup><sup>1</sup>Oddział Reumatologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 w Sosnowcu<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Rola odpowiedzi przeciwwirusowej z udziałem interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych i nowe możliwości terapeutyczne

## Role of interferon-mediated antiviral response in the pathogenesis of autoimmune diseases and new therapeutic options

### STRESZCZENIE

Interferony to szeroka grupa cytokin biorących udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, stanowią ważny czynnik patogenetyczny odpowiedzialny za powstawanie oraz przebieg kliniczny licznych chorób autoimmunologicznych. W ostatnich latach opisano i zdefiniowano zjawisko regulacji wielu genów odpowiedzialnych za procesy zapalne i autoimmunologicz-

ne określane wspólną nazwą sygnatury interferonu. W niniejszej pracy dokonano przeglądu znaczenia interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych z uwzględnieniem terapeutycznych możliwości regulacji odpowiedzi zapalnej zależnej od interferonów.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 19–26

**Słowa kluczowe:** interferony; układowe choroby tkanki łącznej; autoimmunizacja; sygnatura interferonu

### WSTĘP

Badania ostatnich lat zwróciły uwagę na rolę składowych układu odpowiedzi wrodzonej (nieswoistej) w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Mechanizmy odporności wrodzonej są tu postrzegane jako spoiwa łączące zjawiska syntezy autoprzeciwciał, produkcji cytokin i aktywacji limfocytów T i B [1].

Jest coraz więcej dowodów, że interferony, jako element odpowiedzi wrodzonej, mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie autoimmunizacji [2].

### INTERFERONY

Interferony (IFN, *interferon*) to heterogenna grupa cytokin, różniąc się pochodzeniem, właściwościami fizykochemicznymi, lecz mająca podobny mechanizm działania. Jest to ważny czynnik obrony nieswoistej. Interferony I, opisane w 1957 roku, do których należy 13 podtypów: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$  oraz IFN- $\omega$ , to grupa cytokin, które wpływają na różnicowanie i proliferację komórek, a także syntezę cytokin prozapalnych. Interferony I przyłączają się do wspólnego receptora

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.  
Przemysław J. Kotyla  
Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych,  
Reumatologii i Immunologii  
Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ul. Ziołowa 45/47  
40-635 Katowice  
e-mail: pkotyła@onet.eu

IFNAR i uruchamiają ścieżkę STAT (*signal transducer and activator of transcription*), w wyniku czego dochodzi do indukcji ekspresji wielu genów i w rezultacie produkcji białek przeciwwirusowych i immunomodulujących.

Działanie przeciwwirusowe obejmuje supresję replikacji wirusów, indukcję apoptozy komórek zainfekowanych wirusem, stymulację komórek T i B i komórek NK [3]. Interferony są odpowiedzialne za zwiększenie ekspresji receptorów toll-podobnych (TLR, *toll-like receptors*), co zwiększa rozpoznawanie cząstek zagrożenia DAMPs (*danger-associated molecular patterns*), pierwotnie uwolnionych z uszkodzonych tkanek. Ponadto biorą udział w dojrzewaniu komórek dendrytycznych, co przyczynia się do zwiększonej prezentacji antygenów komórkom T. Interferony I są także ważnymi czynnikami antyangiogennymi, mają również właściwości antyproliferacyjne [4].

Interferon I wpływa na komórki prezentujące antygen, na różnicowanie komórek B i produkcję przeciwciał. Ciągłe bada się także wpływ IFN-I na funkcję komórek T efektorowych. Kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe są ważnymi induktorami produkcji IFN-I, poprzez oddziaływanie na TLR komórek pDC [5].

Zwiększoną ekspresję genów indukowanych IFN w komórkach krwi obwodowej określa się mianem „sygnatury interferonowej”. Badania wykazały, że plazmatyczne komórki dendrytyczne (pDCs) są głównym źródłem IFN- $\alpha$ . Obok pDCs istotnym źródłem IFN są także neutrofile [6].

Wiele badań dostarczyło dowodów dotyczących roli IFN I oraz wpływu IFN na ekspresję genów w patogenezie chorób autoimmunologicznych, w tym klasycznej choroby z autoagresji, jaką jest toczeń rumieniowaty układowy, ale także w patogenezie zespołu Sjögrena, twardziny układowej, idiopatycznych miopatii zapalnych, RZS czy stwardnienia rozsianego [7, 8] (ryc. 1, 2).

