U.PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 2016/2017

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Abordagens Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico com Interferão Alfa como Alvo Farmacológico

Porto, 2017

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 2016/2017

Artigo de Revisão Bibliográfica

Abordagens Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistémico com Interferão Alfa como Alvo Farmacológico

Raquel de Castro Martins Borges

raquelbcarrazeda@yahoo.es

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

Orientador: Dr.ª Lúcia Raquel Moreira Faria

rakfaria@gmail.com

Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Universitário do Porto,

Hospital de Santo António, Porto, Portugal

Resumo

Introdução

Apresenta-se um artigo de revisão bibliográfica cujo tema incide na abordagem terapêutica do Lúpus Eritematoso Sistémico, em particular, nas potencialidades do interferão alfa como alvo terapêutico, com vista à melhoria da qualidade de vida e prevenção de surtos da doença. Resume-se ainda a fisiopatologia da doença, centrada na via do interferão alfa.

Objectivos

Conhecer os processos através dos quais se desenvolve a doença e que factores influenciam a sua actividade.

Compreender a fisiopatologia centrada na via do interferão alfa e de que forma esta via pode ser bloqueada.

Ponderar o perfil de segurança e tolerabilidade, bem como a eficácia dos fármacos actualmente em estudo que bloqueiam a via do interferão alfa.

Metodologia

Na elaboração da presente revisão foram pesquisadas as bases de dados PUBMED, ScienceDirect e Scielo. Foram para tal utilizadas as seguintes palavras-chave: “Systemic Lupus Erythematosus”, "Pathogenesis" “type I interferon”, “alpha interferon”, “treatment”, “innate immunity”, IFN pathway”, “phase I trial”, "phase II trial", "phase III trial".

Resultados

Distintas estratégias terapêuticas visam os mecanismos de indução do interferão alfa, o bloqueio directo desta molécula ou o seu receptor. Os anticorpos monoclonais rontalizumab e sifalimumab, têm evidenciado resultados positivos, ainda que modestos, em ensaios de fase I e fase II. O anifrolumab, veio a demonstrar resultados muito promissores nos ensaios de fase I e fase II. Verificaram-se para o IFNα *Kinoid* resultados positivos em ensaios de fase I e II. Moduladores da via de sinalização do IFNα *downstream* encontram-se também em desenvolvimento precoce.

Conclusão

Aguarda-se a publicação dos resultados dos estudos de fase III. Resultados positivos nos ensaios de fase I e II prometem complementar ou suplantar as medidas terapêuticas actualmente em uso.

Abstract

Introduction

The present review aims to clarify how alpha interferon can represent a potencial therapeutical target for Sistemic Lupus Erythematosus (SLE), considering the reduction of flares as an objective, as well as the achievement of better life quality for the patients. The pathophysiology of the disease is also reviewed.

Objectives

To know the processes through wich the disease develops and which factors influence its activity.

To understand the pathophysiology of the disease, taking into account the interferon alpha pathway and how it can be pharmacologically blocked.

To consider the safety and tolerability profile of drugs that block the interferon alpha pathway, as well as its efficacy.

Methods

The present review has considered the databases PUBMED, ScienceDirect and Scielo. The following keywords were used in the research: “Systemic Lupus Erythematosus”, "Pathogenesis" “type I interferon”, “alpha interferon”, “treatment”, “innate immunity”, “IFN pathway”, “phase I trial”, "phase II trial", "phase III trial".

Results

Diverse therapeutical approaches aim either the direct blockade of interferon alpha or its receptor. The monoclonal antibodies rontalizumab and sifalimumab have demonstrated positive results, although humble, on phase I and II clinical trials. Anifrolumab had promising results on phase I and II clinical trials, as well as IFNα Kinoid. Downstream signaling modulators of IFNα pathway are also being developed.

Conclusions

The publication of results from phase III clinical trials is awaited. The promising results from previous studies raise the possibility of new drugs that supersede the ones currently in use.

"It will ... be easy to effect a cure if substances have been discovered which have a specific affinity for these [targets]... and act on these alone... while they possess no affinity for the normal constituents of the body. Such substances would then be . . . ***magic bullets****."*

Paul Ehrlich

Lista de Abreviaturas

ACR	American College of Rheumatology
AINE	Anti-Inflamatório não Esteróide
ANA	Anticorpo Anti-Nuclear
anti-dsDNA	anti- *double stranded* DNA
anti-Sm	anti-Smith
APC	*Antigen Presenting Cell*
BAFF	*B-Cell Activating Factor*
BILAG	*British Isles Lupus Assessment Group*
BLyS	*B-Lymphocyte Stimulator*
CCL2	*(C-C)motif Ligand 2*
CD	*Cluster of Differentiation*
CLASI	*Cutaneous LE Area and Severity Index*
CXCL10	*C-X-C motif chemokine 10*
DC	Célula Dendrítica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FDA	*Food and Drug Administration*
FDC	*Follicular Dendritic Cell*
FcγRIIIa	*Fc gamma Receptor IIa*
GC	Gluco-Corticóide
GRIP1	*Glutamate Receptor Interacting Protein 1*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
IFN	Interferão
IFNAR	*Interferon Alpha Receptor*
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IRAK	*Interleukin-1 Receptor-Associated kinase*
IRF	*Interferon Regulatory Factor*
IRG	*Interferon Regulatory Gene*
ISM	*Interferon Signature Metric*
ISRE	*Interferon-Sensitive Response-Element*
IV	Intra-Venoso
JAK	*Janus Kinase*
KLH	*Keyhole limpet haemocyanin,*
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
mAb	Anticorpo monoclonal
MHC	Complexo Major de Histocompatibilidade

MyD88	*Myeloid differentiation primary response gene 88*
NFκB	Factor Nuclear kappa B
NK	*Natural Killer*
NET	*Neutrophil Extracellular Trap*
NIPC	*Natural Interferon Producing Cell*
ODN	Oligodeoxinucleótidos
pDC	Célula Dendrítica plasmacitóide
PCR	Reacção em Cadeia da Polimerase
RDBPC	Randomized Double-Blind Placebo Controlled
RNA	Ácido ribonucleico
SC	Subcutâneo
SELENA	*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*
SLEDAI	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SRI	*SLE Responder Index*
STAT	*Signal Transducer and Activator of Transcription*
TLR	*Toll-like Receptor*
UV	Ultra-Violeta

Índice

Introdução....9
Sintomatologia e Diagnóstico....10
Monitorização....11
Etiologia....11
Patogénese....13
O Papel do Interferão....15
Implicações no Tratamento....19
Conclusão....24
Referências....26
Agradecimentos....33

Introdução

Desde o século XIX, em que foi descrito como uma doença sistémica por Moritz Kaposi, que o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) tem suscitado o interesse e curiosidade de médicos, estudiosos e investigadores, e até hoje não há total esclarecimento no que toca à sua etiologia, patogénese e tratamento. O seu espectro de apresentação clínica alargado e sintomatologia extraordinariamente heterogénea sugerem que o LES se trata, não de uma única doença mas de uma síndrome. O seu carácter auto-imune e multi-sistémico é consensual e a sua etiologia parece resultar, não necessariamente de uma causa única e inequivocamente identificável, mas da interacção complexa entre uma multitude de factores genéticos, epigenéticos, hormonais e ambientais, que variam (no seu conjunto e qualidade) de indivíduo para indivíduo.[1] Durante muitos anos, todo o tratamento para controlar as manifestações do LES foi imunossupressor. À semelhança do que foi acontecendo noutras áreas da Medicina (Oncologia) e da Imunologia (artrite reumatóide, Alergologia) nas últimas duas décadas, o conhecimento foi crescendo relativamente à fisiopatologia das doenças, o que levou à investigação com surgimento de novos fármacos que inibem ou mimetizam pontos específicos do sistema imunitário, com potencial imunossupressor menos amplo e outros com carácter imunomodulador.[1-3]

Sabe-se que no LES ocorre uma quebra irreversível da tolerância imunológica para com antigénios nucleares endógenos, o que leva ao desencadear da resposta auto-imune, com produção de auto-anticorpos e consequente lesão repetida de órgãos e tecidos. Considera-se actualmente que esta resposta auto-imune é maioritariamente accionada pela produção local desregulada de interferão α (IFNα), uma citocina pró-inflamatória com potentes propriedades antivíricas, antiproliferativas e imunomoduladoras.[4, 5] Em conjunto com outros factores, o IFNα dá início a uma resposta inflamatória contra o próprio. Uma vez iniciada, esta é amplificada e sustentada por diversos complexos imunes em diversos tecidos, contribuindo para a sintomatologia do LES.[6, 7]

