

## artículo original

## Niveles de Interferón Tipo I en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Erramuspe C<sup>1</sup>, Racca M<sup>1</sup>, Siemsen M<sup>1</sup>, Pelosso M<sup>1</sup>, Quaglia M<sup>2</sup>, Tissera Y<sup>2</sup>, Alonso C<sup>2</sup>, Savio V<sup>2</sup>, Albiero J<sup>2</sup>, Gobbi C<sup>4</sup>, Alba P<sup>2</sup>, Boffelli L<sup>3</sup>, Maccioni M<sup>3</sup>, Demarchi M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Córdoba. Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina; <sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Córdoba. Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina; <sup>3</sup>Dpto. Bioquímica Clínica, CIBICI-CONICET, FCQ-UNC. Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina; <sup>4</sup>Cátedra de Clínica Médica I, Hospital Córdoba. Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.

## RESUMEN

## Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico,  
Interferón tipo I, Biomarcador

**Introducción:** El interferón (IFN) tipo I es una citoquina que juega un rol fundamental en la patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Diferentes niveles de esta citoquina podrían explicar la heterogeneidad de esta patología y ser útil para evaluar la actividad de la misma.

**Objetivos:** determinar los niveles de IFN tipo I sérico en pacientes con LES y evaluar su utilidad como biomarcador de actividad.

**Material y Métodos:** 16 pacientes con LES (ACR 1997) y 16 controles. **Métodos:** Actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K), daño orgánico (SLICC), IFN tipo I (HEK-Blue-IFN $\alpha/\beta$ ), anticuerpos anti-DNAc (Inmunofluorescencia Indirecta), anticuerpos anti-ENA (ELISA), C3-C4 (Inmunoturbidimetría). Estadística: InfoStat/Instat/MedCalc. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

**Resultados:** Se observó un aumento de la concentración de IFN en el grupo LES con respecto al control ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con valores de IFN superiores al punto de corte, se asociaron con la presencia de anticuerpos anti-DNAc (OR:13,33;  $p < 0,05$ ). Pacientes con hipocomplementemia y aquellos con puntaje de SLEDAI-2K mayor a 8 presentaron mayores niveles de IFN comparados con pacientes con complemento normal y menor puntaje de índice, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren la importancia que podría tener la determinación de IFN tipo I para el monitoreo de la actividad del LES.

## ABSTRACT

## Key words:

Systemic Lupus Erythematosus,  
Type I Interferon, Biomarker

**Introduction:** Type I interferon (IFN) is a cytokine that plays a fundamental role in the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Different levels of this cytokine could explain the heterogeneity of this pathology and be useful to evaluate its activity.

**Objectives:** to determine the serum type I IFN levels in patients with SLE and evaluate its usefulness as a biomarker of activity.

**Material and Method:** 16 patients with SLE (ACR 1997) and 16 controls. **Methods:** Disease activity (SLEDAI-2K), organ damage (SLICC), type I IFN (HEK-Blue-IFN $\alpha/\beta$ ), anti-dsDNA antibodies (Indirect Immunofluorescence), anti-ENA antibodies (ELISA), C3-C4 (Immunoturbidimetry). Statistics: InfoStat/Instat/MedCalc. P values  $< 0.05$  were statistically significant.

**Results:** An increase in IFN concentration was observed in the SLE group respect to the control ( $p < 0.05$ ). Patients with IFN values above the cut-off point were associated with the presence of anti-dsDNA antibodies (OR: 13.33;  $p < 0.05$ ). Hypocomplementemic patients and those with a SLEDAI-2K score greater than 8 had higher IFN levels compared to patients with normal complement and a lower index score, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** These results suggest the importance that the determination of IFN type I could have for the monitoring of SLE activity.