## **PRZETRWAŁA SYNTEZA IFN A STYMULACJA AUTOIMMUNIZACJI**

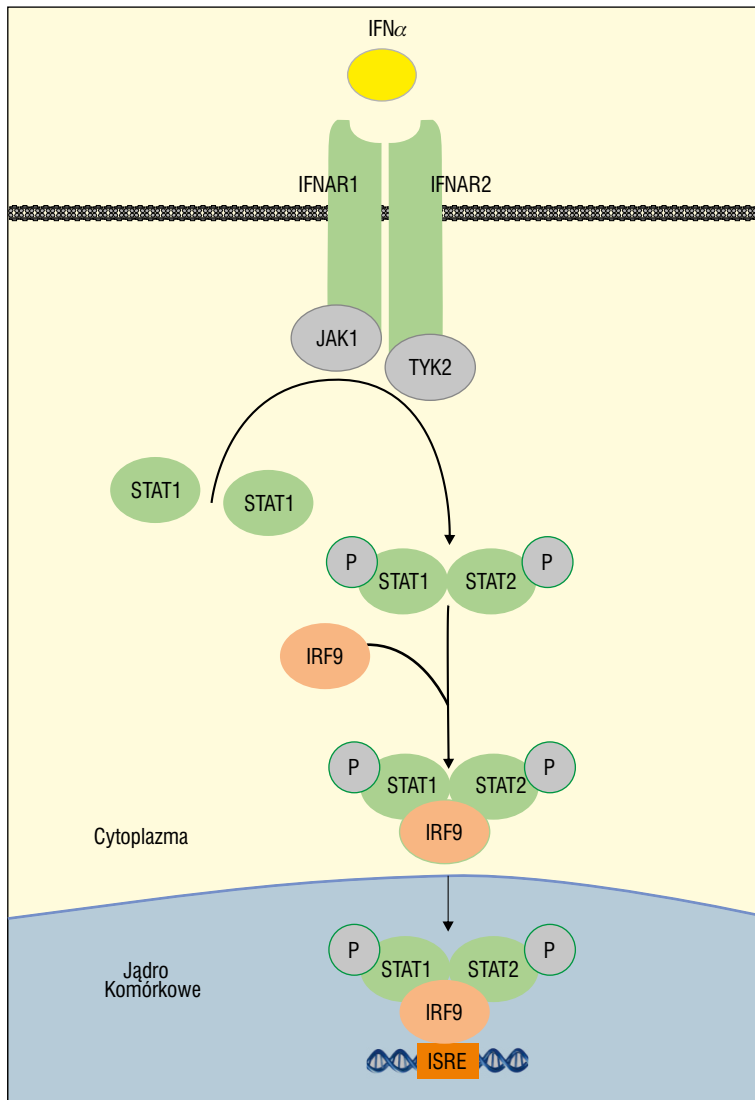
W sytuacji ostrej infekcji wirusowej produkcja IFN-I gwałtownie wzrasta, aby kontrolować replikację wirusa, co zwykle prowadzi do wyeliminowania wirusa. Jednakże w sytuacji nieskutecznego wyeliminowania wirusa i gospodarza przy udziale przetrwałej syntezy IFN-I, co skutkuje przetrwaniem wirusa,

a także reakcją zapalną i zniszczeniem tkanek gospodarza. W przypadku SLE wydaje się, że istotną rolę odgrywa zakażenie wirusem Epstein Barr [9]. Przetrwiała produkcja IFN-I hamuje także różnicowanie aktywowanych limfocytów T w efektorowe limfocyty T-helper, zmniejsza produkcję cytotoksycznych limfocytów T (CD8), usuwających wirusy, a wspiera różnicowanie limfocytów B i produkcję autoprzeciwciał.

W SLE kompleksy immunologiczne zawierające RNA (przeciwciała anty-Ro i anty-RNP) mogą powodować przetrwałą produkcję IFN-I, a w konsekwencji zapalenie i uszkodzenie tkanek [10]. Te kompleksy immunologiczne powodują także przetrwałą aktywację komórek dendrytycznych (pDC), uważanych za głównego producenta IFN-I.

Zatem w pewnych sytuacjach, zależnych od współdziałania czynników genetycznych gospodarza i wirusa, po nieskutecznym wyeliminowaniu patogenu we wczesnej, ostrej fazie, dochodzi do przetrwałej aktywacji syntezy IFN-I, co skutkuje upośledzoną produkcją cytotoksycznych limfocytów T CD8, niezbędnych do usunięcia wirusa. Ponadto, przesunięcie równowagi na korzyść limfocytów T<sub>FH</sub> (*follicular helper*) promuje różnicowanie limfocytów B w komórki produkujące przeciwciała. Jednocześnie dochodzi do syntezy pro-zapalnych cytokin, takich jak na przykład IL-6, co wzmacnia odczyn zapalny tkanek [11]. Inne mechanizmy, których udział rozważa się w mechanizmie autoimmunizacji to: upośledzona degradacja zarówno cząstek wirusa, jak i endogennych kwasów nukleinowych, aktywacja endosomalnych receptorów TLR przez kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe. Receptor toll-podobny 7 rozpoznaje RNA pochodzące z nie w pełni zdegradowanych komórek (*cell debris*).

