

CÉLULAS DENDRÍTICAS E INTERFERONES COMO FUTUROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Encalada C.

Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes del Hospital Regional Docente Vicente Corral Moscoso – MSP. Cuenca - Ecuador

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo
Recibido: 24/oct/2016
Aceptado: 8/nov/2016
On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:
Lupus eritematoso sistémico, células dendríticas, interferón

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es un trastorno autoinmune con base genética, caracterizado por la aparición de autoanticuerpos, formación y depósito de complejos inmunes circulantes e inflamación crónica en varios órganos. La etiología es multifactorial y en individuos genéticamente predispuestos, factores medioambientales y componentes hormonales juegan un rol clave en el sistema inmune de ésta enfermedad. Las células dendríticas se han descrito como reguladoras de la inmunidad al promover el crecimiento y la diferenciación de células B a células plasmáticas, a través de la secreción de IL-12, IL-6, IL-10, factor activador de la células B (BAFF) y factor estimulador de la proliferación de la células B (APRIL). Existen dos tipos de células dendríticas: convencionales (CDC) y plasmocitoides (CDP). Las CDP participan en la inmunidad innata contra virus y bacterias intracelulares a través de sus receptores tipo toll: TLR7 y TLR9 localizados en el endosoma, y cuya activación resulta en la secreción de interferones tipo I y entre ellos, IFN- α . Por ello se investiga el potencial de las CDP como diana terapéutica en LES a través de la inhibición de los TLR, pretendiendo con ello frenar el inicio de la señalización intracelular que culminará en la síntesis de IFN- α .

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:
Received: October 24th, 2016
Accepted: November 8th, 2016
On-line: December 20th, 2016

Keywords:
Systemic lupus erythematosus, dendritic cells, interferon.

Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder with genetic basis, characterized by the presence of autoantibodies and deposition of circulating immune complexes which results in a systemic chronic inflammation. The etiology is multifactorial, in genetically predisposed individuals, environmental factors and hormonal components play a key role. Dendritic cells have been described as regulating immunity by promoting the growth and differentiation of B cells into plasma cells through the release of IL-12, IL-6, IL-10, B cell activating factor (BAFF) and B cell proliferation stimulating factor (APRIL). There are two types of dendritic cells: conventional (cDC) and plasmacytoid (pDC). pDCs participate in the innate immunity against viruses and intracellular bacteria through their toll-like receptors: TLR7 and TLR9 located in the endosome, and whose activation results in the secretion of type I interferons and among them, IFN- α . To investigate the potential of pDC as a therapeutic target in SLE through the inhibition of TLR, thereby attempting to stop the onset of intracellular signaling that will result in the synthesis of IFN- α .

CORRESPONDENCIA

Carlos Encalada García, carlosencaladag@gmail.com
Hospital Regional Docente Vicente Corral Moscoso
Cuenca, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Encalada C. Células dendríticas e interferones como futuros enfoques terapéuticos en lupus eritematoso sistémico. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 10-14. Disponible en: www.serecuador.com.ec/revista/

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune cuya patogénesis es multifactorial, causada por factores genéticos, medio ambientales y alteraciones del sistema inmunológico¹.

La prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos varía según el lugar. En San Francisco se estima en 51/100.000 habitantes con una incidencia de 7.6 casos sobre 100². El estudio más grande hecho en Latinoamérica se realizó en 9 países y fue denominado GLADEL; en el que se incluyeron 1214 pacientes con diagnóstico establecido de lupus, 437 fueron mestizos, 507 fueron blanco y 152 afroamericanos³.

La enfermedad sigue un curso crónico con períodos de remisión y exacerbación. Casi cualquier órgano puede verse afectado; su presentación es heterogénea, siendo desde una manifestación cutánea leve hasta manifestaciones del sistema nervioso central o renal que ponen en peligro la vida⁴.

