

Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные

Насонов Е.Л.^{1,2}, Авдеева А.С.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:

Анастасия Сергеевна
Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:

Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 01.06.19



Насонов Е.Л. –
научный руководитель
ФГБНУ «НИИР
им. В.А. Насоновой»,
академик РАН,
профессор,
докт. мед. наук



Авдеева А.С. –
научный сотрудник
лаборатории стандартизации
терапии ревматических заболеваний
ФГБНУ «НИИР
им. В.А. Насоновой»,
канд. мед. наук

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям. В обзоре рассмотрены современные представления о роли интерферонов типа I в иммунопатогенезе ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки, и новые возможности персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; интерфероны типа I; интерфероновый «автограф»; системная красная волчанка.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–461.

IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES ASSOCIATED WITH TYPE I INTERFERON: NEW EVIDENCE

Nasonov E.L.^{1,2}, Avdeeva A.S.¹

Immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRDs) are a large group of pathological conditions with impaired immunological tolerance to autogenous tissues, leading to inflammation and irreversible organ damage. The review discusses current ideas on the role of type I interferons in the immunopathogenesis of IIRDs, primarily systemic lupus erythematosus, and new possibilities for personalized therapy.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases; type I interferons; interferon signature; systemic lupus erythematosus.

For reference: Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):452–461 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная с клинико-патогенетической точки зрения группа системных хронических болезней человека, общий механизм развития которых связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям (аутоантигенам), характеризующиеся хроническим воспалением и прогрессирующим необратимым наруше-

нием функции внутренних органов [1, 2]. Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена (СШ), идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), системной склеродермии (ССД) и ревматоидного артрита (РА), особое внимание привлекают нарушения регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I [3–7].

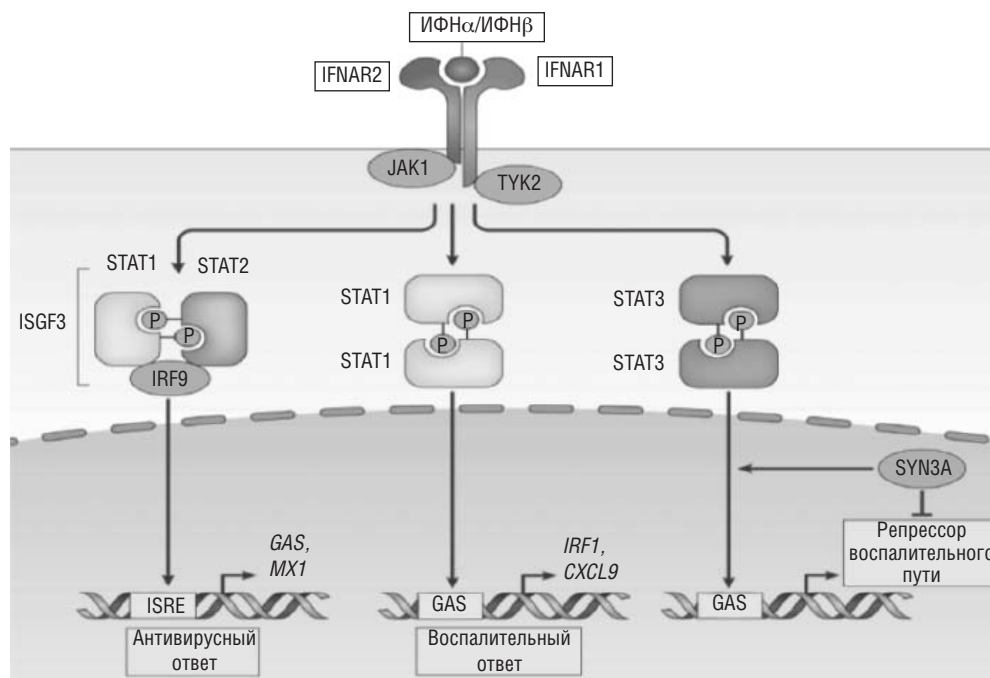


Рис. 1. Сигнальный путь ИФН типа I. IFGF3 – ИФН-стимулированный фактор 3, ISRE – ИФН-стимулированный ответ, IFR9 – ИФН-регулирующий фактор 9, GAS – гамма-активированная последовательность, SIN3A-SIN3 – гомолог регулятора транскрипции, CXCL9 – лиганд 9 CXC хемокинов, JAD – 2'5'-олигоаденилат синтетаза, MX1 – ИФН-индуцированный GTP-связывающий белок 1, P – фосфат