Com uma incidência estimada de 1 a 25 em cada 100 000 pessoas por ano no continente americano e Europa[8-10], a incidência de LES quase triplicou nos últimos 40 anos[11], sobretudo devido ao melhor diagnóstico da doença, afectando nove vezes mais o sexo feminino do que o masculino.[1] A morbilidade do LES é considerável e a doença pode ser fatal, se não for tratada. O tratamento actual convencional, maioritariamente sintomático, consiste principalmente em anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), glucocorticóides (GCs) e imunossupressores, bem como hidroxicloroquina e anti-maláricos, sendo que os efeitos secundários e indesejados da toma prolongada destes fármacos são inúmeros. Deste modo, as complicações mais tardias do LES relacionam-se maioritariamente com o tratamento, e não

com a doença - nomeadamente; infecções, aterosclerose, doenças malignas, osteoporose e necrose avascular, entre outras.[2, 3] De forma a melhorar o prognóstico dos doentes com LES, são necessárias novas abordagens terapêuticas e novos alvos farmacológicos, dos quais se salienta o IFNα como um alvo promissor. Tendo em conta a abundante evidência que suporta um papel significativo, se não mesmo central do IFNα na patogénese do LES (e potencialmente na de outras doenças auto-imunes), a via do IFNα emergiu como um importante foco de investigação farmacológica. Estratégias terapêuticas diversas que visam os mecanismos de indução do IFNα, o bloqueio directo desta molécula bem como o seu receptor, ou ainda moduladores da sua via de sinalização *downstream* encontram-se actualmente em desenvolvimento; a ser avaliada está a sua capacidade de redução da actividade da doença, redução da dose administrada necessária de esteróides ou a sua capacidade de prevenção de futuros surtos.[2, 7]

Sintomatologia e Diagnóstico

A chamada fase pré-clínica, assinalada pela presença de auto-anticorpos, que podem ou não ser comuns a outras doenças auto-imunes sistémicas, ocorre ainda antes do aparecimento de sintomatologia. Pela influência de factores genéticos e ambientais, uma imunidade dita normal progride para auto-imunidade benigna, que pode mais tarde progredir para auto-imunidade patogénica. Os sintomas de doença clinicamente evidente surgem pouco depois.[12] Ao longo do tempo, o LES progride com períodos de surtos (exacerbação dos sintomas), intercalados com períodos de remissão, culminando no estabelecer de doença com lesão multi-sistémica.[1]

Os sintomas podem ser leves, moderados ou graves e abranger desde manifestações constitucionais a musculoesqueléticas, dermatológicas, renais, pulmonares, cardíacas, neuropsiquiátricas, gastrointestinais e/ou hematológicas.[1, 13] Eritema, fotosensibilidade, artrite e astenia são achados característicos da maioria dos doentes. Manifestações da doença clinicamente mais graves e potencialmente fatais incluem a nefrite lúpica (caracterizada tipicamente por glomerulonefrite, doença inflamatória intersticial renal e danos tubulares), lesões neurológicas variadas (desde disfunção cognitiva a convulsões) e aterosclerose prematura (conferindo risco aumentado de enfarte do miocárdio).[1] Apesar da abundância de possíveis sintomas, actualmente não existem critérios diagnósticos para o LES, que permanece um diagnóstico clínico de exclusão. Requer-se para tal a integração cuidadosa dos sintomas e sinais objectivos do doente, bem como dos resultados de exames diagnósticos laboratoriais. Apesar de não serem critérios de diagnóstico, muitas vezes os critérios de classificação podem ajudar a essa integração cuidadosa. Os critérios de classificação Systemic Lupus International

Collaborating Clinics (SLICC) / American College of Rheumatology (ACR) incluem critérios clínicos e critérios laboratoriais e a presença de 4 dos 11 critérios oferece uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 95% para o LES.[14]

Monitorização

Dado ser uma doença que caracteristicamente evolui com surto-remissão, são necessárias ferramentas para monitorização da actividade de doença. Os índices de actividade mais utilizados mundialmente são o *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - SLE Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) e o *British Isles Lupus Disease Activity Group* 2004 (BILAG).[15, 16] O SELENA-SLEDAI consiste numa lista de 24 itens, 16 dos quais clínicos (como convulsões, artrite ou eritema) e 8 critérios laboratoriais. Estes itens são considerados em conjunto e pontuados se as manifestações referidas estiverem presentes nos 10 dias prévios. O envolvimento de cada órgão é ponderado; por exemplo, manifestações renais são multiplicadas por quatro, manifestações neurológicas são multiplicadas por oito, até obter um *score* final que varia entre 0 e 105, sendo que é raro um *score* superior a 20. Uma classificação ≥ 6 corresponde a surto e pode requerer mudança terapêutica.[16] O BILAG é constituído por 86 questões específicas para cada órgão, sendo atribuída pontuação de 1 (melhorou), 2 (igual), 3 (piorou) ou 4 (*de novo*), de acordo com a percepção de sinais, sintomas e com alterações nos dados laboratoriais no mês prévio. Em cada órgão ou sistema, múltiplas manifestações e testes laboratoriais são combinados numa pontuação única para um dado órgão. A classificação final varia de A a E, em que A equivale a doença muito activa.[15] Para o LE cutâneo pode ser utilizado o índice *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI).[17] Para melhor avaliar a resposta terapêutica nos ensaios clínicos das novas terapêuticas dirigidas ao LES, foi criado um índice composto de resposta: o chamado *SLE Responder Index* (SRI).[18]

Etiologia

A base patológica para o LES parece ser inflamação e alteração vascular (incluindo vasculopatia oclusiva e em banda, vasculite e deposição de complexos imunes). Caracteristicamente, no LES há acumulação de complexos auto-antigénio - auto-anticorpo nos tecidos, como por exemplo nos glomérulos renais ou na junção derme - epiderme (em variantes de LES cutâneo).[19] O rim é o órgão no qual a patologia se encontra melhor caracterizada. Noutros órgãos, os achados patológicos podem ser mínimos, ocorrendo habitualmente inflamação não específica e/ou anomalias vasculares[13] A heterogeneidade das manifestações

clínicas e o curso pouco previsível da doença caracterizado por surtos e remissões são muito presumivelmente um reflexo da diversidade de processos na origem da patologia, com uma via comum final que leva à perda de tolerância aos auto-antigénios em diferentes fases da cascata de inflamação e imunidade. [19] Estas anomalias envolvem a perda de tolerância imunitária, carga antigénica aumentada, excesso de resposta das células T, insuficiente supressão das células B e sua consequente hiperactividade, alteração da resposta Th1 para Th2 e produção de auto-anticorpos patogénicos.[13]

Como referido anteriormente, o distúrbio imunológico principal em doentes com LES é a produção de auto-anticorpos. Estes são dirigidos a diversas moléculas do próprio (que se encontram no núcleo, citoplasma e membrana celular), bem como moléculas solúveis como IgG e factores de coagulação. Anticorpos anti-nucleares (ANAs) são os mais característicos e presentes em cerca de 95% dos doentes. Os anticorpos anti -DNA de cadeia dupla (ds-DNA) e anticorpos anti-Smith (anti-Sm) são específicos dos doentes com LES, sendo que a sua presença como biomarcadores é um dos critérios de classificação SLICC/ ACR para LES.[14] Os títulos de anticorpos anti-dsDNA variam frequentemente com a actividade da doença, no entanto, os títulos de anticorpos anti-Sm mantêm-se, por norma, constantes.[20] Os anticorpos anti ds-DNA estão associados a glomerulonefrite lúpica, pois podem ser isolados a partir do filtrado glomerular de doentes com nefrite lúpica activa, além de que podem induzir nefrite em ratinhos.[21] No entanto, esta correlação não é absoluta: alguns doentes com nefrite lúpica são negativos para este tipo de anticorpos, assim como alguns doentes com altos títulos destes podem não ter envolvimento renal.[13] Os anticorpos anti-dsDNA mostram deposição preferencial nos tecido renal, sugerindo que complexos imunes DNA-antiDNA sejam os principais mediadores de inflamação local e activação do sistema do complemento.[22] Embora exista associação bem documentada entre certas características clínicas do LES e outros auto-anticorpos específicos, como por exemplo, anticorpos anti-proteína P ribossómica e psicose, ou anticorpos anti-Ro e lúpus subagudo cutâneo, a patogenicidade destes anticorpos não se encontra ainda adequadamente estudada. A patogénese de outras manifestações que não glomerulonefrite não é actualmente tão bem compreendida, embora mecanismos prováveis de dano tecidular sejam a deposição de complexos imunes e activação do complemento.[13]

A presença de sintomatologia de LES é usualmente precedida em vários anos por alterações progressivas e complexas da imunidade. Anticorpos anti-nucleares, anti-Ro, anti-La, e anti-fosfolípido surgem no soro, em média, 3.4 anos previamente ao diagnóstico, logo seguidos por anticorpos anti-dsDNA (2 anos previamente ao diagnóstico, em média). Posteriormente, anticorpos anti-Sm e anti-ribonucleoproteinas nucleares surgem aproximadamente 1 ano previamente ao diagnóstico. O aparecimento destes frequentemente coincide com os primeiros sintomas clínicos. A quantidade de tipos diferentes de auto-anticorpos aumenta continuamente até ao diagnóstico e início de intervenção terapêutica, após

o qual tende a permanecer estável.[12] Este conceito de auto-imunidade em crescendo que culmina em doença clinicamente evidente é suportado também por dados que mostram concentrações progressivamente aumentadas de auto-anticorpos e concentrações máximas imediatamente antes do diagnóstico.[23] Não foi, ainda assim, comprovado que a maioria destes auto-anticorpos possua um papel patogénico, se correlacione com a actividade da doença ou que a sua quantidade decresça após tratamento imunossupressor.[19] Além do mais, pode haver manifestações clínicas de LES com biomarcadores como ANAs e anticorpos anti-fosfolípido não detectados no sangue do doente, como pode haver positividade destes anticorpos em indivíduos que nunca vêm a desenvolver a doença.[24] Reconhece-se actualmente que os complexos de auto-anticorpos podem desempenhar um papel amplificador na activação do sistema imunitário, muito provavelmente por estimulação de vias da imunidade inata.[25]