Varios genes se han asociado a la susceptibilidad de LES; cada uno de ellos presenta un pequeño efecto que sugiere esta asociación. Sin embargo las interacciones entre el gen y el medio ambiente son todavía motivo de investigación.

Con respecto al sistema inmunológico las células B han sido los primeros target terapéuticos en el LES, la importancia del sistema inmune innato y en particular las vías implicadas en la señalización del interferón están emergiendo. En la actualidad hay datos que apoyan un papel clave para las células dendríticas plasmocitoides con un número de agentes terapéuticos biológicos e inhibidores de molécula pequeña que se encuentran en fase de ensayos clínicos⁵.

Datos recientes apuntan a formas alternativas de modulación de la vía del interferón y de los receptores de reconocimiento de patrones⁵.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las Células Dendríticas (CD) son las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) más importantes que activan a las células T vírgenes y desempeñan funciones en las respuestas innatas frente a las infecciones y en forma conjunta entre el sistema inmune innato y adaptativo⁶.

Estas células tienen proyecciones membranarias largas y con capacidad fagocítica; distribuidas ampliamente en los tejidos linfáticos, el epitelio mucoso y el parénquima de los órganos⁷. La mayor parte de las células dendríticas provienen de la línea mielocítica de las células hematopoyéticas y surgen de un precursor que puede diferenciarse también en monocitos, pero no en granulocitos⁷.

La maduración de las células dendríticas depende de una citocina hematopoyética llamada ligando Flt3, que se une al receptor tirosina cinasa Flt3 situado en las células precursoras. De forma análoga a los macrófagos, las células dendríticas expresan receptores que reconocen moléculas producidas habitualmente por microbios, llamados recep-

tores celulares de reconocimientos de patrones secretando posteriormente citocinas⁸.

Una subpoblación de células dendríticas, llamadas células dendríticas plasmocitoides (CDP) responde pronto a la infección vírica. Reconociendo ácidos nucleicos de los virus intracelulares y secretando proteínas solubles llamadas Interferones (IFN) que tienen potentes actividades antivíricas.

Los pacientes con LES tienen una disminución de 50 a 100 veces en el número de CDP en la sangre^{9,10}. Esta disminución parece estar causada por la activación in vivo y por la migración de células en los tejidos linfoides periféricos y en los sitios de inflamación. Estas células, cuando son activadas por procesos virales, pueden producir grandes cantidades del IFN- α . Una creciente evidencia apoya la idea de que la activación de los receptores tipo toll (TLR) juega un papel central en el mantenimiento y la progresión de la enfermedad, mediante la producción elevada de IFN- α . TLR7 y TLR9 son particularmente relevantes para LES y la estimulación a través de estos receptores conduce a niveles muy altos de producción de IFN- α . Se esperaría que los virus exógenos que actúan a través de estos TLR exacerben la enfermedad, y esto es consistente con la asociación observada de brotes de la enfermedad establecida con infecciones virales. El reconocimiento de los TLR permite la absorción del ácido nucleico en los compartimentos endosomales^{11,12}. Estos circuitos integrados son por lo tanto inductores endógenos de IFN- α , y la producción resultante podría perpetuar el proceso autoinmune.

La disfunción de la apoptosis y su relación con las CD, conduce a la liberación de autoantígenos que inician una respuesta inmunológica; por lo tanto se piensa que es una de las bases fisiopatológicas del LES¹³. Las CD reconocen y procesan antígenos para su presentación a los linfocitos T CD4, y en modelos animales se demostró que la pérdida de la auto tolerancia conduce a la hiperactividad de las células T CD4 y finalmente el desarrollo de la patología autoinmune. La fagocitosis del producto final de la apoptosis conduce a la maduración de las Células Dendríticas Mieloides (CDM) y la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6¹⁴. En presencia de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias, las CDM maduras pueden inducir la activación de células Th1, Th2 y Th17, mientras que la IL-6 inhibe el desarrollo y la actividad de las células T reguladoras (Treg) en LES¹⁴.