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras celulares, que forman complejos inmunes (CI) circulantes causantes de daño a nivel multisistémico. Si bien la etiopatogenia no está claramente definida, se sabe que involucra factores ambientales y genéticos, que generan una pérdida irreversible de la tolerancia inmunológica<sup>1</sup>. Se trata de una patología muy heterogénea, que puede presentarse con diferentes manifestaciones clínicas y un variado perfil inmunológico. Es probable que muchas de estas diferencias puedan ser atribuidas a la contribución genética asociada a los diferentes grupos étnicos ancestrales, los cuales presentarían variaciones en las vías patogénicas, que influyen no sólo en la presentación clínica, sino también en las moléculas inmunológicas involucradas.<sup>2,3</sup>

Diversos estudios han demostrado niveles incrementados de interferón (IFN) tipo I en el suero de pacientes lúpicos<sup>4-6</sup>. El IFN tipo I constituye una familia de citoquinas, siendo la subclase alfa ( $\alpha$ ) una de las más importantes, producidas principalmente por células dendríticas plasmocitoides (CDp), al ser activadas mediante la unión de ácidos nucleicos a los receptores endosomales, TLR7 y TLR9. El IFN  $\alpha$  utiliza el receptor IFNAR que es expresado en todas las células nucleadas, y mediante la vía de señalización JAK-STAT, conduce a la transcripción de genes regulados por IFN, conocidos ampliamente como "interferón signature"<sup>7,8</sup>. Por varios años, el IFN tipo I fue asociado únicamente como un sistema de defensa contra infecciones virales, pero estudios posteriores revelaron que tiene una importante participación en la etiopatogenia de diversas enfermedades autoinmunes<sup>9</sup>.

En pacientes lúpicos, la disregulación de la apoptosis y el deficiente clearance del debris nuclear contribuyen a una incrementada exposición de autoantígenos y a la formación de CI interferogénicos, los cuales actúan como inductores endógenos, causando una estimulación prolongada de la producción de IFN tipo I y una respuesta inmune descontrolada<sup>9,10</sup>.

Esta citoquina jugaría un rol fundamental en la patogenia del LES a través varias acciones: estimulando la maduración de células dendríticas mieloides y aumentando la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I y II sobre su superficie, incrementando la capacidad presentadora de antígeno; promoviendo el desarrollo de células T CD4+ hacia un perfil inflamatorio Th17; suprimiendo el desarrollo de células T regulatorias; estimulando la producción de BAFF (factor estimulante de células B), incrementando la diferenciación de células plasmáticas y la producción de autoanticuerpos. Además, tendría un efecto directo en la nefritis lúpica promoviendo la pérdida de los podocitos<sup>7,11</sup>.

Por lo tanto, el IFN tipo I junto con los autoanticuerpos, entre otros, serían dos factores importantes implicados en la patogénesis de la enfermedad. La presencia de diferentes niveles de IFN tipo I en pacientes lúpicos podría explicar la heterogeneidad que presenta el curso de esta patología y ser de utilidad para evaluar la actividad de la misma<sup>12-14</sup>.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron determinar los niveles de IFN tipo I sérico en pacientes con LES, evaluar su utilidad clínica y su relación con biomarcadores serológicos, actividad de la enfermedad y daño orgánico.

## Material y métodos

Se realizó un estudio analítico, transversal y prospectivo en pacientes con diagnóstico de LES, según los criterios ACR 1997<sup>15</sup>, que

asistieron al servicio de Reumatología del Hospital Córdoba de la ciudad de Córdoba, desde marzo del 2019 hasta marzo del 2020. El grupo control fueron voluntarios sanos, hombres y mujeres mayores de 18 años, apareados según edad y sexo.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con cuadro clínico compatible con infección viral activa o bajo tratamiento antiviral, y en el grupo control, aquellas personas que presentaban una historia familiar conocida de alguna enfermedad autoinmune en sus parientes de primer grado.

Se recolectaron datos demográficos (etnicidad, nivel socioeconómico evaluado mediante la escala de Graffar), manifestaciones clínicas acumuladas y actuales del LES.

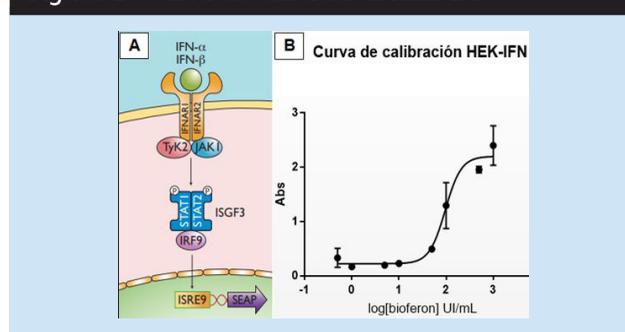
Índices de actividad y daño: La actividad de la enfermedad fue evaluada con SLEDAI-2K<sup>16</sup> y el daño orgánico mediante SLICC/ACR<sup>17</sup> obtenidos el día en que se realizó la extracción de sangre.