Напомним, что ИФН включает большую группу цитокинов, которые, с одной стороны, подавляют репликацию вирусов и координируют врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ [8], а с другой – могут принимать участие в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления [9]. ИФН подразделяются на три семейства, которые в зависимости от структуры, механизмов регуляции их синтеза и клеточных эффектов классифицируются как ИФН типа I, ИФН типа II и ИФН типа III. ИФН типа I включает 17 молекулярных субтипов, в том числе 13 субтипов ИФН α , а также ИФН β , ИФН κ и ИФН ω . В организме человека ИФН типа I является паракринным и аутокринным «регулятором» многообразных биологических процессов – модуляции врожденного и приобретенного иммунитета, подавления клеточной пролиферации и репликации вирусом. Примечательно, что, несмотря на ограниченное структурное сходство, все субтипы ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon-alpha/beta receptor – IFNAR), состоящим из одной цепи ИФН α -рецептора (IFNAR1) и одной цепи ИФН β -рецептора (IFNAR2), который относится к рецепторам цитокинов типа II, ассоциированных с сигнальным путем JAK-STAT (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription). Связывание ИФН типа I с внеклеточным доменом IFNAR1/2 приводит к конформационным изменениям внутриклеточной части рецептора и формированию рецепторного «троичного» (ternary) комплекса, участвующего в передаче ИФН-опосредованного внутриклеточного сигнала, в реализации которого ключевую роль играют ассоциированные с рецептором JAK1 и TYK2 (tyrosine kinase 2). Их активация вызывает фосфорилирование и димеризацию STAT, димеризацию и сборку IFGS3 (Interferon-stimulated gene 3) комплекса,

состоящего из STAT1, STAT2 и IRF9 (Interferon regulatory factor 9). Затем ISGF3 проникает в ядро клетки и активирует ISRE (IFN stimulated response element), который регулирует экспрессии широкого спектра (>500) ИФН-стимулированных генов (IFN-stimulated genes – ISGs), обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Активация IFNAR способствует аутоамплификации синтеза ИФН типа I (рис. 1). Другие сигнальные пути – MAPK и P3/AKT – также могут активироваться IFNAR в кооперации с JAK/STAT (или независимо) и индуцировать экспрессию ISGs. Таким образом, ИФН-опосредованная сигнализация контролируется на нескольких уровнях: интернализация рецепторов; регуляция активации JAK/STAT; активация JAK/STAT-независимых сигнальных путей; регуляция промоторных элементов. В целом, развитие ИБРЗ характеризуется быстрым массивным синтезом ИФН типа I, ассоциирующимся с обострением заболеваний и повреждением тканей. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature – IFNGS) [8, 10]. Анализ экспрессии IFNGS в различных клеточных популяциях и тканях у пациентов с ИБРЗ в сравнительном аспекте [50], наряду с совершенствованием и стандартизацией методов определения IFNGS, а также концентрации самого ИФН α в биологических жидкостях, имеет важное значение для расшифровки вклада интерферон-зависимых механизмов в патогенез ИБРЗ и персонализации терапии, связанной с применением лекарственных препаратов, специфически ингибирующих синтез или активность ИФН. Следует также подчеркнуть, что, хотя физиологическое (и патофизиологическое) значение «продуктов» ряда ISGs изучено достаточно хорошо и связано с программами защиты от виру-

сов и жизнедеятельностью клеток (ангиогенез, апоптоз, клеточная пролиферация), роль большинства из них до конца не ясна и является предметом интенсивных исследований. На клеточном уровне основные иммунные эффекты ИФН типа I, которые потенциально могут иметь патогенетическое значение в развитии ИВРЗ [7, 11], суммированы в табл. 1.

Основными («профессиональными») клетками, синтезирующими ИФН α , являются плазмцитоподобные дендритные клетки (пДК), для которых характерна конститутивная экспрессия важного ИФН-регулирующего фактора (interferon regulatory factor – IRF), IRF7, в то время как ИФН β продуцируется большинством ядросодержащих клеток (фибробласты, эпителиальные клетки, макрофаги, ДК, синовиоциты). Синтез ИФН типа I индуцируется вирусами, бактериями или экзогенными и эндогенными нуклеиновыми кислотами (НК), которые реагируют с паттерн-распознающими рецепторами: Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR) 3, 7 и 9 и цитозольные «сенсоры» НК. К последним относятся RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors) – «сенсоры» РНК, cGAS (cyclic GMF-AMP synthase) – «сенсоры» ДНК, ALS (AIM2-like receptors) – цитозольная ДНК. Отличительной характеристикой пДК является способность к поглощению вирусных НК, а также иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, посредством Fc-рецепторов, в частности Fc γ RIIA (НК-содержащие ИК), которые затем подвергаются эндоцитозу и связываются с эндосомальными TLR7/TLR8 и TLR9 («сенсоры» односпиральной РНК и ДНК соответственно). Все эти молекулы активируют трансмембранный белок STING (stimulator of interferon gene), локализующийся в митохондриальной мембране эндоплазматического ретикулума, а также MAVS (mitochondrial antiviral-signaling protein), которые в свою очередь вызывают фосфорилирование и транслокацию IRF-3 и IRF-7 в ядро и активацию сигнального пути фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и других регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов [10].