En el LES, los niveles elevados de IFN- α están íntimamente asociados con manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la producción de los auto anticuerpos (por ejemplo: anti-ds-DNA) y manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central⁶. Los recientes hallazgos en estudios con animales, sin embargo, han delineado específicamente la contribución funcional de las CDP en el desarrollo de LES. En un modelo experimental BXSB, que produjo una disminución transitoria de las CDP, dio lugar a la mejoría clínica que coincidió con la reducción de la transcripción genética de los IFN sobre todo el IFN- α ^{15,17}. Efectos protectores similares se observaron también en el haplotipo TCF4, que carecía de TLR7 y en modelos de lupus B6.Sle1.Sle3 en el que las CDP fueron inhibidas funcionalmente mediante

la supresión del factor de transcripción génica E2-2¹⁸. Hay tres tipos de interferones conocidos hoy en día (IFN I, IFN II, e IFN III). Quizá el más estudiado y mejor conocido es el IFN I. Estos de tipo I, son codificados por genes situados en el cromosoma 9. Los interferones del tipo I más importantes en la defensa frente a los virus son el IFN- α y el IFN β ¹⁹.

Los IFN I y en particular IFN- α , han surgido como citocinas patógenas clave en LES. En los seres humanos, los IFN I comprenden 13 subtipos: además del IFN- α , existe el IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ y IFN- Ω . Sus funciones son: antivíricas, antiproliferativas y con efectos inmunomoduladores. La señalización a través del IFN I se inicia tras la unión con el receptor de IFN (IFNAR): un complejo receptor que consta de dos proteínas transmembrana, IFNAR1 e IFNAR2, que junto a la unión con dos tirosina quinasas citoplasmáticas, JAK1 y TYK2; permite la fosforilación de las dos proteínas (STAT 1 y STAT 2), sumado a ello, el IRF9, forman en conjunto el complejo del factor de transcripción: ISGF3, que finalmente estimula en el núcleo factores genéticos para la formación de interferones²⁰. El IFN I induce una variedad de efectos biológicos que pueden aumentar la autoinmunidad a través de la alteración de la función de las células efectoras clave, tales como células B, células T y células dendríticas (Figura 1). Por ejemplo, in vitro, IFN- α promueve la diferenciación de las células B autoreactivas en las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas y regula la secreción de BAFF (Factor activador de las células B) y APRIL (Factor de proliferación de células B) por sus siglas en inglés, lo que permite la activación, diferenciación y proliferación de las células B. El IFN en el LES induce la diferenciación CDM y los monocitos hematopoyéticos CD34+ y también causa la regulación de moléculas coestimuladoras de células T HLA de clase II, CD80 y CD86 in vitro. El IFN- α también induce la diferenciación de células T vírgenes en células T cooperadoras⁸. Además, el IFN- α provoca la inactivación de las Treg mediante la regulación de AMP intracelular y la regulación de la señalización de receptores de células T y estimula la generación de células T en los ganglios linfáticos foliculares residentes²⁰.