## MÉTODOS

Se utilizaron muestras de suero recolectadas en tubos por sistema cerrado y fueron conservadas a -70 °C hasta el momento de su uso, que fue exclusivo para este estudio. En las muestras obtenidas se determinaron los parámetros que se describen a continuación:

INF tipo I: La determinación de IFN tipo I fue realizada en la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC, mediante un kit comercial, HEK-Blue™ IFN  $\alpha/\beta$  Cell (Invivogen). Brevemente, se trata de un sistema que involucra el cultivo de células HEK que expresan el gen reportero de la fosfatasa alcalina (SEAP) bajo el control del promotor ISG54, inducible por IFN  $\alpha/\beta$ . Cuando estas células son estimuladas por la presencia de IFN  $\alpha$  y  $\beta$  en el suero, éstos se unen al receptor IFNAR presente en la membrana de estas células y se activa la vía JAK-STAT, con la consecuente activación del promotor y expresión de SEAP que se libera al sobrenadante y se detecta mediante un método enzimático colorimétrico, QUANTI-Blue. Sus niveles se correlacionan con la concentración de IFN  $\alpha/\beta$  bioactivo (Figura 1, A). Como control positivo y para la calibración se usó el IFN $\alpha$  recombinante (Bioferón, Biosiduos) (Figura 1, B).

Figura 1. Curva de calibración HEK-IFN



Referencias: A - Vía del IFN tipo I / B - Curva de Calibración con Bioferón

Marcadores serológicos: Las pruebas inmunoserológicas fueron realizadas en la Sección de Inmunología del Servicio de Bioquímica del Hospital Córdoba. Los anticuerpos (acs) anti DNA doble cadena (DNAc) fueron detectados por Inmunofluorescencia Indirecta utilizando como sustrato *Crithidia luciliae*, título de corte 1/10; y los acs anti Antígenos Nucleares Extraíbles (ENA) mediante ELISA 4-Profile (Ro, La, Sm, RNP/Sm) de Biosystems. Los componentes del complemento, C3 y C4, fueron determinados por Inmunoturbidimetría en el autoanalizador Cobas e311.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética, CIES del Adulto del Hospital Córdoba; y todos los pacientes incluidos en el trabajo firmaron un Consentimiento Informado.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo utilizando el programa "InfoStat" para comparación de medias y análisis de correlación; "InStat" para evaluar asociación mediante tablas de contingencia; y "MedCalc" para realizar curva ROC para definir el punto de corte de los niveles de IFN tipo I. Valores de p menores a 0,05 ( $p < 0,05$ ) fueron considerados estadísticamente significativos.

### Resultados

De los 17 pacientes, el compromiso en hombres fue de 23.4%. El grupo en estudio estuvo formado por 16 pacientes con diagnóstico definitivo de LES y por 16 pacientes controles sanos. Los datos demográficos de la población con LES estudiada se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Datos demográficos

SEXO	Femenino	14 (87,5%)
	Masculino	2 (12,5%)
EDAD	34 ± 10 años [19-51]	
ETNIA	Mestizo	15 (93,8%)
	Caucásico	1 (6,2%)
	Afroamericano	0 (0%)
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Bajo	4 (25,0%)
	Medio bajo	6 (37,5%)
	Medio	4 (25,0%)
	Medio alto	2 (12,5%)
EDAD AL DIAGNÓSTICO	25 ± 9 años [14-44]	

En la Tabla II se detallan las manifestaciones clínicas acumuladas durante el curso de la enfermedad de los pacientes con LES.