Важная роль ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ подтверждена в экспериментальных исследованиях на мышах со спонтанно развивающейся волчаночно-подобной патологией (NZB/NZWf1, MRL), у пациентов с наследственными моногенными интерферопатиями (синдром

Aicardi–Goutieres и др.) [11] и, в последние годы, при ИВРЗ, которые рассматриваются как опосредованные ИФН типа I аутоиммунные заболевания [4, 6]. Доказательством общности зависимых от ИФН типа I патогенетических механизмов при этих заболеваниях являются следующие факты [12–14].

- «Перекрещивающийся» фенотип (поражение кожи, ЦНС, кожный васкулит, волчаночно-подобные проявления) при моногенных интерферопатиях типа I и ИВРЗ, несмотря на различия в генотипе.
- Обнаружение IFNGS, коррелирующее с клиническими проявлениями и аутоиммунными нарушениями при ИВРЗ.
- Предварительные данные об эффективности ингибиторов ИФН α при ИВРЗ.
- Развитие широкого спектра «аутоиммунных» нарушений у пациентов, получающих терапию ИФН α по поводу вирусной инфекции или злокачественных новообразований.

Патогенная роль ИФН α наиболее хорошо доказана при СКВ, классическом органонеспецифическом аутоиммунном заболевании, при котором развитие генерализованного иммунного ответа против собственных НК и НК-связывающих белков, накапливающихся в кровяном русле на фоне нарушения их клиренса, приводит к развитию системного аутоиммунного воспаления [15, 16]. В то же время следует обратить внимание на чрезвычайную гетерогенность клинических проявлений СКВ, которая находит свое отражение в разнообразии механизмов иммунопатогенеза на генетическом, транскриптомном, клеточном и организменном уровнях, что необходимо принимать во внимание при изучении клинического значения биомаркеров, в том числе IFNGS и его компонентов, при этом заболевании.

ИФН типа I и НК-содержащие ИК усиливают «чувствительность» нейтрофилов пациентов с СКВ к нетозу (или апоптозу), приводя к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps), содержащих HMGB1 (high-mobility group protein B1), LL37 (антимикробный пептид), гистоны и ДНК, в свою очередь индуцирующие синтез ИФН α пДК [17]. Другими «индукторами» синтеза ИФН типа I при СКВ являются U1 и Y1 РНК, которые связываются с 70K-, Sm- и Ro60-аутоанти-

Таблица 1 Общая характеристика и иммунные эффекты ИФН типа I

Цитокин	Структура	Молекулярная масса	Рецептор	Клеточные источники	Клеточные мишени	Основные эффекты
ИФН α , ИФН β	Гомодимер	15–21 кДа (ИФН α), 22 кДа (ИФН β)	IFNAR	ПДК, в меньшей степени – другие ядро-содержащие клетки	Все клетки, экспрессирующие IFNAR	ЕК-клетки – усиление цитолитической активности Макрофаги – усиление внутриклеточного «киллинга» патогенов и экспрессия костимуляторных молекул ДК – созревание, усиление презентации антигенов Плазмцитоподобные ДК – усиление синтеза ИФН типа I, накопление в лимфатических узлах CD4+ Т-клетки – увеличение выживаемости, поляризация иммунного ответа по Th1-типу, экспрессия ИЛ12-рецепторов, образование клеток памяти CD8+ цитотоксические Т-клетки – усиление цитотоксичности, ингибция апоптоза Регуляторные (рег) Т-клетки – подавление активности T _{рег} Th17-клетки – поляризация иммунного ответа по Th17-типу и синтез ИЛ17 В-клетки – усиление дифференцировки плазматических клеток, синтеза антител и образование клеток памяти Эндотелиальные клетки – индукция апоптоза, ослабление регенерации

Примечание. ЕК-клетки – естественные киллерные клетки, ДК – дендритные клетки.

генами, а их уровень коррелирует с активностью СКВ и IFGs [18], а также РНК геномные эндогенные ретровирусы [19] и сывороточные экзосомы (микроскопические внеклеточные везикулы, участвующие в регуляции иммунитета) [20]. ИФН α является преобладающим циркулирующим ИФН типа I в сыворотке пациентов с СКВ, а гиперэкспрессия ISGs в мононуклеарных клетках периферической крови отмечается у 60–80% больных [21, 22]. Высокий уровень циркулирующего ИФН α (или IFNGS) коррелирует с наличием анти-Ro/SSA и анти-РНП [23], с «тяжестью» СКВ [24], выявляется у пациентов до постановки диагноза СКВ [25] и у кровных родственников пациентов с СКВ [26, 27], ассоциируется с развитием СКВ в группах риска [28]. Интересно, что синтез естественных аутоантител к ИФН α связан с более «мягким» течением СКВ [29]. Поскольку выраженность гиперпродукции ИФН типа I не всегда коррелирует с активностью СКВ и риском развития обострений [30–33], предполагается, что ИФН типа I может иметь более важное значение в дебюте, чем в развернутой стадии заболевания, при которой активность СКВ связана с патогенными эффектами других «провоспалительных» цитокинов, не зависящих от активации ISGs [34]. Идентифицировано большее число полиморфизмов генов, участвующих в сигнализации ИФН типа I, ассоциированных с риском развития СКВ [35], среди которых наиболее значимым является гаплотип IRF5 [36, 37]. К другим генетическим факторам относятся TYK2 и STAT4 [38], которые, наряду с IRF5, играют важнейшую роль в синтезе и сигнализации ИФН типа I. Наряду с СКВ, полиморфизм IRF5 ассоциируется с высоким уровнем циркулирующего ИФН I типа и повышенным риском развития РА, болезни Шегрена, ювенильного артрита [39–42]. При СКВ с «ранним началом» выявлена новая гомозиготная мутация с «потерей функции» (loss-of-function) гена комплемента 1R, которая характеризуется снижением концентрации комплемента и выраженной активацией синтеза ИФН типа I [43]. К другим недавно выявленным генетическим факторам, ассоциирующимся с активацией ИФН типа I при СКВ, относятся полиморфизмы гена пурин нуклеозид фосфатазы [44, 45] и дефектной формы субъединицы интегрин альфа М (CD11b) [46]. Анализ эпигенетических изменений в CD4+ Т-лимфоцитов пациентов с СКВ выявил стойкое гипометилирование некоторых ISGs, ассоциирующихся с гиперреактивностью CD4+ лимфоцитов [47]. В регуляции синтеза ИФН при СКВ принимают участие микро-РНК (miR451a и miR-302d) [48, 49].