Lars Ronnblom wykazał zdolność kompleksów immunologicznych zawierających materiał pochodzący z komórek apoptotycznych, łącznie z IgG, do indukcji produkcji IFN- $\alpha$  przez pDC<sub>s</sub> [12]. Może to być nowa, istotna rola kompleksów immunologicznych w patogenezie SLE (poza już dobrze poznany pasywnym odkładaniem się w narządach). Inne badania podkreślają także znaczącą rolę endosomalnych TLR w produkcji IFN-I u chorych z SLE. Nowe badania wskazują także, że limfocyty T i B mogą nasilać produkcję IFN-I przez komórki pDC [11]. Zwraca się także uwagę na nieprawidłowości w procesie degradacji kwasów nukleinowych (mutacje genu dla DNA-zy), co może aktywować układ odporności wrodzonej i autoimmunizację [13].



**Rycina 1.** Szlak sygnałowy aktywowany przez interferony klasy I (zmodyfikowane wg Bandurska K. Interferony: między strukturą a funkcją. Postępy Hig Med. Dosw, 2014; 68: 428–440)

Interferony  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  wiążą się z receptorem zbudowanym z podjednostek IFNAR1 i IFNAR2.

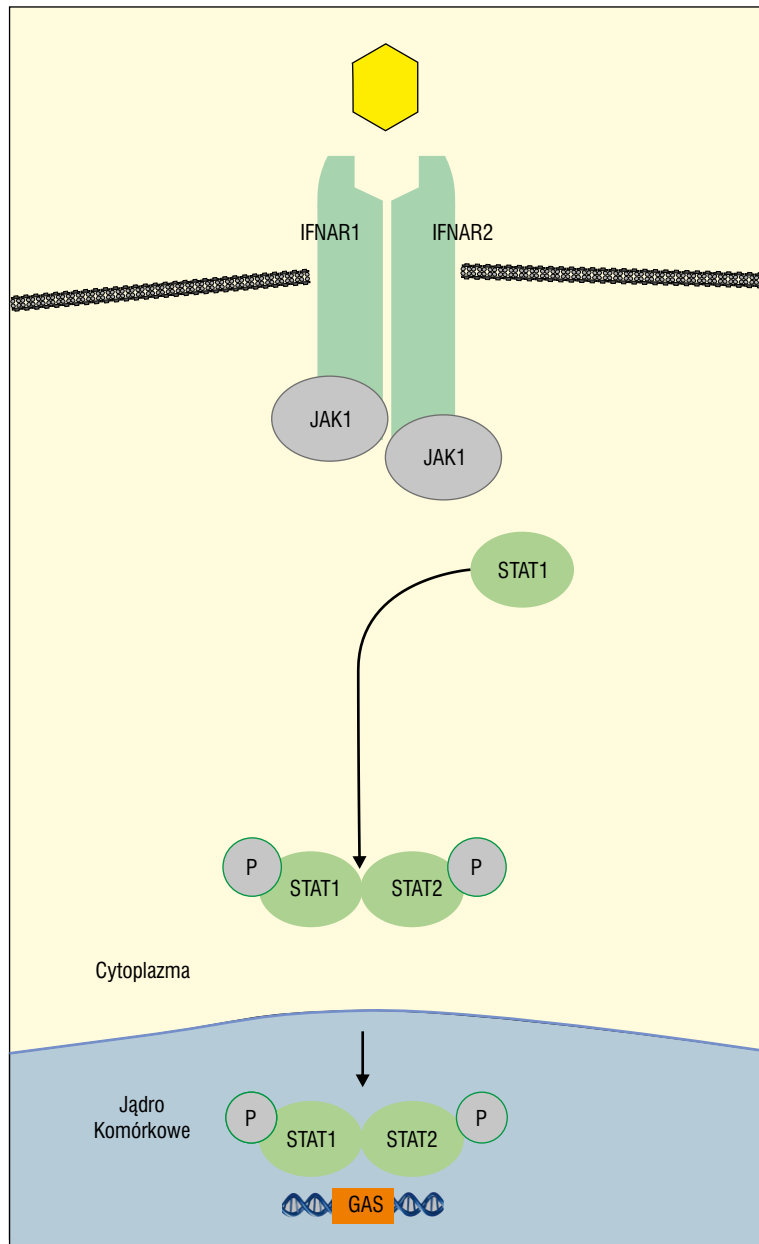
Po związaniu się z receptorem w błonie komórkowej aktywują one tyrozynowe kinazy białkowe JAK, które fosforylują białka STAT. W następstwie tej fosforylacji białka te łączą się ze sobą tworząc dimery przechodzą do jądra komórkowego. Kompleks STAT1:STAT2 już w jądrze komórkowym łączy się z białkiem IRF-9 i tworzy czynnik transkrypcyjny ISGF-3 (interferon stimulated gene factor-3). Ten czynnik transkrypcyjny łączy się ze specyficzną sekwencją ISRE – regionem odpowiedzi stymulowanej przez interferon.