Patogénese

O LES é muitas vezes considerado como protótipo da doença auto-imune sistémica, uma vez que virtualmente todos os componentes do sistema imunitário contribuem para a patologia. A fisiopatologia do LES compreende uma multitude de tipos celulares e moléculas, participantes activos nos mecanismos de apoptose e imunidade inata e adquirida. É característica do LES a resposta imune dirigida a antigénios endógenos nucleares, libertados por células apoptóticas e posteriormente apresentados por células dendríticas a linfócitos T, conduzindo à activação destes últimos. Por sua vez, os linfócitos T (*helper*, ou CD4+), já activados, levam à produção de auto-anticorpos por linfócitos B, através da secreção de citocinas (como as interleucinas 10 e 23 - IL10; IL23) e apresentação de moléculas de superfície (como CD40L e CTLA-4).[13]

São libertados auto-antigénios quando ocorre morte celular, quer seja por apoptose, necrose ou NETose (morte celular de neutrófilos por libertação de *neutrophil extracellular traps*).[26, 27] Em condições fisiológicas normais, não é facilmente isolado material necrótico ou apoptótico nos tecidos, dada a sua remoção rápida por um eficiente sistema de *scavenger*. A necrose ocorre de forma inesperada com interrupção violenta da integridade e das funções celulares por factores externos, nomeadamente agentes infecciosos, isquemia ou trauma mecânico, favorecendo assim a resposta inflamatória e consequente dano tecidular. Já a apoptose, ou morte celular programada, pode ocorrer em condições tanto fisiológicas como patológicas, consistindo num processo activo e organizado de degradação do material celular.[26, 28] A membrana celular permanece íntegra até estadios avançados do processo, o que propicia a sua remoção, ou *clearance*. Esta é regulada por um sistema altamente

redundante de receptores e ligandos, presentes tanto nas células fagocíticas como nas células em morte celular programada: as células em apoptose expõem moléculas de superfície que sinalizam a sua morte, moléculas estas que são de seguida detectadas por fagócitos. A vasta redundância de receptores e ligandos aponta a extrema importância de uma *clearance* eficiente destas células. Deste modo, as alterações celulares apresentadas no caso de apoptose revelam-se fulcrais para o seu reconhecimento e posterior eliminação. Se, no entanto, este sistema de *clearance* falhar, as células em apoptose perdem a integridade de membrana, transformando-se o processo em necrose secundária e libertando grandes quantidades de material nuclear e citoplasmático alterado.[28] Neste caso, é possível a inflamação e indução de respostas imunes contra antigénios nucleares. Alguns doentes parecem apresentar uma capacidade reduzida de *clearance* de material apoptótico dos tecidos, causando a quebra de mecanismos (centrais e periféricos) de tolerância de auto-antigénios. As células apoptóticas acumulam-se assim nos tecidos linfáticos, entrando em necrose secundária e permanecendo acessíveis a células dendríticas tecidulares que, deste modo, produzem citocinas inflamatórias e apresentam os referidos auto-antigénios a linfócitos T CD4+ auto-reactivos. Ainda nos tecidos linfáticos, o material proveniente de necrose secundária, possivelmente opsonizado por complemento, liga-se a células dendríticas foliculares (FDCs) que podem, portanto, servir como repositórios de auto-antigénios, observação que se encontra de acordo com a sua actividade fagocítica extremamente baixa. Em conformidade, o material nuclear disponível na sua superfície torna-se também facilmente acessível a linfócitos B auto-reactivos, conduzindo à produção de auto-anticorpos após co-activação por linfócitos T *helper*.[26]

Além da apoptose, outras formas de morte celular podem contribuir para tornar auto-antigénios acessíveis a anticorpos e células da imunidade inata. A exposição de queratinócitos a luz ultra-violeta (UV) ou infecções víricas são disso exemplos. Constituindo um caso especial, num processo único de morte celular conhecido por NETose, os neutrófilos libertam DNA e histonas formando a denominada *neutrophil extracellular trap* (NET). Este processo é destinado a imobilizar e aniquilar bactérias e fungos, processo cuja característica fundamental é a extrusão para o espaço extra-celular de cromatina e proteínas provenientes dos respectivos grânulos.[29, 30] Digno de nota, estão descritos doentes com LES incapazes de degradar NETs, defeito associado à nefrite lúpica.[31] A persistência de NETs não removidas estimula células dendríticas plasmacitóides (pDCs) a produzir IFNα.[32, 33]

É também característico da resposta auto-imune no LES o alargamento do repertório antigénico (*epitope spreading*), existindo evidência de que este é um processo dependente de linfócitos T CD4+, por perda de tolerância destes a antigénios endógenos.[34] Como referido, linfócitos B auto-reactivos requerem, na maior parte dos casos, activação por linfócitos T *helper* (também auto-reactivos),[35] existindo, no entanto, evidência de mecanismos alternativos de estimulação de linfócitos B dependentes de sinalização por *Toll-like Receptors* (TLR). Estes

mecanismos de imunidade inata são, porquanto, independentes da activação por linfócitos T. Foi a investigação do papel da imunidade adquirida na patogénese do LES que levou à aprovação pela *U.S. Food and Drug Administration* do belimumab, um anticorpo monoclonal que inibe a citocina BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*), bem como de agentes que causam a depleção de linfócitos B por ligação à molécula CD20 (rituximab) ou que inibem a activação de linfócitos T por bloqueio da molécula de CD28 (abatacept).[36-38] Apesar destas importantes conquistas, a eficácia clínica destes agentes não é mais que parcial, reconhecendo-se que a produção de auto-anticorpos é insuficiente para o desenvolver de LES clinicamente evidente.[7]

O Papel do Interferão

A já referida libertação de ácidos nucleicos endógenos estimula a produção de interferão alfa (IFNα), uma citocina pluripotente produzida maioritariamente por células dendríticas do tipo plasmacitóide (pDC), anteriormente chamadas de *Natural Interferon Producing Cells* (NIPCs), via mecanismos tanto dependentes como independentes de TLRs. O IFNα tem efeitos pronunciados em vários tipos celulares e tecidos, designadamente, em células dendríticas, linfócitos B e T, células endoteliais, neuronais e renais. A libertação de IFNα promove ainda a activação de outras células apresentadoras de antigénios (APCs).

A família de citocinas do interferão (IFN) foi descoberta pela sua particular capacidade de interferir com a replicação vírica,[39] embora a potência antivírica de cada IFN individualmente varie de forma considerável. Os interferões são classificados em três categorias, de acordo com a sua estrutura e função, bem como de acordo com os diferentes receptores com os quais interagem.[40] No ser humano, o interferão do tipo I inclui o IFNα (que compreende 13 subespécies), IFNβ, IFNε (presente na placenta), IFNκ (presente em queratinócitos) e ainda o IFNω.[41, 42] O IFNγ é o único membro do grupo de IFN tipo II, com fracas propriedades antivíricas mas potentes funções imunomoduladoras. O IFN tipo III, que inclui IFNλ-1 (IL-29), IFNλ-2 (IL-28A) e IFNλ-3 (IL-28B), exerce funções antivíricas.[43] Mais concretamente, o IFN tipo I possui efeitos bem estabelecidos de supressão da replicação vírica (incluindo HIV), indução de mecanismos inflamatórios, assim como promoção da maturação e diferenciação de APCs (como células dendríticas e macrófagos).[44-47] Possui assim, não só efeitos antivíricos e antiproliferativos, como efeitos imunomoduladores.[48-50] As proteínas constituintes da família IFN tipo I interagem com o receptor IFNAR e activam o transdutor de sinal e activador de transcrição (STAT) 4, podendo ainda suster a expressão de IL-12R.[48, 51]

Na última década, o papel da família do IFN tipo I foi sendo documentado como central na patogénese do LES, promovendo circuitos de *feedback* que progressivamente quebram a tolerância imunológica periférica.[19] Foi também descrita associação genética de vias de

transcrição e sinalização do IFN-I ao LES (por exemplo, IRF5, STAT4, TNFAIP3 ou TREX1).[52-56] Várias observações levaram à identificação do IFNα como seu mediador central, tendo sido descritas quantidades elevadas deste último no soro de doentes com LES,[57] mais notavelmente durante surtos da doença.[19] Mais, o IFNα tem sido usado com diferentes graus de sucesso no tratamento de doenças víricas, auto-imunes e malignas como hepatite B[58] e C,[59] doença de Behçet,[60] crioglobulinemia,[61] mieloma múltiplo,[62] entre outras,[63] e algumas séries de casos descrevem a indução de síndromes semelhantes ao LES após tratamento com IFNα de melanoma ou hepatite C.[64] A administração de IFNα está associada a uma constelação de efeitos secundários, desde constitucionais, mielossupressores, gastrointestinais, neurológicos e psiquiátricos. Virtualmente, todos os doentes experienciam efeitos secundários ao receber tratamento com IFNα,[65] sendo a maioria reversíveis com o cessar da terapia.[63] Há descrição de casos em que o tratamento com IFNα induziu a produção *de novo* de ANAs, bem como aumentou significativamente a sua titulação nos casos em que os doentes já possuiam ANAs previamente ao tratamento.[66, 67] Outros estudos relatam o aumento da titulação de anticorpos anti-dsDNA após tratamento com IFNα.[68] A incidência de LES clínico em doentes a receber terapia com IFNα foi estabelecida entre 0.1 e 2.2%,[66, 67, 69, 70] números significativamente mais elevados do que a incidência de LES na população em geral de 1 a 25 em cada 100 000 por ano,[8-10] suportando a hipótese de que o IFNα desempenha um papel fulcral na patogénese da doença.