Ведется поиск биомаркеров, более доступных для клинической практики, чем определение IFNGS. Например, имеются данные о том, что концентрация галектина-9 хорошо коррелирует со значениями индекса ISGs [50]. Перспективным ИФН-регулируемым биомаркером является SIGLEC-1 (sialic acid binding Ig-like lectin 1) – молекула клеточной адгезии, участвующая в противоинфекционном иммунитете. Установлено, что увеличение его сывороточной концентрации коррелирует с ISGs и увеличением риска развития волчаночного нефрита, а также хемокина IP-10 (IFN- α and IFN- γ -inducible protein 10) [51].

При РА отмечено увеличение уровня пДК и ИФН α / β в синовиальной ткани, ИФН α обнаруживается в периферической крови у 50% пациентов [14], том числе на доклинической стадии заболевания [52], а увеличение концентрации ИФН типа I потенциально является прогностиче-

ским биомаркером эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Например, высокая экспрессия IFGs до начала применения анти-В-клеточных моноклональных антител (мАТ) – ритуксимаба (РТМ) [53, 54] и мАТ к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6) (тоцилизумаб) [55] ассоциируется с резистентностью к терапии. Оценка соотношения ИФН α и ИФН β может быть полезна для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами ФНО α [56, 57]. Следует, однако, подчеркнуть, что выраженность экспрессии ISGs не коррелирует с активностью РА [58], а комбинированная терапия глюкокортикоидами (ГК), метотрексатом (МТ) и сульфасалазином при раннем РА приводит к подавлению экспрессии ISGs, но это не коррелирует с эффективностью терапии [59, 60].

Обсуждается значение ИФН типа I при СШ [61, 62]. Носительство некоторых генов, ассоциирующееся с гиперпродукцией ИФН типа I при СКВ (IRF5, STAT4), имеет место и у пациентов с СШ [37]. Примечательно, что ИФН β подавляет экспрессию «провоспалительных» медиаторов в периферической крови пациентов [63], в то время как при наличии IFNGS выявлены увеличение синтеза BAFF (B cell activating factor) и более высокая частота и титры аутоантител (анти-Ro/SSA и анти-LA/SSB) [64].

Развитие ССД связано с носительством генетических факторов риска, ассоциирующихся с сигнализацией ИФН типа I, таких как STAT4 и IRF5 [65–67], а IFNFS в клетках периферической крови и/или коже обнаружен у 70% пациентов и коррелирует с клиническими проявлениями заболевания, включая фиброз и легочную артериальную гипертензию [68–70]. Кроме того, IFNFS в цельной крови обнаруживается на ранней стадии заболевания до развития фиброза и коррелирует с усилением экспрессии иРНК BAFF [71].

IFNFS выявлен у почти у половины пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом [72–75] и ассоциировался с ранним развитием клинических проявлений этой патологии, преэклампсией у беременных [73], гиперпродукцией антител к β 2-гликопротеину и дисфункцией прогениторных клеток [75].

При ИВМ в мышечных биоптатах обнаруживается инфильтрация пДК, выраженная IFNGS (преобладание ИФН β), и широкий спектр ИФН-индуцируемых белков, коррелирующих с активностью заболевания при дерматомиозите (ДМ) [76, 77]. Лечение ИФН β может приводить к развитию ДМ у пациентов с рассеянным склерозом [78]. Имеются данные об ИФН α -индуцированной экспансии незрелых переходных В-клеток, обладающих «провоспалительным» фенотипом при ювенильном ДМ [79].