Tabla II. Manifestaciones clínicas acumuladas

	n	%
<b>Mucocutáneas</b>	12	75,0
<b>Musculoesqueléticas</b>	13	81,2
<b>Neuropsiquiátricas</b>	4	25,0
<b>Cardiovasculares</b>	2	12,5
<b>Pleuropulmonares</b>	1	6,3
<b>Renales</b>	10	62,5
Nefritis tipo I	0	0
Nefritis tipo II	1	10
Nefritis tipo III	0	0
Nefritis tipo IV	8	80
Nefritis NT	1	10
<b>Hematológicas</b>	1	6,3
<b>Gastrointestinales</b>	0	0

Referencias: NT: no tipificada

En la consulta se evaluaron las manifestaciones clínicas presentes en dicho momento y se vio que: ningún paciente presentó un nuevo rash cutáneo, solo en uno se constató una úlcera mucosa y tres mostraron alopecia. Un paciente presentó cefalea lúpica, otra una vasculitis y otro pleuresía. En cuanto a la afección renal, siete pacientes presentaron alguna alteración relacionada a este órgano, incluyendo hematuria, proteinuria, piuria y/o presencia de cilindros

urinarios. A nivel hematológico, solo un paciente presentó leucopenia; y la manifestación que más se registró (junto a la renal) fue la articular, siete pacientes refirieron tener artritis o artralgiás. No se encontró ninguna asociación entre estas manifestaciones y los niveles de IFN tipo I.

Los parámetros de laboratorio y los índices clínicos de actividad y daño analizados en el momento de la consulta, se describen en la Tabla III.

Tabla III. Parámetros bioquímicos y clínicos

Parámetros de Laboratorio	n (%)
Acs anti DNAdc	9 (56,3%)
Hipocomplementemia	6 (37,5%)
Acs anti Ro	7 (43,8%)
Acs anti La	1 (6,3%)
Acs anti Sm	4 (25,0%)
Acs anti RNP	2 (12,5%)
Índices de actividad y daño	media ± SD [rango]
SLEDAI-2K	8 ± 7 [0-24]
≤ 8	n=10
> 8	n=6
SLICC	1 ± 2 [0-4]

De los pacientes estudiados, nueve presentaron acs anti DNAdc con títulos entre 1/10 y 1/160. De estos pacientes, seis presentaron además hipocomplementemia, con disminución de ambos componentes, C3 y C4; mientras que de los pacientes sin acs anti DNAdc, solo uno presentó valores de C4 por debajo del límite inferior.

En cuanto a los acs anti ENA, predominaron los anti Ro (43,8%), seguido de los anti Sm (25%).

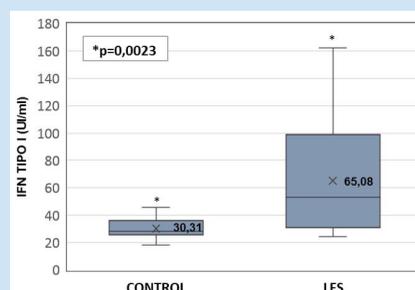
La media del índice de actividad SLEDAI-2K fue de 8, valor utilizado como punto de corte para dividir en dos grupos y poder evaluar la relación con el IFN tipo I.

#### IFN tipo I

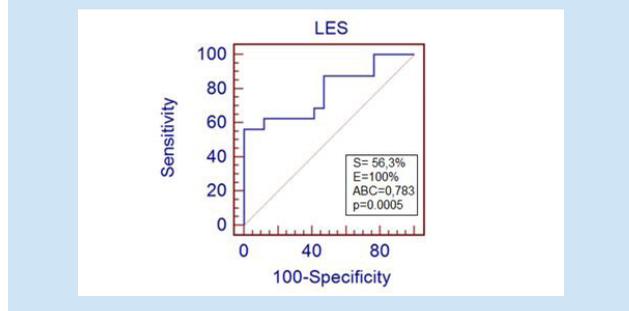
Por otra parte, se realizó la determinación de la concentración de IFN tipo I, tanto en el grupo de pacientes lúpicos como en el grupo control. Tal como se observa en la Figura 2, en el grupo LES se observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de IFN tipo I con respecto al Grupo Control ( $65,08 \pm 40,44$  UI/ml vs  $30,31 \pm 8,47$  UI/ml;  $p = 0,0023$ ).

Para realizar la comparación estadística, el punto de corte de IFN tipo I utilizado fue de 48,83 UI/ml, obtenido mediante una curva ROC:  $S = 56,3\%$   $E = 100\%$ , área bajo la curva (ABC) = 0,783 (IC95%: 0,605-0,907) ( $p = 0,0005$ ) (Figura 3).