Foi descrita na década de 90 a capacidade de complexos imunes (contendo DNA e auto-anticorpos) de induzir a produção de IFNα no soro de doentes com LES.[71-74] Um novo tipo de célula, mais tarde identificado como pDC seria a "fábrica" de IFNα,[75] sendo as células pDC imaturas a principal fonte de IFN-I, após ligação a TLR7 ou TLR9 endossómicos. Vários tipos celulares podem produzir IFNα em pequenas quantidades, em resposta a infecções víricas.[75] As pDCs, no entanto, são únicas na sua capacidade de produção de quantidades de IFNα capazes de gerar efeitos sistémicos.[76] Uma única pDC, por exemplo, pode sintetizar até um bilião de moléculas de IFNα em apenas 12 horas (ou 3 a 10 pg por célula), ou seja, 200 a 1000 vezes mais do que a quantidade produzida por qualquer outro tipo celular.[43, 75] Esta capacidade pode ser em parte explicada pela produção constitutiva de TLR7, TLR9 e IRF7 (*interferon regulatory factor* 7),[77-81] uma vez que uma das características distintivas destas células é a dependência destes factores para produção de IFNα.[82] Após a maturação das pDCs, a secreção de IFNα é desactivada e a célula adquire uma morfologia tipicamente dendrítica, assumindo a função de APC.[43, 83] As pDCs constituem menos de 1% das células linfáticas circulantes.[43, 76] Nos doente com LES a sua frequência no sangue periférico decresce até 100 vezes menos,[75, 84, 85] devido ao êxodo aumentado para tecidos inflamados como o rim e pele, para onde são recrutadas em resposta ao dano tecidular.[84, 86, 87] Receptores na superfície destas células, como o FcγRIIa (Fcγ receptor IIa, também reconhecido por CD32),

facilitam a endocitose de complexos de imunoglobulinas e ácidos nucleicos (endógenos ou exógenos), activando os TLRs 7 e 9. Adicionalmente, estes complexos facilitam a ligação da proteína MyD88 (*myeloid differentiation factor* 88) que, por sua vez, se associa ao complexo molecular constituído pelas moléculas TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor associated factor* 6) e IRAK1 (*interleukin receptor associated kinase* 1). Esta cascata de eventos culmina na fosforilação do IRF7, já produzido em grandes quantidades constitutivamente. Este último é translocado para o núcleo celular, induzindo agora a transcrição rápida de IFNα.[88] A localização endossómica dos TLRs 7 e 9, a sua incapacidade de reconhecimento de sequências de DNA e RNA endógenas e a rápida degradação extracelular de ácidos nucleicos por DNAses e RNAses, todos constituem barreiras fisiológicas que protegem da activação "acidental" destes receptores por ácidos nucleicos do próprio; muito embora exista actualmente evidência experimental de que, no LES, todos estes mecanismos podem ser evadidos.[89-93] Em suma, no LES, a perda de tolerância antigénica e os resultantes auto-anticorpos em circulação levam à formação de complexos imunes, estes, com antigénios contendo moléculas de DNA ou RNA endógeno. Os últimos serão provavelmente originários de células necróticas ou apoptóticas. Posteriormente, os complexos de imunoglobulinas serão endocitados por pDCs através de ligação ao receptor FcγIIa, activando os TLRs 7 e 9. Por fim, é activada a produção de IFNα e de citocinas pró-inflamatórias. **[19]**

Depois da sua libertação para o exterior da célula, o IFNα pode actuar em vários tipos celulares, sendo um seu efeito imediato a co-estimulação (*priming*) de outras pDCs, essencial para uma resposta eficiente e sustentada. Em acréscimo, o IFNα actua em DCs clássicas, bem como linfócitos T e B, pelo diminuir da tolerância a antigénios do próprio e pelo promover da auto-imunidade.[73] Isto é possível através da ligação do IFNα ao seu receptor específico, IFNAR, induzindo a formação do heterotrímero STAT1, STAT2 e IRF9 por fosforilação da cinase JAK1. Por sua vez, o heterotrímero é translocado para o núcleo, onde reconhece um elemento de resposta, *IFN-stimulated response element* (ISRE), que activa, finalmente, a transcrição de vários genes regulados pelo interferão (IRG).[94] (Figura 1)

O IFN-α induz a apoptose de vários tipos celulares, assim como o processo de NETose nos neutrófilos, quer directamente, quer indirectamente via estimulação de células Natural Killer (NK) e linfócitos T CD8+.[33, 95, 96] Estes últimos contribuem para o dano tecidular, pela sua actividade citotóxica, libertando grande quantidade de novos auto-antigénios, o que, juntamente com a apoptose e NETose aumentadas, amplia exponencialmente a carga de auto-antigénios disponível para activação das pDCs e consequente produção de mais IFNα.[19, 88] Por outro lado, o IFNα parece ser também capaz de induzir a diferenciação de monócitos em DCs, aptas a captar auto-antigénios de células em apoptose e a apresentar estes últimos a linfócitos T, tanto CD8+ e CD4+ auto-reactivos. Este processo ocorre via *upregulation* do

Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) e outras moléculas co-estimuladoras de DCs. O IFNα pode ainda facilitar a imunidade humoral por estimulação de linfócitos B via o receptor BLyS /BAFF, promove o *switch* de classe de imunoglobulinas, a sobrevivência de linfócitos B e a diferenciação destes em plasmablastos auto-reactivos,[97, 98] conduzindo a um circuito de *feedback* positivo para activação repetida de TLRs 7 e 9 em pDCs, com produção de IFNα. [19] (Figura 2)

Por último, as citocinas induzidas pelo IFNα, como CCL2 e CXCL10, encontram-se elevadas no LES e parecem facilitar a migração de células inflamatórias para os tecidos-alvo, como o rim.[99] Além dos efeitos na imunidade, o IFNα dificulta ainda a vasculogénese, estando associado a doença cardiovascular.[100, 101]

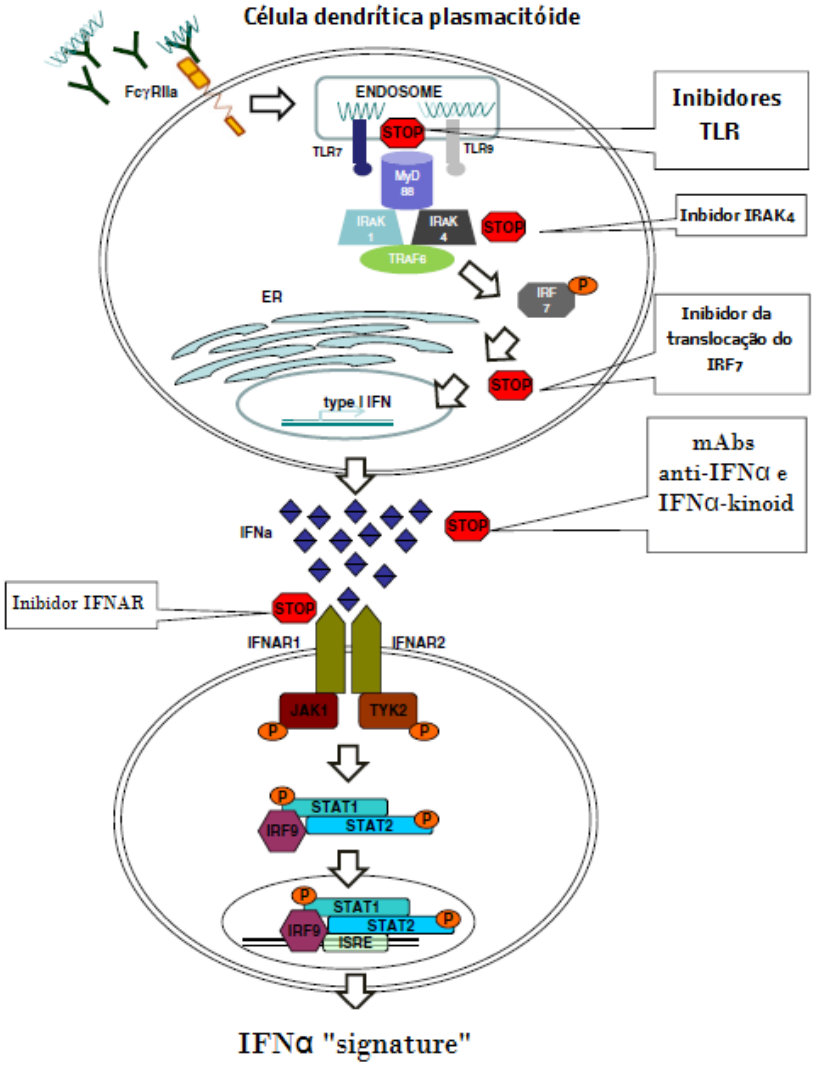


Figura 1 - Via do IFNα e possíveis locais de acção farmacológicos (imagem adaptada de Kirou et al. 2013)[88]