Учитывая важное значение гиперпродукции ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ, в настоящее время разрабатываются методы фармакотерапии, направленные на блокирование синтеза или сигнализации ИФН типа I (табл. 2). Следует подчеркнуть, что стандартная терапия ИВРЗ базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь ГК и гидроксихлорохином (ГХ), подавляет экспрессию ISGs при СШ [82], первичном антифосфолипидном синдроме [75], подострой кожной волчанке [83], «неполной» красной волчанке [84]. В связи с этим представляют интерес данные, касающиеся дефектов клеточной регуляции синтеза ИФН α при ИВРЗ, которые потенциально могут рассматриваться в контексте механизмов действия БПВП [22]. Например, имеются данные о том, что при СКВ (в отличие от нормы) моноциты теря-

ют способность подавлять синтез ИФН α пДК под действием РНК-содержащих ИК, в то время как ЕК-клетки, В-клетки и активированные Т-клетки, напротив, активно стимулируют синтез ИФН α пДК [85–87]. Эти эффекты связывают с действием ряда цитокинов, включая МР-1 β , ИЛ12, ИЛ18, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ), экспрессией клеточных молекул адгезии: LFA1 (lymphocyte-associated antigen-1), CD31 на различных клетках, взаимодействующих с пДК.

«Пионерские» работы, касающиеся блокирования эффектов самого ИФН с использованием МАТ (антицитокиновая терапия), были инициированы отечественным иммунологом профессором Семеном Владимировичем Скурковичем (Simon Skurkovich, MD, Ph. D), заведующим лабораторией иммунологии Центрального института гематологии и переливания крови в Москве (ныне – Российский гематологический научный центр) в 1974–2000 гг. (рис. 2). Эти исследования проводились в тесной кооперации с сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой – профессорами Я.А. Сигидиным и Г.В. Лукиной, которые впервые применили антитела к ИФН γ для лечения ИВРЗ [88–90]. В продолжение этих исследований в настоящее время разработаны МАТ к ИФН γ , эффективность которых изучается при СКВ [91].

Однако особое внимание привлечено к созданию ингибиторов ИФН типа I, представляющих собой МАТ к этому цитокину или их рецепторам (см. табл. 2).

Сифалимуаб (Sifalimumab) – полностью человеческие антитела к широкому спектру субтипов ИФН α (особенно ИФН α 6, ИФН2b и ИФН2a) [92] – продемонстрировали определенную эффективность при СКВ [93–95]. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) фазы IIa был включен 431 пациент с СКВ. Больные были рандомизированы на две группы, первая из которых получала ежемесячные инфузии сифалимуаба, а вторая – плацебо (ПЛ) на фоне стандартной терапии. Отмечена тенденция к более высокой эффективности тера-

пии при использовании высокой дозы препарата и у пациентов с высоким уровнем экспрессии некоторых ISGs. При ДМ/полимиозите сифалимуаб умеренно ингибировал экспрессию 13 ISGs, что ассоциировалось с положительной динамикой мышечной силы [96]. К сожалению, дальнейшие испытания этих антител при ИВРЗ приостановлены. Ронтализумаб (Rontalizumab) – полностью человеческие антитела против всех 12 субтипов ИФН α – также оказался неэффективным при СКВ [97]. Интересно, что, в отличие от данных, полученных при изучении сифалимуаба, отмечена тенденция к более выраженному эффекту терапии у пациентов с низкой экспрессией IFNGS.

Анифролумаб (MEDI546) – полностью человеческие МАТ (IgG1k), которые, связываясь с IFNAR1, вызывают его интернализацию, тем самым блокируют гетеродимеризацию IFNAR2 и, как следствие, сигнализацию, опосредованную ИФН α и ИФН β [98, 99]. Иммунологические эффекты анифролумаба включают ингибирование синтеза ИФН типа I, в меньшей степени – других цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8 на 40–50%), экспрессии CD80 и CD83 (на 30–50%), дифференцировки В-клеток в плазматические клетки [100], нейтрализацию IFNFS на 85–90% (при введении анифролумаба в дозе 300 мг каждые 4 нед в течение 48 нед). В настоящее время запланировано 11 РПКИ, посвященных оценке эффективности анифролумаба при ИВРЗ, в том числе 9 – при СКВ.

В исследование II фазы (MUSE) [101–103], в которое вошли пациенты с умеренной и тяжелой СКВ, применение анифролумаба (300 и 1000 мг каждые 4 нед, внутривенно) приводило к снижению активности заболевания (SLE responder index и SDAI-2K), положительной динамике поражения кожи (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index – CLASI), в меньшей степени – артрита, позволило снизить дозу ГК и препятствовало обострению заболевания по сравнению с группой контроля. Через 169 дней в группе пациентов, получавших анифролумаб (300 мг), достоверное снижение индекса SRI-4 и дозы ГК (<10 мг) отмечено у 34,3%, а в группе

Таблица 2 Препараты, ингибирующие ИФН при ИВРЗ [80, 81, 91]