Figura 2. Concentración de IFN tipo I en grupo Control vs. LES



**Figura 3. Curva ROC para determinar punto de corte de IFN tipo I (UI/ml)**



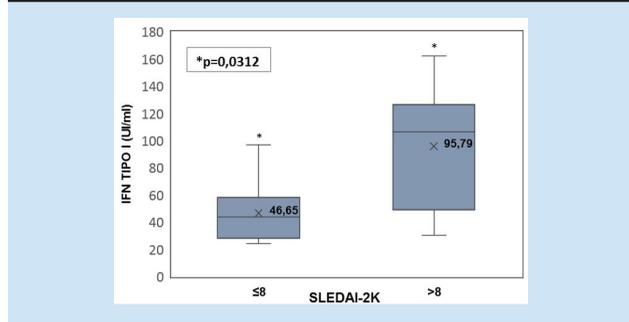
Dentro del grupo LES, el 56,25% de los pacientes presentaron valores superiores al punto de corte obtenido (IFN tipo I positivo), presentando una asociación estadísticamente significativa con la presencia de acs anti DNAdc ( $p=0,0056$ ), con un OR: 13,33.

En relación a los niveles de complemento, los pacientes con hipocomplementemia presentaron un aumento estadísticamente significativo en los niveles séricos de IFN tipo I con relación a los pacientes con valores de complemento normal ( $43,93 \pm 14,80$  UI/ml vs  $92,27 \pm 47,56$  UI/ml;  $p=0,0358$ ).

En el caso de los acs anti ENA, no se encontró diferencia ni asociación con los niveles séricos de IFN tipo I.

Evaluando el índice actividad, observamos niveles aumentados de IFN tipo I en pacientes con SLEDAI-2K mayor a 8 comparado con aquellos pacientes con valores de dicho índice menores ( $46,65 \pm 22,50$  UI/ml vs  $95,79 \pm 46,71$  UI/ml;  $p$  valor=  $0,0312$ ) (Figura 4). No ocurrió lo mismo con el índice de daño SLICC, donde no se encontró diferencia ni asociación con los niveles del IFN tipo I.

**Figura 4. Concentración de IFN tipo I según niveles de SLEDAI-2K**



## Discusión

Son muchas las patologías que pueden afectar la región periocul. La heterogeneidad de los pacientes con LES ha presentado desafíos importantes tanto para el personal de salud como para los investigadores a la hora de determinar la activación de la enfermedad y decidir el agente terapéutico indicado para cada paciente.

Aunque no existe en la literatura un consenso sobre cuál es el mejor marcador para medir la actividad del LES, el SLEDAI ha sido utilizado en la práctica clínica para obtener una evaluación precisa

de la activación, clínicamente significativa, del sistema inmune. Los títulos de acs anti-DNAdc y los niveles de complemento, que forman parte de los criterios de SLEDAI, han sido rutinariamente usados para evaluar la actividad de la enfermedad desde hace ya varios años. No obstante, estos marcadores no siempre se correlacionan con reacciones, especialmente cuando se trata de manifestaciones no renales. Es por eso que en la actualidad se están estudiando varias citoquinas involucradas en la patogenia del lupus y que podrían ser una herramienta útil para evaluar la actividad clínica de esta patología<sup>18</sup>.

Si bien el IFN tipo I es conocido por mediar las manifestaciones clínicas en LES y estar asociado al desarrollo de la enfermedad, la determinación del IFN aún no se utiliza en la práctica clínica. Estudios actuales, observaron una correlación positiva entre niveles de IFN tipo I y algunos biomarcadores de activación células B, como los acs anti-DNAdc. Sin embargo, los resultados reportados han sido muy variados e inconsistentes y algunos estudios fallaron en demostrar alguna asociación<sup>4,19,20</sup>.

En esta serie se encontró una relación entre los niveles de IFN tipo I, la hipocomplementemia y los títulos de acs anti DNAdc, pero no con los acs anti ENA. Teniendo en cuenta que los acs anti DNAdc son utilizados en la práctica clínica para evaluar actividad de la enfermedad mientras que los acs anti ENA no, el aumento de IFN tipo I asociados a la presencia de acs anti DNAdc podrían ser expresión de actividad de la misma.