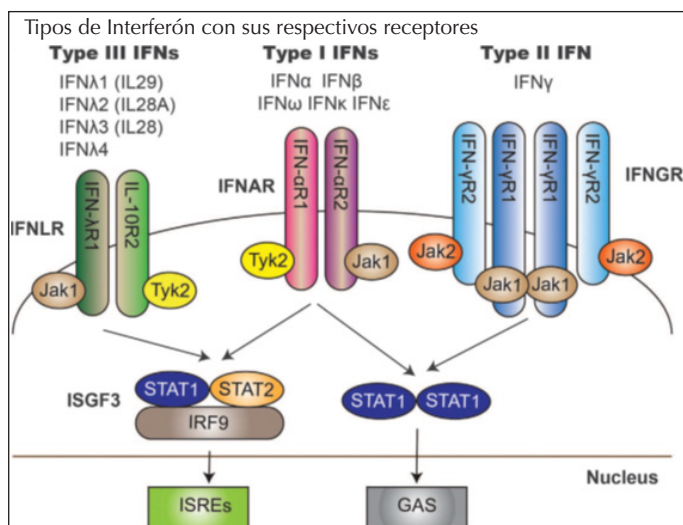


Figura 1. Los tres tipos de interferón con sus respectivas vías de señalización intracelular. Los IFN tipo I, II y III se acoplan a través de receptores distintos (IFNAR, IFNGR y IFNLR, respectivamente) con la transducción de señales mediada por la activación de JAK / STAT. STAT: (Transductor de señal y activador de la transcripción). IRF9: (Factor estimulador gen 3). IRF3: (Factor regulador 3 del Interferón). IRF7: (Factor regulador 7 del Interferón). IRF9: (Factor regulador 9 del Interferón). IRF9: (Secuencia promotora activada del INF gamma). EDER1: (Elemento de estímulo de respuesta del IFN). Figura adaptada de Amezcua-Guerra²⁰.

Los estímulos más potentes para la síntesis de I IFN I son los ácidos nucleicos virales. Por lo tanto los receptores del tipo RIG (Rig-Like Receptors) y los TLR (Toll-Like Receptos) 3, 7, 8, y 9 en las vesículas endosómicas, reconocen ácidos nucleicos víricos e inician vías de transmisión de señales que activan a la familia de factores de transcripción del IFN. Igualmente el efecto de los interferones de tipo I, es la inducción de una molécula en los linfocitos, llamada CD69, que forma un complejo con el receptor para la 1 – fosfato de esfingosina (S1p) S1PR1 y reduce su expresión en la superficie. Por lo tanto, la disminución de S1PR1 inhibe la salida de los linfocitos de los tejidos linfáticos.

El factor de diferenciación mielóide 88 (MyD88) es una proteína presente en la mayoría de las vías de señalización de los TLR²³. Debido a que, tanto TLR7 y TLR9 utilizan esta proteína, MyD88 es un excelente objetivo para el tratamiento en el LES. La inhibición del MyD88 en ratones muestra una disminución ostensible de patologías autoinmunes con por ejemplo nefropatía lúpica²⁴. Teichmann y colaboradores investigaron más a fondo el mecanismo patológico de MyD88 en diferentes tipos de células, revelando que MyD88 regula a las células B²⁵.

Otro objetivo potencial en la inhibición de la señalización de TLR en el LES son las quinasas asociadas con IL-1R (IRAK's). IRAK1 e IRAK4 son activadas por el MyD88 y a su vez activan a TRAF6 en la señalización de TLR. Todos los TLR, excepto TLR3, requieren IRAK's y MyD88 para su señalización^{21,22}. Los pacientes con deficiencia de IRAK4 o MyD88 no muestran producción de autoanticuerpos en sangre y no desarrollan por lo tanto enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que la inhibición de estas vías es esencial en la patogénesis del LES. (Figura 2).