Препарат	Разработчик	Показания
<i>МАТ к ИФНα</i>		
Сифарилумаб (Sifalimumab)	MedImmune	СКВ (фаза II)
Человеческие МАТ		ИВМ (фаза II)
Ронтализумаб (Rontalizumab)	Genentech	СКВ (фаза II)
<i>МАТ к рецептору ИФНα</i>		
Анифролумаб (Anifrolumab)	AstraZeneca, MedImmune	СКВ (фаза III) ССД (фаза I)
<i>Ингибиторы JAK/STAT</i>		
Тофациитиниб (Tofacitinib)	Pfizer	СКВ (фаза II) ССД (фаза II) ДМ (фаза I)
Барицитиниб (Baricitinib)	Eli Lilly, Incyte	СКВ (фаза II–III) Аутовоспалительные синдромы (SAVI, AGS, CANDLE)
Филготиниб (Filgotinib)	Galapagos NV, Gilead, Science	Подострая кожная волчанка (фаза II) СКВ (мембранозный нефрит) (фаза II) СШ (фаза II)

Примечание. SAVI – STING-ассоциированная васкулопатия с ювенильным началом, AGA – синдром Aicardi-Coutieres, CANDLE – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышением температуры.



Рис. 2. Проф. Семен Владимирович Скуркович

ПЛ — только у 17,6% пациентов ($p=0,014$), а через 365 дней — у 62,6 и 40,2% пациентов соответственно ($p<0,001$). Большая эффективность терапии отмечалась среди пациентов с исходно высоким значением IFNGS. Например, достоверное снижение значений индекса SRI-4 при наличии высокого значения IFNGS отмечено у 52% пациентов, получавших анифролумаб в дозе 300 мг ($p<0,001$), 38,5% пациентов — в дозе 1 г ($p=0,013$), а в группе ПЛ — у 19,7% пациентов. Лечение анифролумабом приводит к снижению концентрации ИФН-индуцируемых хемокинов, таких как IP-10, CXCL (C-X-C motif chemokine) 11, ассоциирующихся с миграцией иммунных клеток, а также цитокинов, участвующих в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки и созревания антиген-презентирующих клеток — BLC (B lymphocyte chemoattractant), BAFF и молекул, характеризующих активацию эндотелия [103]. Кроме того, наблюдалось снижение концентрации TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), а также нормализация уровня CD4+ и CD8+ Т-клеток в периферической крови, что свидетельствует о положительном эффекте ингибции ИФН типа I в отношении выживаемости иммунных клеток при СКВ. Предварительные данные свидетельствуют о способности анифролумаба подавлять экспрессию ISGs при ССД [104]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о хороших перспективах анифролумаба при СКВ, а возможно, и других ИВРЗ. Особенно важной представляется возможность персонализации терапии на основании исследования молекулярных биомаркеров, отражающих гиперпродукцию ИФН типа I. В настоящее время запланирована серия исследований фазы III — TULIP I и II (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway), которые планируется включить около 1000 пациентов с СКВ, «конечными» точками которых будут оценка динамики индекса SRI-4, стероид-сберегающий эффект, поражения кожи (индекс CLASI). К сожалению, предварительные результаты исследования TULIP I свидетельствуют о недостаточной эффективности терапии анифролумабом в отношении «первичных конечных точек при СКВ [105].

Новое направление фармакотерапии ИВРЗ в целом и «интерферопатий» в частности связан с применением низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства которых обусловлены блокированием JAK-STAT-зависимой сигнализации цитокинов, в том числе ИФН типа I и типа II [106–108].

Недавно была продемонстрирована эффективность ингибитора JAK1/2 барицитиниба у пациентов с тремя формами моногенных интерферопатий типа I — синдром CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), синдром SAVI (stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдром Aicardi–Goutieres [109], а тофацитиниба (JAK 1/3) — при семейной ознобленной (chilblain) волчанке [110, 111], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [112, 113]. Материалы экспериментальных исследований свидетельствуют о положительном влиянии тофацитиниба на течение аутоиммунной патологии у мышей с волчаночно-подобным синдромом [114, 115], в том числе в отношении снижения титров анти-ДНК, поражения почек и кожи. У пациента, страдающего РА, осложненным СКВ, применение тофацитиниба привело к снижению ти-