A susceptibilidade genética ao LES inclui uma grande variedade de genes, genes estes, envolvidos na *clearance* de complexos imunes, apresentação de antigénios, indução da produção de IFN-α, sinalização por IFN-α e na sinalização por linfócitos B e T. Quando há *upregulation* em grande escala de genes induzíveis pelo IFNα*,* descrita em vários estudos como presente no sangue da maioria dos doente com LES, dá-se o nome de IFNα *signature*.[19] De facto, a produção excessiva de IFNα explica muitas das respostas imunes observadas na doença.[6, 102] Consequentemente, o IFN-α apresenta-se como um lógico alvo terapêutico. Adicionalmente, a IFN-α *signature* encontra-se a ser estudada como um novo e fiável biomarcador da actividade da doença, sendo descrita como negativa ou positiva, baixa ou elevada.[94, 103, 104] A IFNα *signature* em doente com LES inclui mais de 100 genes induzíveis pela activação da via do IFNα, os já referidos IRGs.[19]

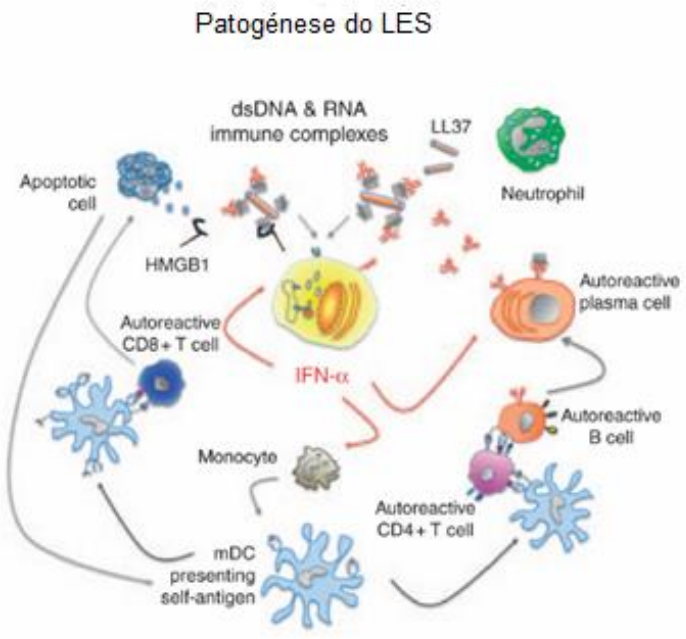


Figura 2 - Mecanismo de acção do IFNα (imagem adaptada de Obermoser et al. 2010)[19]

Implicações no Tratamento

Existe evidência de que certos agentes já usados hoje em dia no tratamento do LES possuem alguma actividade inibitória da via do IFNα. Nomeadamente, os GCs poderão inibir esta via em monócitos e macrófagos por sequestro da molécula GRIP1 (*glucocorticoid receptor-interacting protein 1*).[105, 106] De notar que, no LES, e quando usados em regimes de pulsoterapia, os GCs extinguem a *IFN signature,*[107-109] um efeito rapidamente atingido (menos de 1 dia) mas pouco duradouro (menos de 7 dias). Muito embora GCs administrados *per os*

(em doses de prednisona diárias de 15 a 30mg ao longo de 4 dias) não tenham tido efeitos significativos no LES, em indivíduos saudáveis causaram inibição da produção de IFNα e diminuição do número de pDCs em circulação.[107, 110] A ausência de resultados no LES aparenta ser devida a activação do factor nuclear kappa B (NFκB) secundária à sinalização via TLRs 7 e 9.[107] Também os antimaláricos, como a hidroxicloroquina, com já reconhecido valor terapêutico no LES, inibem a via do IFNα por acção nos TLRs 7 e 9. Além do já conhecido efeito de inibição da acidificação nos endossomas, foi recentemente comprovado que dificultam a acção dos TLRs por inibição directa.[111-113] No entanto, a descoberta efectiva e posterior clarificação da via do IFNα sugeriu várias hipóteses de intervenção farmacológica, encontrando-se a ser investigadas diversas classes de moléculas passíveis de interferir com esta via.

Curiosamente, foram observados anticorpos anti-IFNα em alguns doentes com LES (25% de um total de 49, no estudo de Morimoto et al.) e foi estabelecida correlação entre estes e a diminuição de actividade da doença.[114, 115] Deste modo, é promissora uma abordagem com anticorpos monoclonais (mAbs) cujo alvo seja o IFNα ou o seu receptor (IFNAR), ou ainda, terapia capaz de induzir no hospedeiro anticorpos monoclonais anti-IFNα.[88]

O **Rontalizumab**, investigado pela Genetech®, consiste num anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 contra todos os subtipos de IFNα. Os resultados dos estudos de fase I e fase II foram já publicados, em 2012 e 2015, respectivamente.[116, 117] O estudo de fase I foi randomizado, duplamente cego, com grupo de controlo com placebo (RDBPC), tendo-se concluído que o fármaco demonstra um perfil de segurança aceitável nos doentes com LES.[117]

O estudo de fase II foi um RDBPC. O fármaco foi administrado de forma intra-venosa (IV) com uma dose de 750mg a cada 4 semanas, ou subcutânea (SC) com uma dose de 300mg a cada 2 semanas. O fármaco foi administrado a indivíduos com LES activo, com descontinuação de quaisquer tratamentos imunossupressores, sendo permitida a terapêutica com hidroxicloroquina e GCs. Foram considerados como indicadores de eficácia a redução na actividade da doença de acordo com o índice BILAG-2004 e com o índice composto SRI à vigésima quarta semana. A eficácia foi ainda analisada com a *Interferon Signature Metric* (ISM), método que pretende quantificar a IFNα *signature* através da verificação, com uso de PCR (*polymerase chain reaction*) quantitativa e em tempo real, dos níveis de expressão de mRNA relativo a três diferentes IRGs. Do total de doentes (n=238), a 159 foi administrado rontalizumab e a 79 foi administrado placebo. No início do estudo, a média de classificação no índice SELENA-SLEDAI foi aproximadamente 10, e 75.6% dos doentes tinham um índice de IFNα elevado pelo ISM. As taxas de resposta pelos índices BILAG e SRI foram semelhantes entre os dois coortes. No entanto, no subgrupo de doentes com baixa classificação no ISM, a resposta no SRI foi melhor e o uso de GCs foi menor no grupo a receber administração de

rontalizumab. Verificou-se ainda redução de surtos pelo SELENA-SLEDAI neste subgrupo (HR 0.61, 0.46 to 0.81, p=0.004). Os efeitos adversos foram semelhantes em ambos os coortes (rontalizumab versus placebo). Os objectivos do estudo não foram atingidos em todos os doentes, com particular destaque para os doentes com indíce elevado de actividade do IFNα. No entanto, o tratamento com rontalizumab foi associado a melhorias significativas na actividade da doença, redução de surtos e decréscimo no uso de GCs em doentes com baixo índice de actividade do IFNα pelo ISM.[116]

Uma outro mAb humanizado anti-IFNα é o **Sifalimumab**, uma IgG1κ investigada pela MedImmune®. Foi realizada avaliação em fase I, em dose única IV em dosagens de 0.3, 1, 3, 10 e 30mg/ml, administradas a doentes com LES moderadamente activo. O perfil de segurança e tolerabilidade do fármaco foi considerado aceitável, sem aumento ou reactivação de infecções víricas observado. Em fase I foi atingida redução significativa da IFNα *signature*[118, 119]. Os resultados de fase IIa e IIb foram publicados em forma de resumo. Os resultados de fase IIa, um estudo RDBPC, demonstraram um decréscimo de 40% da IFNα *signature* após treze semanas de terapêutica com 100mg de sifalimumab subcutâneo semanal, no entanto, não houve diferença significativa na eficácia clínica em comparação com placebo. O estudo de fase IIb já publicado, RDBPC, foi realizado com administração IV de sifalimumab a doentes com LES em dosagens de 200, 600 ou 1200mg/mês ao longo de 365 dias. A randomização foi feita com base na actividade da doença (classificada pelos índices SLEDAI e BILAG), IFNα *signature* de quatro genes e região geográfica. A eficácia foi medida através do SRI ao dia 365. A percentagem a atingir um SRI de 4 foi significativamente superior com sifalimumab do que no grupo placebo (58.3%, 56.5% e 59.8%, com 200, 600 e 1200 mg, respectivamente). Em indivíduos com envolvimento muco-cutâneo moderado a grave (CLASI≥10), percentagens significativamente elevadas atingiram um decréscimo de ≥4 pontos com sifalimumab 200 mg (72.7%) e 1200 mg (73.1%) versus placebo (48.6%). A comparação directa de IFN *signature* entre os dois grupos não foi possível, dado a elevada proporção de indivíduos com IFN *signature* negativa. Os efeitos adversos foram semelhantes nos dois coortes, sendo digno de nota que foi mais frequente Herpes Zoster nos grupos com sifalimumab (200mg, 4.6%; 600mg, 3.7%; 1200mg, 8.4%) versus placebo (0.9%).[120]