Interferon  $\gamma$  wiąże się z receptorem zbudowanym z podjednostek IFNGR1 oraz IFNGR2. Receptor dla interferonu  $\gamma$  również aktywuje kinazy JAK. Fosforylują one dwa identyczne STAT1 łączące się następnie w czynnik transkrypcyjny. Geny odpowiadające na interferon  $\gamma$  zawierają poza sekwencją ISRE także sekwencję GAS (gamma activated sequences).

Stres oksydacyjny i będące jego konsekwencją modyfikacje DNA mogą powodować oporność DNA na degradację, co sugeruje także udział czynników środowiskowych w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Mitochondrialne DNA, w przeciwieństwie do jądrowego, jest hypometylowane (*hypomethylated*), podobnie jak DNA mikroorganizmów i jego oksydacja, powoduje szczególną oporność na degradację. Infekcja wirusem *Herpes* może indukować stres oksydacyjny mitochondrialnego DNA i być punktem wyjścia zwiększonej syntezy IFN-I.

Jakakolwiek droga prowadzi do zwiększonej syntezy IFN-I, podtrzymanie jego produkcji i ciąg dalszych zależnych od tego zjawisk, wydaje się być kluczowy w patogenezie SLE.

Interferon  $\alpha$  oprócz swojej klasycznej roli antywirusowej ma także właściwości hamujące rozwój komórek nowotworowych (był używany jako lek przeciwnowotworowy) [14], głównie poprzez nasilenie apoptozy komórek nowotworowych, na przykład glejaka, czerniaka [15], oraz poprzez wzmacnianie cytotoksyczności komórek NK.



Rycina 2. Szlak sygnałowy aktywowany przez interferony klasy II

Patogenną rolę IFN- $\alpha$  w rozwoju SLE wspierają też obserwacje indukcji przeciwciał przeciwdądrowych i rozwoju zespołów toczniopodobnych u chorych leczonych IFN z powodu przewlekłego zapalenia wątroby HBV lub HCV, a także u chorych leczonych IFN z powodu nowotworów [16].

### RÓŻNORODNOŚĆ EFEKTÓW WYWIERANYCH PRZEZ IFN

Chociaż większość badań koncentruje się na roli IFN- $\alpha$ , istotną rolę odgrywają też inne IFN.

**Interferon  $\beta$** , należący również do IFN-I, wykazuje działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne i chroniące tkanki. Te różnice w działaniu w porównaniu z IFN- $\alpha$  wynikają prawdopodobnie z różnych sposobów łączenia się z receptorem IFNAR [17]. Interferon  $\beta$  prawdopodobnie również promuje powstawanie reakcji autoimmunologicznych.

W surowicy chorych na zapalenie skóry-mięśniowe wykazano zwiększone stężenia IFN- $\beta$ , które korelowało z aktywnością choroby [18].

**Interferon  $\kappa$**  jest produkowany przez keratynocyty chorych ze skórą postacią tocznia.

Również w skórze chorych na łuszczycę dochodzi do syntezy IFN- $\kappa$  [19].

**Interferon  $\gamma$** , należący do IFN-II, produkowany jest głównie przez komórki T i NK, w mniejszym stopniu przez makrofagi, komórki B czy komórki dendrytyczne. Może być produkowany także przez enterocyty jelita, nabłonek dróg oddechowych, a także przez szpikowe komórki dendrytyczne.