Si bien se observó que los pacientes con índice SLEDAI-2K mayor a 8, presentaron mayores niveles de IFN, el tamaño muestral de la población estudiada fue pequeño e insuficiente para poder encontrar una relación definitiva.

Mathian et al. proponen que la determinación directa de IFN $\alpha$  sería un ensayo fácil de estandarizar, útil para el monitoreo clínico de la actividad del LES y la elección del candidato indicado para recibir tratamiento con anti-IFN $\alpha$ 17. Las principales estrategias terapéuticas dirigidas a la vía del IFN tipo I son anticuerpos monoclonales que bloquean directamente al IFN $\alpha$  o a su receptor, IFNAR22. Los resultados de estos ensayos han sido prometedores, con reducción de la clínica y supresión del IFN signature<sup>23-29</sup>. Sin embargo, si bien múltiples ensayos clínicos han incorporado agentes biológicos en los regímenes terapéuticos para pacientes con LES, continúa habiendo casos en los que se obtienen respuestas deficientes. Esto puede deberse a la heterogeneidad de los mecanismos patogénicos inherentes al LES, por lo que se sugiere que las terapias específicas serán más efectivas en subgrupos de pacientes con evidencia de alteraciones en dichas vías específicas. De esto surge la búsqueda de la medicina personalizada, que intenta individualizar el tratamiento en busca de mayor eficacia<sup>30</sup>.

## Conclusión

En conclusión, estos resultados preliminares sugieren la importancia que podría tener la determinación de IFN tipo I sérico como parte del monitoreo de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES, siendo necesario realizar estudios prospectivos longitudinales para evaluar su utilidad en la selección de pacientes candidatos al tratamiento personalizado con anti-IFN $\alpha$ .

Fecha de trabajo recibido: 02/01/2021

Fecha de trabajo aceptado: 02/02/2021

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primer*. 2016; 2(1):16039.
2. Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene Rev*. 2018; 668:59-72.
3. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2016; 56(suppl\_1):i67-i77.
4. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31(3):415-28.
5. Mary K. Crow. Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus. *J Immunol*. 2014;192(12):5459-5468.
6. Hagberg N, Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus - A Disease with A Dysregulated Type I Interferon System. *Scand J Immunol*. 2015; 82(3):199-207.
7. Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018; 17 (1):44-52.
8. Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(1):40-9.
9. Rönnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(4 Suppl 98):21-4.
10. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12 (12):716-30.
11. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology*. 2017; kew431.
12. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network Analysis of Associations between Serum Interferon Alpha Activity, Autoantibodies, and Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(4):44-53.
13. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med*. 2016; 94:1103-1110.
14. Wampler Muskardin, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(4):214-228.
15. American College of Rheumatology [Internet]. 1997. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/1997%20Update%20of%201982%20Revised.pdf>
16. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29(2):288-91
17. Sociedad Española de Reumatología [Internet]. 2016. Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO\\_SLICC.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO_SLICC.pdf)
18. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Kafaksom T, Polpanumas C, Petpisit V, et al. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthritis Research & Therapy*. 2019; 21:287.
19. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, Ferguson C, Unnikhan T, Su J, 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):1440e6.
20. Weckerle C, Franek S, Kelly J, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network Analysis of Associations between Serum Interferon Alpha Activity, Autoantibodies, and Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(4): 1044-1053.
21. Mathian A, Mouries-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Barnabei L, Salah EB, et al. Monitoring Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus With Single-Molecule Array Digital Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Quantification of Serum Interferon- . *Arthritis & Rheumatol*. 2019; 71(5):756-765.
22. Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. *Clin Immunol*. 2013; 148(3):303-12.
23. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, Amoura Z, et al. Targeting Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2015; 75(8):835-46.
24. Oon S, Wilson NJ, Wicks I. Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. *Clin Transl Immunol*. 2016; 5(5):e79.
25. Samotij D and Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *BioMed Res Int*. 2019; 1-17.
26. Onuora S. Positive results for anifrolumab in phase III SLE trial. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(3):125.
27. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020; 382(3):211-21.
28. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018; 5(1):e000261.
29. Anderson E, Furie R. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus: current knowledge and future considerations. *Rev Immunotherapy*. 2020; 12(5):275-286.
30. Davis LS, Reimold AM. Research and therapeutics—traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56 (suppl\_1):i100-13.