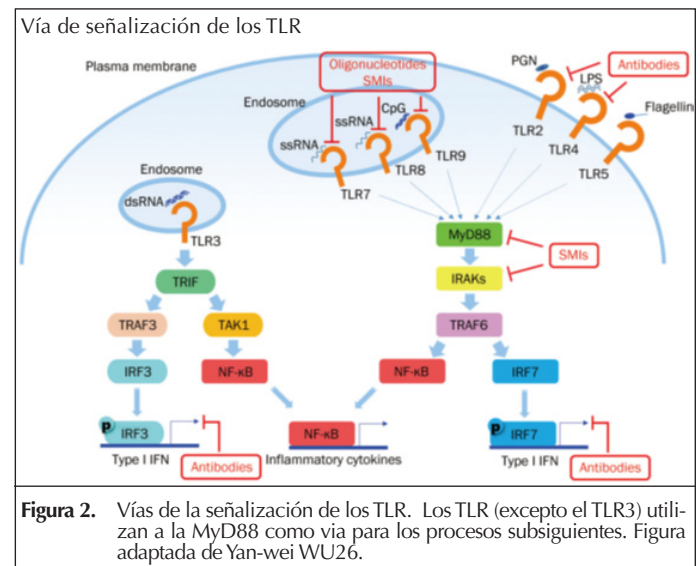


Figura 2. Vías de la señalización de los TLR. Los TLR (excepto el TLR3) utilizan a la MyD88 como vía para los procesos subsiguientes. Figura adaptada de Yan-wei WU²⁶.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS: ACTUALES Y FUTURAS

La Hidroxicloroquina (HCQ) medicamento usado contra la malaria es un antagonista de los TLR 7 / 8/9. La actividad de la HCQ se ha atribuido a la reducción de la acidificación endosomal que se requiere para la activación de TLR. Evidencias más recientes sugieren que la HCQ se une directamente a los ácidos nucleicos, causando modificaciones estructurales.

Tabla 1. Objetivos terapéuticos de la vía del Interferón en el LES

Blanco Terapéutico	Nombre	Fase de estudio
IFN Tipo I		
Am. Anti-IFNAR	Anifrolumab	Fase III
Am. Anti-IFN α	Sifalimumab	Fase II
Am. Anti-IFN α	Rontalizumab	Fase II
Am. Anti-IFN α	ASG-009	Fase I
Vacuna IFN-Kinoid	IFN-K	Fase II-b
IFN Tipo II		
Am. Anti-IFN α	AMG-811	Fase I
CDP		
Am. Anti-BDCA2	BIIB059	Fase I
Inhibidor Bcl-2	ABT-199 ABT-737	Fase I
Am. Anti-CD123	CSL362/JNJ-473	Preclínico
DNA/RNA		
Proteína de fusión Fc-RNAsa	RSLV-132	Fase II-a
DNAsa 1 recombinante		Fase I-b
TLRs		
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	DV-1179	Fase I-b/II-a
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	IRS-954	Preclínico
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	IMO-3100	Preclínico en el LES / Fase II en psoriasis
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/8/9	IMO-8400	Preclínico en el LES / Fase II en psoriasis
Inhibidor de molécula pequeña TLR 7/8/9	CpG-52364	Fase I
MyD88		
Inhibidor MyD88	ST-2825	Preclínico
JAK/STAT		
Inhibidor JAK1 / JAK3	Tofacitinib	Fase I
Inhibidor JAK1	GSK2586184	Fase II
Inhibidor JAK/SYK	R333	Fase I
Inhibidor JAK2	CEP-33779	Preclínico
Abreviaturas: Am (Anticuerpo Monoclonal)		

Numerosos agentes terapéuticos en desarrollo dirigen su atención a los TLR, o sus moléculas, incluyendo oligonucleótidos e inhibidores de molécula pequeña. Varios oligonucleótidos actúan como antagonistas de los TLR. En un estudio en fase Ib / IIa, DV-1179, un antagonista dual de TLR7 / 9, fue bien tolerado, pero no alcanzó su punto final farmacodinámico en la reducción del IFN²⁷.

Estudios preclínicos con otro antagonista dual de TLR 7 / 9, el IRS -954, mostró inhibición de la producción de IFN en las CDP en respuesta a los virus de ADN / ARN y una disminución de los complejos inmunes circulantes y mostró eficacia en modelos murinos²⁸.

Curiosamente, un aumento de la sobrevivencia de las CDP mediada por TLR7 y TLR9, también fue revertido con el tratamiento del IRS-954 en ratones con lupus²⁸.

Otro compuesto, OMI-3100, demostró que no sólo inhibe al IFN- α sino también a la IL-17 a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)²⁶.

Un antagonista TLR7 / 8/9, el OMI-8400, mostró una eficacia en modelos animales. Y está actualmente en fase I para el LES^{27,28}. Tanto OMI-3100 como OMI-8400 han sido bien tolerados y curiosamente, fueron eficaces en ensayos de fase II en la psoriasis, otra patología autoinmune asociada al INF³¹.