Também a companhia Argos Therapeutics® anunciou em 2012 os resultados de um estudo RDBPC de fase Ia relativo a um mAb anti-IFNα, ASG-009. Este foi administrado por infusão única IV a 25 adultos com LES leve a moderado e bem tolerado em todas as dosagens (de 0.01 a 30mg/kg).Nos indivíduos com IFNα *signature* positiva de 27 IGRs (verificada por PCR), dosagens de 0.6mg/kg resultaram em neutralização significativa desta.[121]

Para além de ter como alvo a própria molécula de IFNα, uma outra forma de bloquear a sua acção é através da ligação de outra molécula ao seu receptor. Em teoria, o bloqueio do

IFNAR inibiria a actividade de todos os tipos de IFN-I, incluindo IFNβ. Assim, tanto a eficácia quanto a toxicidade de um anticorpo anti-IFNAR poderão ser mais elevadas, em comparação com mAbs anti-IFNα. Foi recentemente publicado em forma de resumo um dos ensaios de fase II relativo ao **Anifrolumab** (MedImmune®), anteriormente conhecido por MEDI-546. Este consiste num mAb humanizado anti-IFNAR, subunidade 1. O primeiro estudo relativo a este mAb foi realizado em doentes com esclerodermia, patologia na qual os níveis de IFN-I são também elevados. O estudo de fase I demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável. Todos os participantes no estudo mantiveram a medicação crónica, incluindo GCs em dosagens de 10mg/dia. A maior parte era positiva para anticorpos anti-dsDNA e a IFN-I *signature* era positiva em três quartos. A percentagem a atingir um SRI de 4 com anifrolumab foi significativamente mais alta nos indivíduos com IFN *signature* positiva e elevada (36% para o subgrupo com 300mg e 28.2% para o subgrupo com 1000-mg, versus 13.2% para o grupo placebo). A percentagem a atingir um SRI de 6 foi de 49.5% no subgrupo com 300mg e 44.7% no subgrupo com 1000mg versus 28.4% para o grupo placebo. Baixa actividade da doença, definida pelo índice SLEDAI como ≤2, foi atingida por 35.4% do subgrupo com 300mg e por 32.7% do subgrupo com 1000-mg versus 17.6% do grupo placebo. De entre os doentes com classificações ≥10 no índice CLASI, em 63% do subgrupo com 300mg verificou-se redução da classificação em 50% ou mais, por ano. O mesmo se verificou em 58.3% do subgrupo com 1000mg, versus 30.8% do grupo placebo. Verificaram-se reduções na dosagem de GCs para ≤7.5mg/dia ao dia 365 em 56.4%, 31.7% e 26.6% dos subgrupos com 300mg, 1000mg e grupo placebo, respectivamente. A percentagem de indivíduos que desenvolveu Herpes Zoster foi de 2% no grupo placebo, 5.1% no subgrupo com 300mg e 9.5% no subgrupo com 1000mg. Foram notificados casos de gripe em 2%, 6.1%, e 7.6%, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de efeitos adversos graves. Encontram-se em progresso dois estudos de fase III, com o uso de 300mg como dosagem mais elevada, uma vez que não foi verificada uma curva dose-resposta na qual os resultados fossem superiores na dosagem de 300mg versus 1000mg.[122]

Uma abordagem interessante e alternativa é a da companhia NeoVacs®, que concentrou os seus estudos no desenvolvimento de uma resposta policlonal anti-IFNα em doentes com LES, através da imunização destes com IFNα humano recombinante conjugado com hemocianina do molusco *Megathura crenulata* (*keyhole limpet haemocyanin,* KLH), denominado **IFNα *Kinoid*** (IFNα-K). Esta estratégia aparenta ser segura, uma vez que abate a tolerância humoral mas não a celular para o IFNα, sendo que os títulos de anticorpos anti-IFN são apenas transitórios. Desta forma, não são comprometidas as defesas do hospedeiro no que toca a infecções víricas.[123, 124] Em comparação com os mAbs anti-IFNα, esta estratégia não induz anticorpos anti-fármaco. Estudos pré-clínicos demonstraram uma redução de surtos

em modelos murinos,[124] com neutralização por anticorpos de todos os 13 subtipos de IFNα, e a não neutralização de IFNβ ou IFNγ.(74) Demonstrou-se ainda a neutralização por estes anticorpos de IFNα no soro de indivíduos com LES activo.[123] Foi recentemente publicado um estudo de fase I/II, RDBPC, no qual foram administradas a 28 doentes com LES leve a moderado 4 doses de IFNα-K injectável, aos dias 0, 7, 28 e, opcionalmente, ao dia 84. O fármaco demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade favorável, atingindo resposta anti-IFNα significativa e diminuíndo a expressão de IRGs. Em doentes com IFNα *signature* positiva a resposta foi mais acentuada em comparação com aqueles com IFNα *signature* negativa. Foi verificada correlação entre a inibição de IRGs e a titulação de IFNα. Em Dezembro de 2016 foi anunciada a designação de "Fast Track" para o INFα-K pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).[125] Esta designação facilita o desenvolvimento de fármacos considerados inovadores e destinados ao tratamento de doenças graves cuja terapêutica não seja actualmente satisfatória. É assim possível uma comunicação frequente entre a companhia farmacêutica e a FDA, o que assegura que quaisquer questões sejam endereçadas e obtenham resolução mais rapidamente, que o fármaco seja mais rapidamente aprovado e esteja disponível mais rapidamente no mercado. Encontra-se em progresso um ensaio de fase IIb com o objectivo de medir a eficácia clínica e biológica desta terapêutica no LES.[126, 127]

A inibição da via do IFNα pode, em teoria, aumentar o risco de infecções víricas ou reactivação destas, bem como aumentar o risco de doença maligna, com particular destaque para tumores relacionados com infecção vírica. Este risco poderá ser maior, como já referido, com o bloqueio do IFNAR, uma vez que impede a acção de todos os subtipos de IFN-I. Embora não tenham sido reconhecidos sinais de alarme relevantes nos ensaios já realizados, foram mais frequentes infecções víricas (como Herpes Zoster e gripe) no ensaio clínico com anifrolumab. Requer-se, portanto, vigilância apertada na administração destes fármacos. Foram excluídos dos estudos indivíduos com infecções crónicas conhecidas (víricas ou bacterianas).[88, 122]

Apesar de virtualmente todas as células estarem aptas a produzir IFNα, as pDCs são claramente as que mais contribuem para o seu produção. Por este motivo, uma abordagem terapêutica que tenha como alvo estas componentes destas células em específico promete resultados satisfatórios. Uma vez que as pDCs dependem da activação dos TLRs 7 e 9 para a produção de IFNα*,* uma das formas de inibir a sua produção é o uso de oligodeoxinucleótidos sintéticos (ODN) que bloqueiem os receptores supramencionados. É esperado que a inibição dos TLRs 7 e 9 reestabeleça a sensibilidade das pDCs aos GCs, no que se refere aos seus efeitos de bloqueio do IFNα, permitindo reduzir as dosagens destes últimos. (58) Outras estratégias de bloqueio das pDCs encontram-se em desenvolvimento precoce, incluindo os antagonistas dos TLRs 7, 8 e 9 CPG-52364 e IMO-8400, bem como antagonistas dos TLRs 7 e

9, DV1179.[128-130] Outras abordagens poderão incluir a eliminação de pDCs fazendo uso de anticorpos citotóxicos ou conjugados com toxinas. Espera-se que o uso de pDCs como alvo, com o intuito de bloquear a produção de IFNα, não afecte a resposta das restantes células ao IFN-I, logo, não comprometa a defesa anti-vírica do mesmo modo que a utilização de mAbs anti-IFNα.[82, 88]

Conclusão

O LES, patologia de carácter auto-imune e multi-sistémico, apresenta um desafio complexo no que toca à sua patofisiologia e tratamento. Actualmente, a terapêutica disponível é insatisfatória a muitos níveis. Vários fármacos, como os GCs, proporcionam apenas a redução da sintomatologia e do número de surtos, sendo muitas vezes necessárias dosagens elevadas e crónicas de forma a atingir este objectivo. Como resultado, muitas das complicações mais tardias do LES relacionam-se com os efeitos adversos secundários ao tratamento, desde infecções, aterosclerose, doenças malignas, osteoporose, necrose avascular, entre outras.