**Typ III IFN**, nazywany również **IFN- $\lambda$ s**, opisano w 2003 roku. Ten rodzaj IFN odgrywa nie tylko wyjątkową rolę w odpowiedzi przeciwwirusowej (m.in. w odpowiedzi na wirusy HBV i HCV), ale oddziałuje na układ immunologiczny poprzez wpływ na komórki dendrytyczne (DCs) i komórki T. Wpływa bezpośrednio na komórki T poprzez zahamowanie odpowiedzi Th2 i promocję odpowiedzi Th1, indukuje proliferację komórek T regulatorowych. Zwiększa także aktywność cytotoksycznych limfocytów T (CTL). Bada się rolę tego IFN w ograniczaniu wzrostu nowotworów, a także w takich schorzeniach, jak na przykład astma czy alergie pokarmowe [20].

W SLE (gdzie teoretycznie występuje dominacja odpowiedzi Th2) IFN- $\lambda$ 1 jest prawdopodobnie związany z zajęciem nerek i zmianami stawowymi. Interferon  $\lambda$  stymuluje produkcję IL-8, a chemokina ta odgrywa istotną rolę w rozwoju zapalenia, poprzez rekrutację leukocytów do miejsc zapalenia. Keratynocyty chorych na SLE produkują duże ilości IFN- $\lambda$ 1 w odpowiedzi na stymulację przez kwasy nukleinowe. Interferon  $\lambda$ s prawdopodobnie wykazuje złożone działanie w zależności od okoliczności, wydaje się jednak, że mogą stanowić znaczący cel terapeutyczny i stać się nową strategią terapeutyczną w leczeniu wielu chorób.

### **KLINICZNE IMPLIKACJE PRZETRWAŁEJ PRODUKCJI IFN**

Utrzymująca się produkcja IFN nie tylko powoduje aktywację układu immunologicznego i upośledzenie mechanizmów regulatorowych, ale oddziałuje także na poziomie tkanekowym, powodując zapalenie i w konsekwencji uszkodzenie narządów. Są dowody na uszkodzenie podocytów w nerkach i zahamowanie różnicowania prekursorów podocytów w dojrzałe komórki przez IFN-I, ze szczególnym udziałem IFN- $\beta$ , odpowiedzialnego za indukcję śmierci podocytów. U chorych z wysokimi poziomami przeciwciał anty-dsDNA i wysoką aktywnością IFN-I częściej dochodziło do zajęcia nerek w ciągu kolejnych lat obserwacji [21].

Coraz więcej badań wskazuje na związek zjawiska przyspieszonej miażdżycy, charakterystycznej dla SLE, z produkcją IFN (poprzez redukcję liczby prekursorów komórek śródbłonna). Ponadto, granulocyty mogą ulegać „związaniu” przez neutrofilowe sieci zewnątrzkomórkowe (NET, *neutrophil extracellular traps*) — sieć włókien pozakomórkowych, złożonych głównie z chromatyny i proteaz serynowych uwalnianych z neutrofilii, które wiążą drobnoustroje chorobotwórcze pozakomórkowo i mogą być podłożem powstawania nie tylko procesów autoimmunologicznych, ale także zakrzepicy czy sepsy.

### **KLINICZNA PRZYDATNOŚĆ OCENY STĘŻEŃ IFN**

Pierwotnie wydawało się, że ocena stężeń IFN-I w surowicy chorych na SLE może być ważna zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i przewidywaniu klinicznych manifestacji choroby, takich jak na przykład nefropatia toczniowa. Ostatnie badania zakwestionowały jednak przydatność oceny IFN-I jako biomarkera aktywności choroby (u większości pacjentów utrzymuje się stabilne stężenie IFN) [22]. Wydaje się jednak, że na 1–6 miesięcy przed zaostrzeniem choroby dochodzi do istotnego wzrostu („piku”) stężenia IFN-I.

„Sygnatura” interferonu jest prawie powszechnym zjawiskiem w toczniu u dzieci.

Chorzy z pierwotnym zespołem Sjögrena z wysokimi stężeniami IFN- $\alpha$  prezentowali większą aktywność choroby, większą częstość występowania przeciwciał anty-Ro/SSA i anty-La/SSB, wysokie stężenia IgG i znaczną ekspresję czynnika aktywującego komórki B (*B cell activating factor*) w monocytach [23]. Istotnym powikłaniem pierwotnego SS jest rozwój chorób limfoproliferacyjnych, głównie chłoniaków NHL (*non-Hodgkin's lymphoma*). Choć IFN-I uznawane były do tej pory za dominujący typ IFN w tym schorzeniu, ostatnie badania wskazują na istotny udział typu II IFN (IFN- $\gamma$ ) w patogenezie choroby. Przewaga IFN- $\gamma$  wiąże się z przypadkami SS o cięższym przebiegu, a także z rozwojem chłoniaków NHL w żołądku, powstałych na bazie przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka indukowanej przez *Helicobacter pylori* [24].