Inhibidores de molécula pequeña tienen la ventaja potencial de su disponibilidad oral, y los compuestos han sido diseñados para apuntar a los TLR y proteínas de señalización de esta vía, como el MyD88. El derivado de quinazolina, CpG-52364, un inhibidor de molécula pequeña de TLR7 / 8/9, ha demostrado ser seguro y más eficaz que la HCQ en los estudios preclínicos con animales^{32,33} que ha completado la fase I de ensayos clínicos en el LES, aunque no se han reportado aún resultados. El inhibidor de la dimerización de MyD88, ST-2825, interfiere con la activación de IRAK4 y IRAK1 través de MyD88, e inhibe la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la proliferación de células B inducida por TLR9 y su diferenciación^{34,35}.

CONCLUSIONES

Las células dendríticas como principal exponente de secreción de los interferones, que a través de sus diferentes receptores, que si bien faltan concluir las diferentes etapas de estudios clínicos, abren un camino más para futuros enfoques de tratamiento en el Lupus Eritematoso Sistémico.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTO

Dr. Gonzalo Pacheco, Reumatólogo e Inmunólogo Hospital Carlos G Durand, Buenos Aires - Argentina por su revisión y lectura crítica.

REFERENCIAS

1. S.R. Christensen, M.J Shlomchik. Regulation of lupus – related autoantibody production and Clinical disease by Toll – Like receptors. *Semin Immunol*, 19 (2007), 11 – 23.
2. Libro de Reumatología. Dr. José A. Maldona Cocco. Primera edición 2010. Capítulo 22. Lupus Eritematosos Sistémico. P 290.
3. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH; et col. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. 2015 May; 24(6):536-45.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Varios autores. Edición 2016.
5. Walter A. Sifuentes Giraldo, María J. García Villanueva. New therapeutic targets in systemic lupus. *Reumatología Clínica* 2012;8:201-7 -Vol. 8 Núm.4
6. Heather M. Seitz, Glenn K. Matsushima. Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2010 Apr; 29(2): 184–209.
7. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology. Elsevier 2015: 18-20.
8. Un Ziegler, Martí E, Summerfield A, Baumann A. Identification and characterization of equine blood plasmacytoid dendritic cells. *Dev Comp Immunol*. 2016 Dec; 65:352-7.
9. Blanco P, AK Palucka, M Gill, V Pascual, and J. Banchereau. 2001. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science*. 294:1540–1543.
10. Cederblad B, S. Blomberg, H. Vallin, A. Perers, G. Alm, and L Ronnblom. Patients with systemic lupus erythematosus have reduced numbers of circulating natural interferon- α producing cells. *J. Autoimmun*. 1998. 11:465–470
11. Means T.K, E Latz, F Hayashi, MR Murali, DT Golenbock, and A.D. Luster. 2005. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin. Invest*. 115:407–417.
12. Bave U, M. Magnusson, M.L. Eloranta, A. Perers, G.V. Alm, and L. Ronnblom. 2003. Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN- α -producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN- α production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG. *J. Immunol*. 171:3296–3302.
13. Fransen J. H. et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 12, 207, (2010).10.1186/2966.
14. Banchereau J. Steinman R. M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392, 245–252, (1998).10.1038/32588.
15. Pasare C. Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science* 299, 1033–1036, (2003).10.1126.
16. Bengtsson A.A., Sturfelt G., Truedsson L., Blomberg J., Alm G., Vallin H., Ronnblom L. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with anti-retroviral antibodies. *Lupus*. 2000; 9:664–671.