O IFNα tem-se salientado na última década como um alvo terapêutico promissor, existindo já diversos estudos de moléculas que deverão ser capazes de inibir, em maior ou menor escala, a sua acção. A pesquisa tem procurado obter a diminuição da IFNα *signature*, sendo que já distintas estratégias terapêuticas visam os mecanismos de indução do IFNα, o bloqueio directo desta molécula ou o seu receptor IFNAR. As primeiras, nomeadamente os anticorpos monoclonais rontalizumab e sifalimumab, têm evidenciado resultados positivos, ainda que modestos, em ensaios de fase I e fase II, tendo-se revelado capazes de reduzir a IFNα *signature* mas não tanto a actividade da doença na clínica. A segunda alternativa, cujo único representante é o mAb anifrolumab, veio a demonstrar resultados muito promissores nos ensaios de fase I e fase II, com redução da actividade da doença em 50% ou mais segundo os índices SLEDAI e SRI, redução verificada numa percentagem significativa de indivíduos com IFNα *signature* elevada. Foi ainda obtida redução da dose administrada necessária de GCs. Encontra-se também em desenvolvimento um indutor de resposta policlonal anti-IFNα, o IFNα *Kinoid*, causando imunização com injecção IV de IFNα humano recombinante. Os ensaios de fase I e II verificaram resultados positivos. A resposta anti-IFNα foi significativa, ocorrendo diminuição da expressão de IRGs, resposta mais acentuada em doentes com IFNα *signature* positiva. Todos estes fármacos demonstraram um perfil de segurança e tolerabilidade favorável, existindo o risco teórico de aumento das infecções víricas ou reactivação destas, bem como aumento do risco de doença maligna. Este risco parece ser mais acentuado com o anifrolumab. Espera-se publicação dos resultados dos estudos de fase III para estes fármacos.

Moduladores da via de sinalização do IFNα *downstream* encontram-se também em desenvolvimento precoce.

Apesar dos avanços significativos nesta área na última década, são necessários mais estudos relativos à patofisiologia do LES, em particular, que esclareçam o papel da imunidade inata no desenvolver da patologia e na amplificação e sustentação da resposta auto-imune. Aguarda-se a descoberta de novas vias de sinalização que possam fornecer novos alvos farmacológicos que complementem ou suplantem as medidas terapêuticas em uso. Entretanto, a abordagem terapêutica do doente com LES deverá ter sempre em conta, não só a componente farmacológica, mas também a modificação do estilo de vida. A adopção de hábitos alimentares saudáveis, horários de descanso regulares, abstinência tabágica e alcoólica, bem como exercício físico frequente, são práticas essenciais para o sucesso de qualquer terapêutica, em qualquer ramo da Medicina.

Referências

1. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014;384(9957):1878-88.
2. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1603-11.
3. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808.
4. Lengyel P. Biochemistry of interferons and their actions. Annu Rev Biochem. 1982;51:251-82.
5. Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. Annu Rev Biochem. 1987;56:727-77.
6. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Immunity. 2006;25(3):383-92.
7. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. J Immunol. 2014;192(12):5459-68.
8. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. Semin Arthritis Rheum. 1999;28(6):368-91.
9. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006;15(5):308-18.
10. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):257-68.
11. Uramoto KM, Michet CJ, Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. Arthritis Rheum. 1999;42(1):46-50.
12. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(16):1526-33.
13. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56(7):481-90.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677-86.
15. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2005;44(7):902-6.
16. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Taghavi-Zadeh S, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials. J Rheumatol. 2011;38(11):2395-9.
17. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. J Invest Dermatol. 2005;125(5):889-94.
18. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009;61(9):1143-51.
19. Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. Lupus. 2010;19(9):1012-9.
20. Vlahakos D, Foster MH, Ucci AA, Barrett KJ, Datta SK, Madaio MP. Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo. J Am Soc Nephrol. 1992;2(8):1345-54.
21. Ehrenstein MR, Katz DR, Griffiths MH, Papadaki L, Winkler TH, Kalden JR, et al. Human IgG anti-DNA antibodies deposit in kidneys and induce proteinuria in SCID mice. Kidney Int. 1995;48(3):705-11.

22. Foster MH, Cizman B, Madaio MP. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins. Lab Invest. 1993;69(5):494-507.
23. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, Rubertone MV, Dennis GJ, Harley JB. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. Scand J Immunol. 2001;54(1-2):211-9.
24. Illei GG, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2004;6(5):382-90.
25. Crow MK. Developments in the clinical understanding of lupus. Arthritis Res Ther. 2009;11(5):245.
26. Munoz LE, Gaipl US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? Rheumatology (Oxford). 2005;44(9):1101-7.
27. Bosch X. Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. N Engl J Med. 2011;365(8):758-60.
28. Sheriff A, Gaipl US, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M. Apoptosis and systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2004;30(3):505-27, viii-ix.
29. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303(5663):1532-5.
30. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol. 2007;5(8):577-82.
31. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(21):9813-8.
32. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. Sci Transl Med. 2011;3(73):73ra19.
33. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. Sci Transl Med. 2011;3(73):73ra20.
34. Lu L, Kaliyaperumal A, Boumpas DT, Datta SK. Major peptide autoepitopes for nucleosome-specific T cells of human lupus. J Clin Invest. 1999;104(3):345-55.
35. Takeuchi T, Abe T, Koide J, Hosono O, Morimoto C, Homma M. Cellular mechanism of DNA-specific antibody synthesis by lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Rheum. 1984;27(7):766-73.
36. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918-30.
37. Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, Burmester G, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). Lupus. 2013;22(11):1142-9.
38. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. Arthritis Rheum. 2012;64(11):3660-5.
39. Vilcek J. Fifty years of interferon research: aiming at a moving target. Immunity. 2006;25(3):343-8.
40. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. Annu Rev Immunol. 2005;23:307-36.
41. Noppert SJ, Fitzgerald KA, Hertzog PJ. The role of type I interferons in TLR responses. Immunol Cell Biol. 2007;85(6):446-57.
42. van Boxel-Dezaire AH, Rani MR, Stark GR. Complex modulation of cell type-specific signaling in response to type I interferons. Immunity. 2006;25(3):361-72.
43. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. Annu Rev Immunol. 2005;23:275-306.

44. Kadowaki N, Liu YJ. Natural type I interferon-producing cells as a link between innate and adaptive immunity. Hum Immunol. 2002;63(12):1126-32.
45. Santini SM, Di Pucchio T, Lapenta C, Parlato S, Logozzi M, Belardelli F. The natural alliance between type I interferon and dendritic cells and its role in linking innate and adaptive immunity. J Interferon Cytokine Res. 2002;22(11):1071-80.
46. Honda K, Sakaguchi S, Nakajima C, Watanabe A, Yanai H, Matsumoto M, et al. Selective contribution of IFN-alpha/beta signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(19):10872-7.
47. Hardy GA, Sieg S, Rodriguez B, Anthony D, Asaad R, Jiang W, et al. Interferon-alpha is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers. PLoS One. 2013;8(2):e56527.
48. Bogdan C. The function of type I interferons in antimicrobial immunity. Curr Opin Immunol. 2000;12(4):419-24.
49. Akbar AN, Lord JM, Salmon M. IFN-alpha and IFN-beta: a link between immune memory and chronic inflammation. Immunol Today. 2000;21(7):337-42.
50. Sinigaglia F, D'Ambrosio D, Panina-Bordignon P, Rogge L. Regulation of the IL-12/IL-12R axis: a critical step in T-helper cell differentiation and effector function. Immunol Rev. 1999;170:65-72.
51. Santini SM, Lapenta C, Logozzi M, Parlato S, Spada M, Di Pucchio T, et al. Type I interferon as a powerful adjuvant for monocyte-derived dendritic cell development and activity in vitro and in Hu-PBL-SCID mice. J Exp Med. 2000;191(10):1777-88.
52. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, Espinoza LR, Harley JB, Crow MK. Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Rheum. 2008;58(8):2481-7.
53. Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, Grundberg E, Kwan T, Nilsson O, et al. A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. Hum Mol Genet. 2008;17(18):2868-76.
54. Kariuki SN, Kirou KA, MacDermott EJ, Barillas-Arias L, Crow MK, Niewold TB. Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN-alpha in lupus patients in vivo. J Immunol. 2009;182(1):34-8.
55. Lee YH, Song GG. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2012;16(9):1105-10.
56. Namjou B, Kothari PH, Kelly JA, Glenn SB, Ojwang JO, Adler A, et al. Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort. Genes Immun. 2011;12(4):270-9.
57. Preble OT, Black RJ, Friedman RM, Klippel JH, Vilcek J. Systemic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. Science. 1982;216(4544):429-31.
58. Cacoub P, Benhamou Y. [Role of interferons in the treatment of hepatitis B and hepatitis C virus infections]. Rev Med Interne. 2002;23 Suppl 4:459s-74s.
59. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. Hepatology. 2002;36(5 Suppl 1):S135-44.
60. O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S, Goronzy JJ, Herman D, Jorizzo J, et al. Interferon-alpha treatment of Behcet's disease. J Rheumatol. 1998;25(10):1938-44.
61. Zeller V, Cohen P, Nguyen QT, Lebon P, Dziri S, Ferriere F, et al. Intravenous interferon-alpha treatment of mixed cryoglobulinemia associated with chronic hepatitis C virus infection. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(4):573-4.
62. Myeloma Trialists' Collaborative G. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. Br J Haematol. 2001;113(4):1020-34.
63. Gota C, Calabrese L. Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon-alpha. Autoimmunity. 2003;36(8):511-8.
64. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. J Intern Med. 1990;227(3):207-10.

65. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J Hepatol. 1996;24(1):38-47.
66. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. Ann Intern Med. 1991;115(3):178-83.
67. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol. 1996;25(3):283-91.
68. Ehrenstein MR, McSweeney E, Swane M, Worman CP, Goldstone AH, Isenberg DA. Appearance of anti-DNA antibodies in patients treated with interferon-alpha. Arthritis Rheum. 1993;36(2):279-80.
69. Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kreuzfelder E, Kloke O, Kranzhoff M, et al. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. Clin Immunol Immunopathol. 1992;65(1):70-4.
70. Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, Cohen PR, Pierce S, Talpaz M. Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1995;13(9):2401-7.
71. Hagberg N, Berggren O, Leonard D, Weber G, Bryceson YT, Alm GV, et al. IFN-alpha production by plasmacytoid dendritic cells stimulated with RNA-containing immune complexes is promoted by NK cells via MIP-1beta and LFA-1. J Immunol. 2011;186(9):5085-94.
72. Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, Alm GV, Ronnblom L. 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):1861-72.
73. Ronnblom L, Alm GV. A pivotal role for the natural interferon alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. J Exp Med. 2001;194(12):F59-63.
74. Vallin H, Blomberg S, Alm GV, Cederblad B, Ronnblom L. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. Clin Exp Immunol. 1999;115(1):196-202.
75. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. Science. 1999;284(5421):1835-7.
76. Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. Nat Med. 1999;5(8):919-23.
77. Ronnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. Lupus. 2008;17(5):394-9.
78. Honda K, Ohba Y, Yanai H, Negishi H, Mizutani T, Takaoka A, et al. Spatiotemporal regulation of MyD88-IRF-7 signalling for robust type-I interferon induction. Nature. 2005;434(7036):1035-40.
79. Honda K, Yanai H, Negishi H, Asagiri M, Sato M, Mizutani T, et al. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. Nature. 2005;434(7034):772-7.
80. Izaguirre A, Barnes BJ, Amrute S, Yeow WS, Megjugorac N, Dai J, et al. Comparative analysis of IRF and IFN-alpha expression in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. J Leukoc Biol. 2003;74(6):1125-38.
81. Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, Malefyt RW, Kastelein RA, Bazan F, et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. J Exp Med. 2001;194(6):863-9.
82. Reizis B, Colonna M, Trinchieri G, Barrat F, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? Nat Rev Immunol. 2011;11(8):558-65.
83. Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. J Exp Med. 1997;185(6):1101-11.
84. Blomberg S, Eloranta ML, Cederblad B, Nordlin K, Alm GV, Ronnblom L. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2001;10(7):484-90.

85. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. Science. 2001;294(5546):1540-3.
86. Tucci M, Quatraro C, Lombardi L, Pellegrino C, Dammacco F, Silvestris F. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. Arthritis Rheum. 2008;58(1):251-62.
87. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. Am J Pathol. 2001;159(1):237-43.
88. Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. Clin Immunol. 2013;148(3):303-12.
89. Latz E, Schoenemeyer A, Visintin A, Fitzgerald KA, Monks BG, Knetter CF, et al. TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome. Nat Immunol. 2004;5(2):190-8.
90. Moody KL, Uccellini MB, Avalos AM, Marshak-Rothstein A, Viglianti GA. Toll-Like Receptor-Dependent Immune Complex Activation of B Cells and Dendritic Cells. Methods Mol Biol. 2016;1390:249-72.
91. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. Nat Immunol. 2007;8(5):487-96.
92. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet. 1998;19(1):56-9.
93. Napirei M, Karsunky H, Zevnik B, Stephan H, Mannherz HG, Moroy T. Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice. Nat Genet. 2000;25(2):177-81.
94. Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. Semin Immunol. 2011;23(2):113-21.
95. Kirou KA, Mavragani CP, Crow MK. Activation of type I interferon in systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2007;3(4):579-88.
96. Kirou KA, Vakkalanka RK, Butler MJ, Crow MK. Induction of Fas ligand-mediated apoptosis by interferon-alpha. Clin Immunol. 2000;95(3):218-26.
97. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, Durand V, Rossmann C, Kalinke U, et al. Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. J Immunol. 2006;176(4):2074-8.
98. Le Bon A, Durand V, Kamphuis E, Thompson C, Bulfone-Paus S, Rossmann C, et al. Direct stimulation of T cells by type I IFN enhances the CD8+ T cell response during cross-priming. J Immunol. 2006;176(8):4682-9.
99. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. Arthritis Rheum. 2009;60(10):3098-107.
100. Thacker SG, Berthier CC, Mattinzoli D, Rastaldi MP, Kretzler M, Kaplan MJ. The detrimental effects of IFN-alpha on vasculogenesis in lupus are mediated by repression of IL-1 pathways: potential role in atherogenesis and renal vascular rarefaction. J Immunol. 2010;185(7):4457-69.
101. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, Wang L, Wing JJ, Sundaram B, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. PLoS One. 2012;7(5):e37000.
102. Palucka AK, Banchereau J, Blanco P, Pascual V. The interplay of dendritic cell subsets in systemic lupus erythematosus. Immunol Cell Biol. 2002;80(5):484-8.
103. Yao Y, Richman L, Higgs BW, Morehouse CA, de los Reyes M, Brohawn P, et al. 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;60(6):1785-96.

104. Kennedy WP, Maciuca R, Wolslegel K, Tew W, Abbas AR, Chaivorapol C, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000080.
105. Chinenov Y, Gupte R, Dobrovolna J, Flammer JR, Liu B, Michelassi FE, et al. Role of transcriptional coregulator GRIP1 in the anti-inflammatory actions of glucocorticoids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(29):11776-81.
106. Reily MM, Pantoja C, Hu X, Chinenov Y, Rogatsky I. The GRIP1:IRF3 interaction as a target for glucocorticoid receptor-mediated immunosuppression. EMBO J. 2006;25(1):108-17.
107. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. Nature. 2010;465(7300):937-41.
108. 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;52(5):1491-503.
109. 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(6):711-23.
110. Shodell M, Shah K, Siegal FP. Circulating human plasmacytoid dendritic cells are highly sensitive to corticosteroid administration. Lupus. 2003;12(3):222-30.
111. 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.
112. Rutz M, Metzger J, Gellert T, Luppa P, Lipford GB, Wagner H, et al. Toll-like receptor 9 binds single-stranded CpG-DNA in a sequence- and pH-dependent manner. Eur J Immunol. 2004;34(9):2541-50.
113. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? Arthritis Rheum. 2006;54(10):3068-70.
114. Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, Wolslegel K, Wang X, Brady A, 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):2407-15.
115. von Wussow P, Jakschies D, Hartung K, Deicher H. Presence of interferon and anti-interferon in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 1988;8(5):225-30.
116. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuca R, McBride JM, Townsend MJ, Wei X, et al. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). Ann Rheum Dis. 2016;75(1):196-202.
117. McBride JM, Jiang J, Abbas AR, Morimoto A, Li J, Maciuca R, 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):3666-76.
118. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, White WI, Brohawn P, Guo X, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN-alpha monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):256-62.
119. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, Kirou KA, Yao Y, White WI, et al. 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):1905-13.
120. Zheng B, Yu XQ, Greth W, Robbie GJ. Population pharmacokinetic analysis of sifalimumab from a clinical phase IIb trial in systemic lupus erythematosus patients. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(5):918-28.
121. Tcherepanova I, Curtis M, Sale M, Miesowicz F, Nicolette C. SAT0193 Results of a randomized placebo controlled phase ia study of AGS-009, a humanized anti-interferon-α monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;71(Suppl 3):536.3-7.

122. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):376-86.
123. Mathian A, Amoura Z, Adam E, Colaone F, Hoekman MF, Dhellin O, et al. Active immunisation of human interferon alpha transgenic mice with a human interferon alpha Kinoid induces antibodies that neutralise interferon alpha in sera from patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):1138-43.
124. Zagury D, Le Buanec H, Mathian A, Larcier P, Burnett R, Amoura Z, et al. IFNalpha kinoid vaccine-induced neutralizing antibodies prevent clinical manifestations in a lupus flare murine model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(13):5294-9.
125. Neovacs obtains FDA “Fast Track” designation for IFNα Kinoid in Lupus (SLE) [press release]. 2016.
126. Ducreux J, Houssiau FA, Vandepapeliere P, Jorgensen C, Lazaro E, Spertini F, et al. Interferon alpha kinoid induces neutralizing anti-interferon alpha antibodies that decrease the expression of interferon-induced and B cell activation associated transcripts: analysis of extended follow-up data from the interferon alpha kinoid phase I/II study. Rheumatology (Oxford). 2016;55(10):1901-5.
127. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, Lazaro E, Jorgensen C, Mariette X, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon alpha-kinoid. Arthritis Rheum. 2013;65(2):447-56.
128. Barrat FJ, Meeker T, Chan JH, Guiducci C, Coffman RL. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. Eur J Immunol. 2007;37(12):3582-6.
129. Zhu FG, Jiang W, Bhagat L, Wang D, Yu D, Tang JX, et al. A novel antagonist of Toll-like receptors 7, 8 and 9 suppresses lupus disease-associated parameters in NZBW/F1 mice. Autoimmunity. 2013;46(7):419-28.
130. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. Nat Med. 2007;13(5):552-9.

Agradecimentos

À doutora Raquel Faria, por todo o apoio prestado, paciência e compreensão.
Aos meus pais, irmão e amigos, por se certificarem que me tenho alimentado.
À Música, pelo alento.
Obrigada