Najlepszym wskaźnikiem dyskryminującym rozwój chłoniaka wydaje się być ocena stosunku IFN- $\gamma$ /IFN- $\alpha$  mRNA w tkance mniejszych gruczołów ślinowych (MSG, *minor salivary gland*) (obok dotychczas stosowanych klinicznych, laboratoryjnych i histopatolo-

gicznych wskaźników, takich jak: powiększenie gruczołów ślinowych, obniżenie składowej C4 dopełniacza czy obecność IL-18 w tkankach MSG). Ocena tego wskaźnika staje się także nowym histopatologicznym biomarkerem używanym do oceny rozwoju chłonia-ka *in situ* u chorych na SS. Niskie stężenia IFN- $\alpha$  w tkankach mniejszych gruczołów ślinowych mogą więc być istotnym czynnikiem przyczyniającym się do przeżycia nowotworowych komórek B i rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych.

Ocena IFN-II/IFN-I we krwi obwodowej nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy chorymi z SS i chłoniakiem w porównaniu z grupą chorych na SS, u której nie doszło do rozwoju tego powikłania.

Przewagą danego typu IFN łączy się także z konkretną charakterystyką kliniczną u chorych z SS. Przewagę IFN-I we krwi obwodowej obserwuje się u chorych na SS, u których występuje powiększenie gruczołów ślinowych, obecność przeciwciał anty-Ro/SSA oraz limfopenia. Chorzy z hipergammaglobulinemią prezentują wysokie stężenia zarówno IFN-I, jak i IFN-II, co można wytłumaczyć faktem indukcji przez IFN-I syntezy BAFF — czynnika aktywującego wzrost komórek B [25].

W przypadku chorych na SS i bólami stawowymi stwierdzono w tkankach gruczołów ślinowych mniejszych wyższe stężenia IFN-I (IFN- $\alpha$ ), natomiast u chorych z plamicą, niskimi stężeniami składowej C4 dopełniacza i objawem Raynauda wykazano przewagę IFN- $\gamma$ . To wysokie stężenie IFN- $\gamma$  w tkankach pochodzących z biopsji gruczołów ślinowych mniejszych jest ściśle związane z rozwojem chłoniaków w przebiegu SS. We krwi obwodowej obserwuje się przewagę IFN-I.

### **NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE WPLYWAJĄCE NA SZLAKI ZWIĄZANE Z INTERFERONEM**

Leki antymalaryczne, powszechnie stosowane w toczniu rumieniowatym układowym, a także w innych chorobach autoimmunologicznych, mogą hamować drogi przekazywania sygnałów zarówno zainicjowane przez TLR, jak i receptory cytoplazmatyczne. Hydroksychlorochina hamuje produkcję IFN- $\alpha$  przez komórki pDC, a ponieważ IFN- $\alpha$  wykazuje istotną rolę w rozwoju zmian zapalnych w stawach, lek ten znajduje zastosowanie w leczeniu objawów ze strony układu ruchu zarówno w SLE, jak i SS [26].

Potencjalnie obiecującym rozwiązaniem byłoby oddziaływanie na komórki pDC, które są głównym źródłem IFN- $\alpha$  (komórki te, mające receptor TLR7, są stymulowane przez kompleksy immunologiczne zawierające RNA).

W kontekście sugestii, że nie tylko IFN- $\alpha$ , ale także IFN- $\beta$  jest istotny w patogenezie SLE, prowadzone są badania kliniczne z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-IFNAR, czyli przeciwciała przeciwko receptorowi dla IFN-I anifrolumabem [27]. Większą korzyść z tego leczenia odnieśli pacjenci z wysokimi stężeniami IFN-I, co wskazuje na konieczność szczegółowej kwalifikacji chorych do tego typu leczenia. Taka kompleksowa blokada działania IFN może jednak prowadzić do pewnych niebezpieczeństw, biorąc pod uwagę istotną rolę IFN-I w mechanizmach obronnych gospodarza w ostrej fazie infekcji wirusowej.

Ponieważ kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe są stymulatorami endosomalnych TLRs, degradacja kwasów nukleinowych tych kompleksów przez nukleazy lub inhibicja aktywacji TLR, mogłyby obniżyć stężenie IFN-I.

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IFN- $\alpha$  (sifalimumab) okazały się skuteczniejsze u chorych na SLE ze średnią aktywnością choroby (SLEDAI 5,2) niż u chorych z dużą aktywnością (SLEDAI 11,0), wykazano poprawę dotyczącą skóry i objawów stawowych [28].