17. Dowland S.L., Riggs J.M., Gilfillan S., Bugatti M., Vermi W., Kolbeck R., Unanue E.R., Sanjuan M.A., Colonna M. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J. Exp. Med*. 2014;211:1977–1991. doi: 10.1084.
18. Sisirak V., Ganguly D., Lewis K.L., Couillault C., Tanaka L., Bolland S., D'Agati V., Elkon K.B., Reizis B. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med*. 2014;211:1969–1976. doi: 10.1084.
19. Hagberg N, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol* 2015; 82: 199–207.
20. Amezcua-Guerra LM, Ferrusquia-Toriz D, Castillo-Martinez D, Márquez-Velasco R. Chávez-Rueda AK, Bojalil R. Limited effectiveness for the therapeutic blockade of interferon alpha in systemic lupus erythematosus: a possible role for type III interferons. *Rheumatology* 2015; 54: 203–205.
21. Fossati L, Sobel ES, Iwamoto M, Cohen PL, Eisenberg RA, Izui S. The Yaa gene-mediated acceleration of murine lupus: Yaa- T cells from non-autoimmune mice collaborate with Yaa+ B cells to produce lupus autoantibodies in vivo. *Eur J Immunol*. 1995 Dec; 25 (12): 3412-7.
22. Chan VS, Nie YJ, Shen N, Yan S, Mok MY, Lau CS. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *AutoimmunRev* 2012; 11: 890–897.
23. Deguine J, Barton GM. MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep* 2014;6: 97.
24. Sadanaga A, Nakashima H, Akahoshi M, Masutani K, Miyake K, Igawa T, et al. Protection against autoimmune nephritis in MyD88-deficient MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1618–28.
25. Teichmann LL, Schenten D, Medzhitov R, Kashgarian M, Shlomchik MJ. Signals via the adaptor MyD88 in B cells and DCs make distinct and synergistic contributions to immune activation and tissue damage in lupus. *Immunity* 2013; 38: 528–40.
26. Wu YW, Tang W, Zuo JP. Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36:1395–1407.
27. Dynavax regains full rights to investigational TLR7/9 inhibitor DV1179 following expiration of collaboration with GSK 2014. Available from <http://investors.dynavax.com/releasedetail.cfm?releaseid=885172>. Accessed 3 February 2016.
28. 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: 3582–3586.
29. 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: 937–941.
30. Zhu F, Jiang W, Dong Y, Kandimalla E, La Monica N, Agrawal S. IMO-8400, a novel TLR7, TLR8 and TLR9 antagonist, inhibits disease development in lupus-prone NZB/W F1 mice. *J Immunol* 2012; 188:12.
31. Arcudi L. Idera pharmaceuticals announces completion of patient enrollment in phase 2 trial of IMO-3100 in patients with psoriasis. Available from <http://ir.iderapharma.com/phoenix.zhtml?c=208904&p=irol-newsArticle&ID=1745127>. Accessed 31 January 2016.
32. Masangkay EG. Idera reports top-line trial data for IMO-8400 in psoriasis. Available from <http://www.clinicalleader.com/doc/idera-reports-top-line-trial-data-for-imo-in-psoriasis-0001>. Accessed 31 January 2016.
33. Lipford G, Forsbach A, Zepp C, Nguyen T, Weeratna R, McCluskie M et al. Selective toll-like receptor 7/8/9 antagonists for the oral treatment of autoimmune diseases. Paper presented at: 2007 American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, USA [abstract 1596]. Available from <https://acr.confex.com/acr/2007/web-program/Paper8044.html>. Accessed 28 March 2016.
34. Loiarro M, Capolunghi F, Fantò N, Gallo G, Campo S, Arseni B et al. Pivotal advance: inhibition of MyD88 dimerization and recruitment of IRAK1 and IRAK4 by a novel peptidomimetic compound. *J.LeukocBiol*.2007; 82:801–810.
35. Capolunghi F, Rosado MM, Cascioli S, Girolami E, Bordasco S, Vivarelli M et al. Pharmacological inhibition of TLR9 activation blocks autoantibody production in human B cells from SLE patients. *Rheumatology* 2010; 49: 2281–2289.