Innym lekiem z grupy przeciwciał przeciwko IFN- $\alpha$  jest rontalizumab, co interesujące, większą skuteczność wykazano u chorych ze stosunkowo niską aktywnością IFN- $\alpha$ , co sugeruje większą efektywność w neutralizacji IFN u chorych z funkcjonalnie istotnym, aczkolwiek relatywnie niskim poziomem produkcji IFN-I [29].

Grupą pacjentów wymagającą dalszych badań są natomiast chorzy, u których nie wykazuje się zjawiska sygnatury INF. U chorych tych prawdopodobnie dochodzi do produkcji endogennych przeciwciał anty-IFN-I (wykazano obecność takich przeciwciał u niektórych chorych na SLE i zespół Sjögrena) [30]. Rola tych przeciwciał wymaga jeszcze dalszych badań. W obecnie prowadzonych badaniach klinicznych rozważa się indukcję endogennych przeciwciał anty-IFN-I, opierając się na mechanizmach indukcji przeciwciał używanych w protokołach szczepień.

Jedną z takich metod jest użycie tak zwanego IFN-kinoid, kompleksu rekombinowanego IFN- $\alpha$  z białkiem hemocjaniną



(*keyhole limpet haemocyanin*) [31]. Podanie IFN-kinoid skutkuje zależną od komórek T produkcją przeciwciał neutralizujących IFN- $\alpha$  i w konsekwencji zmniejszeniem ekspresji genów zależnych od IFN-I.

Różnorodność działań wywieranych przez IFN i ich znaczenie kliniczne wymaga jeszcze wielu badań, ale jest to obiecujący kierunek poszukiwań nowych rozwiązań terapeutycznych.

## ABSTRACT

Interferons, a broad group of cytokines involved in non-specific immune responses, constitute an important pathogenetic factor responsible for the onset and clinical course of numerous autoimmune diseases. In recent years the phenomenon of regulation of a number of genes said to be involved in inflammatory and autoimmune processes, referred to col-

lectively as interferon signature, has been described and defined. This paper reviews the importance of interferons in the pathogenesis of autoimmune diseases, taking into account therapeutic possibilities of interferon-dependent regulation of the inflammatory response.

**Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 19–26**

**Key words: interferons; systemic connective tissue diseases; autoimmunity; interferon signature**

1. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(1): 1–8, doi: [10.1016/j.autrev.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009), indexed in Pubmed: 26299984.
2. Rönnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(4 Suppl 98): 21–24, indexed in Pubmed: 27586799.
3. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008; 89(Pt 1): 1–47, doi: [10.1099/vir.0.83391-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0), indexed in Pubmed: 18089727.
4. Stark G, Kerr I, Williams B, et al. How cells respond to interferons. *Annual Review of Biochemistry.* 1998; 67(1): 227–264, doi: [10.1146/annurev.biochem.67.1.227](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.227).
5. Dagenais-Lussier X, Loucif H, Murira A, et al. Sustained IFN-I Expression during Established Persistent Viral Infection: A „Bad Seed” for Protective Immunity. *Viruses.* 2017; 10(1), doi: [10.3390/v10010012](https://doi.org/10.3390/v10010012), indexed in Pubmed: 29301196.
6. Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2014; 192(3): 906–918, doi: [10.4049/jimmunol.1302112](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302112), indexed in Pubmed: 24379124.
7. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 2029–2036, doi: [10.1136/ard.2011.150326](https://doi.org/10.1136/ard.2011.150326), indexed in Pubmed: 21803750.
8. Båve U, Nordmark G, Lövgren T, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren’s syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1185–1195, doi: [10.1002/art.20998](https://doi.org/10.1002/art.20998), indexed in Pubmed: 15818675.
9. James JA, Neas BR, Moser KL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(5): 1122–1126, doi: [10.1002/1529-0131\(200105\)44:5<1122::AID-ARR193>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ARR193>3.0.CO;2-D), indexed in Pubmed: 11352244.
10. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26(5): 467–474, doi: [10.1097/BOR.0000000000000087](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000087), indexed in Pubmed: 25010440.
11. Isaksson M, Ardesjö B, Rönnblom L, et al. Plasmacytoid DC promote priming of autoimmune Th17 cells and EAE. *Eur J Immunol.* 2009; 39(10): 2925–2935, doi: [10.1002/eji.200839179](https://doi.org/10.1002/eji.200839179), indexed in Pubmed: 19637225.
12. Lövgren T, Eloranta ML, Båve U, et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(6): 1861–1872, doi: [10.1002/art.20254](https://doi.org/10.1002/art.20254), indexed in Pubmed: 15188363.
13. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2001; 28(4): 313–314, doi: [10.1038/91070](https://doi.org/10.1038/91070), indexed in Pubmed: 11479590.
14. Markowitz J, Luedke EA, Grignol VP, et al. A phase I trial of bortezomib and interferon- $\alpha$ -2b in metastatic melanoma. *J Immunother.* 2014; 37(1): 55–62, doi: [10.1097/CJI.0000000000000009](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000009), indexed in Pubmed: 24316557.
15. Thyrell L, Erickson S, Zhivotovsky B, et al. Mechanisms of Interferon-alpha induced apoptosis in malignant cells. *Oncogene.* 2002; 21(8): 1251–1262, doi: [10.1038/sj.onc.1205179](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205179), indexed in Pubmed: 11850845.
16. Ho V, Mclean A, Terry S. Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(3): 166–168, doi: [10.1097/RHU.0b013e3181775e80](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181775e80), indexed in Pubmed: 18525437.
17. Plataniias LC, Uddin S, Domanski P, et al. Differences in interferon alpha and beta signaling. Interferon beta selectively

## Piśmiennictwo

- induces the interaction of the alpha and betaL subunits of the type I interferon receptor. *J Biol Chem.* 1996; 271(39): 23630–23633, doi: [10.1074/jbc.271.39.23630](https://doi.org/10.1074/jbc.271.39.23630), indexed in Pubmed: [8798579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8798579/).
18. Huard C, Gullà SV, Bennett DV, et al. Correlation of cutaneous disease activity with type 1 interferon gene signature and interferon  $\beta$  in dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2017; 176(5): 1224–1230, doi: [10.1111/bjd.15006](https://doi.org/10.1111/bjd.15006), indexed in Pubmed: [27564228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564228/).
  19. Bissonnette R, Papp K, Maari C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(3): 427–436, doi: [10.1016/j.jaad.2009.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.042), indexed in Pubmed: [20159310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159310/).
  20. Li M, Liu X, Zhou Y, et al. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol.* 2009; 86(1): 23–32, doi: [10.1189/jlb.1208761](https://doi.org/10.1189/jlb.1208761), indexed in Pubmed: [19304895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19304895/).
  21. Migliorini A, Angelotti ML, Mulay SR, et al. The antiviral cytokines IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  modulate parietal epithelial cells and promote podocyte loss: implications for IFN toxicity, viral glomerulonephritis, and glomerular regeneration. *Am J Pathol.* 2013; 183(2): 431–440, doi: [10.1016/j.ajpath.2013.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.017), indexed in Pubmed: [23747509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747509/).
  22. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(9): 1440–1446, doi: [10.1136/ard.2008.093146](https://doi.org/10.1136/ard.2008.093146), indexed in Pubmed: [18772188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772188/).
  23. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(5): 728–735, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201381](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201381), indexed in Pubmed: [22736090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736090/).
  24. Hauer AC, Finn TM, MacDonald TT, et al. Analysis of TH1 and TH2 cytokine production in low grade B cell gastric MALT-type lymphomas stimulated in vitro with *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol.* 1997; 50(11): 957–959, doi: [10.1136/jcp.50.11.957](https://doi.org/10.1136/jcp.50.11.957), indexed in Pubmed: [9462249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462249/).
  25. Mavragani CP, Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010; 35(3): 225–231, doi: [10.1016/j.jaut.2010.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.012), indexed in Pubmed: [20674271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674271/).
  26. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(3): R155, doi: [10.1186/ar3895](https://doi.org/10.1186/ar3895), indexed in Pubmed: [22734582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22734582/).
  27. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(2): 376–386, doi: [10.1002/art.39962](https://doi.org/10.1002/art.39962), indexed in Pubmed: [28130918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130918/).
  28. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Lupus Interferon Skin Activity (LISA) Study Investigators. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon  $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 1905–1913, doi: [10.1136/ard.2010.144485](https://doi.org/10.1136/ard.2010.144485), indexed in Pubmed: [21798883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798883/).
  29. McBride JM, Jiang J, Abbas AR, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(11): 3666–3676, doi: [10.1002/art.34632](https://doi.org/10.1002/art.34632), indexed in Pubmed: [22833362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22833362/).
  30. Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- $\alpha$  autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2407–2415, doi: [10.1002/art.30399](https://doi.org/10.1002/art.30399), indexed in Pubmed: [21506093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21506093/).
  31. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon  $\alpha$ -kinoid. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(2): 447–456, doi: [10.1002/art.37785](https://doi.org/10.1002/art.37785), indexed in Pubmed: [23203821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23203821/).