тров анти-ДНК [116]. Н. You и соавт. [117] суммировали данные, касающиеся применения тофацитиниба (5 мг 2 раза в день) у 10 пациентов с СКВ. Установлена быстрая положительная динамика артрита ($n=4$) и кожной сыпи ($n=6$), в отсутствие нормализации титров анти-ДНК и C3-компонента комплемента. Совсем недавно были получены данные РПКИ (фаза II; $n=314$; 24 нед) о применении барицитиниба при СКВ с преимущественным поражением суставов и кожи [118]. Пациенты были рандомизированы на три группы: барицитиниб 4 и 2 мг/сут и ПЛ — и получали стандартную базовую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, ГК в дозе ≤ 20 мг/сут, ГХ или один иммуносупрессивный препарат (MT, азатиоприн или микофенолата мофетил). Через 24 нед положительная динамика поражения кожи и/или артрита имела место у 67; 58 и 53% соответственно ($p=0,04$ при приеме барицитиниба 4 мг/сут по сравнению с ПЛ). Клинический эффект по индексу SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B и общей оценки состояния пациента врачом (Physician's Global Assessment) был достоверно выше на фоне барицитиниба (64%), чем ПЛ (48%; $p=0,02$). Снижение числа болезненных суставов было более выражено на фоне барицитиниба 4 мг/сут ($-6,9$) по сравнению с ПЛ ($-5,6$; $p=0,04$). Однако достоверной динамики распространенности и тяжести поражения кожи по индексу CLASI на фоне лечения барицитинибом по сравнению с ПЛ, а также концентрации анти-ДНК и компонентов комплемента не отмечено. Частота нежелательных лекарственных реакций на фоне лечения барицитинибом по сравнению с контролем была сходной: 6; 2 и 1%. Однако в группе, получавшей барицитиниб 4 мг/сут, у одной пациентки, в сыворотке которой были обнаружены антитела к фосфолипидам, наблюдалось развитие венозного тромбоза.

Таким образом, нарушение в системе ИФН типа I является важным компонентом патогенеза ИВРЗ. Кроме того, активация пДК, вызывающая гиперпродукцию ИФН типа I, играет фундаментальную роль в развитии псориаза [119], «парадоксального» псориаза, возникающего на фоне лечения ингибиторами ФНО α [120], а также поражения кожи при СКВ, дискоидной кожной красной волчанке [121] и «лекарственной» волчанке [122]. Ингибиторы JAK эффективны при псориазе и других иммуновоспалительных заболеваниях кожи (атопический дерматит, витилиго, алопеция и др.) [123], которые нередко сочетаются с ИВРЗ, что свидетельствует о необходимости специальных исследований селективных ингибиторов ИФН типа I. Выделение субтипов иммуновоспалительных заболеваний в зависимости от экспрессии IRG позволит расширить представления о природе их гетерогенности как клинко-иммунологических синдромов и создает предпосылки для персонализированной терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
- Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
- Rönnblom L, Eloranta M-L. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:248-53. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835c7e32
- Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
- Green DS, Young HA, Valencia JC. Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. *J Biol Chem*. 2017;292(34):13925-33. doi: 10.1074/jbc.R116.774745
- Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
- Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-28. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31
- Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
- Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337-70. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
- Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:36-49. doi: 10.1038/nri3581
- Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity: type I interferonopathies. *Ann N Y Acad Sci Nov*. 2011;1238:91-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x
- Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1431-42. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431::AID-ANR3>3.0.CO;2-E
- Picard C, Belot A. Does type-I interferon drive systemic autoimmunity? *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):897-902. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.001
- Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2029-36. doi: 10.1136/ard.2011.150326
- Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17:44-52. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.009
- Crow MK, Olfertier M, Kirou KA. Type I Interferons in Autoimmune Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-93. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
- Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3:ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
- Doedens JR, Jones WD, Hill K, et al. Blood-borne Rna correlates with disease activity and Ifn-stimulated gene expression in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2016;197:2854-63. doi: 10.4049/jimmunol.1601142
- Mavragani CP, Sagalovskiy I, Guo Q, et al. Expression of long interspersed nuclear element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2686-96. doi: 10.1002/art.39795
- Lee JY, Park JK, Lee EY, et al. Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:264. doi: 10.1186/s13075-016-1159-y
- Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415-28. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.0
- Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103-10. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
- Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1044-53. doi: 10.1002/art.30187
- Baeckler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610-5. doi: 10.1073/pnas.0337679100
- Munroe ME, Lu R, Zhao YD, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2014-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-2081
- Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, et al. High serum IFN- α activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2007;8:492-502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408
- Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R151. doi: 10.1186/ar3101
- Ad Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1432-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
- Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- α autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2407-15. doi: 10.1002/art.30399
- Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1440-6. doi: 10.1136/ard.2008.093146
- Petri M, Singh S, Tesfayone H, et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(11):980-9. doi: 10.1177/0961203309105529
- Rose T, Grutzkau A, Klotzsche J, et al. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1618-26. doi: 10.1093/rheumatology/kex220
- Connelly KL, Kandane-Rathayake R, Huq M, et al. Longitudinal association of type I interferon-induced chemokines with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scientific Report*. 2018;8:3268. doi: 10.1038/s41598-018-20203-9
- Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell*. 2016;165(3):551-65. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
- Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Genetics of the type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:657-69. doi: 10.2217/ijr.13.58
- Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunningham Graham DS, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017;8:16021. doi: 10.1038/ncomms16021

37. Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, et al. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):463-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200463
38. Hagberg N, Joellsson M, Leonard D, et al. The Stat4 Sle risk allele Rs7574865[T] is associated with increased IL-12-induced IFN- γ production in T cells from patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1070-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212794
39. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(11):1284-92. doi: 10.1038/ng.2792
40. Angiolilli C, Marut W, van der Kroef M, et al. New insights into the genetics and epigenetics of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):657-73. doi: 10.1038/s41584-018-0099-0
41. Dieguez-Gonzalez R, Calaza M, Perez-Pampin E, et al. Association of interferon regulatory factor 5 haplotypes, similar to that found in systemic lupus erythematosus, in a large subgroup of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1264-74. doi: 10.1002/art.23426
42. Nordang GB, Viken MK, Amundsen SS, et al. Interferon regulatory factor 5 gene polymorphism confers risk to several rheumatic diseases and correlates with expression of alternative thymic transcripts. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):619-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker364
43. Demirkaya E, Zhou Q, Smith CK, et al. Brief report: deficiency of complement 1r subcomponent in early-onset systemic lupus erythematosus: the role of disease-modifying alleles in a monogenic disease. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1832-9. doi: 10.1002/art.40158
44. Ghodke-Puranik Y, Dorschner JM, Vsetecka DM, et al. Lupus-associated functional polymorphism in Pnp causes cell cycle abnormalities and interferon pathway activation in human immune cells. *Arthritis Rheum*. 2017;69:2328-37. doi: 10.1002/art.40304
45. Kariuki SN, Ghodke-Puranik Y, Dorschner JM, et al. Genetic analysis of the pathogenic molecular sub-phenotype interferon-alpha identifies multiple novel loci involved in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2015;16:15-23. doi: 10.1038/gene.2014.57
46. Faridi MH, Khan SQ, Zhao W, et al. Cd11b activation suppresses TLR-dependent inflammation and autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2017;127:1271-83. doi: 10.1172/JCI88442
47. Coit P, Jeffries M, Alterok N, et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poising of interferon-regulated genes in naive CD4+ T cells from lupus patients. *J Autoimmun*. 2013;43:78-84. doi: 10.1016/j.jaut.2013.04.003
48. Cheng J, Wu R, Long L, et al. Mirna-451a targets Ifn regulatory factor 8 for the progression of systemic lupus erythematosus. *Inflammation*. 2017;40:676-87. doi: 10.1007/s10753-017-0514-8
49. Smith S, Fernando T, Wu PW, et al. Microrna-302d targets Irf9 to regulate the Ifn-induced gene expression in SLE. *J Autoimmun*. 2017;79:105-11. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.003
50. Van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1810-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
51. Oliveira JJ, Karrar S, Rainbow DB, et al. The plasma biomarker soluble SIGLEC-1 is associated with the type I interferon transcriptional signature, ethnic background and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):152. doi: 10.1186/s13075-018-1649-1
52. Lübbes J, Brink M, van de Stadt LA, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):776-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-2
53. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3607-14. doi: 10.1002/art.27702
54. Raterman HG, Vosslander S, De RS, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R95. doi: 10.1186/ar3819
55. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1421-31. doi: 10.1002/art.38400
56. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon- β/α ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62:392-401. doi: 10.1002/art.27226
57. Wampler Muskard T, Vashisht P, Dorschner JM, et al. Increased pretreatment serum IFN- β/α ratio predicts non-response to tumour necrosis factor α inhibition in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1757-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208001
58. De Jong TD, Blits M, de Ridder S, et al. Type I interferon response gene expression in established rheumatoid arthritis is not associated with clinical parameters. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:Article number 290. doi: 10.1186/s13075-016-1191-y
59. De Jong TD, Vosslander S, Blits M, et al. Effect of prednisone on type I interferon signature in rheumatoid arthritis: consequences for response prediction to rituximab. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:78. doi: 10.1186/s13075-015-0564-y
60. De Jong TD, Snoek T, Mantel E, et al. Dynamics of the Type I Interferon Response During Immunosuppressive Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2019 Apr 24;10:902. doi: 10.3389/fimmu.2019.00902
61. Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Ronnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:471-81. doi: 10.1097/BOR.0000000000000524
62. Nezos A, Gravani F, Tassidou A, et al. Type I and II interferon signatures in Sjogren's syndrome pathogenesis: contributions in distinct clinical phenotypes and Sjogren's related lymphomagenesis. *J Autoimmun*. 2015;63:47-58. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.002
63. Benchabane S, Belkhef M, Belguendouz H, et al. Interferon- γ inhibits inflammatory responses mediators via suppression of iNOS signaling pathway in PBMCs from patients with primary Sjögren's syndrome. *Inflammopharmacology*. 2018;26:1165-74. doi: 10.1007/s10787-018-0499-4
64. Bodewes ILA, Al-Ali S, van Helden-Meeuwse CG, et al. Systemic interferon type I and type II signatures in primary Sjögren's syndrome reveal differences in biological disease activity. *Rheumatology*. 2018;57:921-30. doi: 10.1093/rheumatology/kex490
65. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2472-9. doi: 10.1002/art.24688
66. Gourh P, Agarwal SK, Divecha D, et al. Polymorphisms in TBX21 and STAT4 increase the risk of systemic sclerosis: evidence of possible gene-gene interaction and alterations in Th1/Th2 cytokines. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3794-806. doi: 10.1002/art.24958
67. Rueda B, Broen J, Simeon C, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet*. 2009;18:2071-7. doi: 10.1093/hmg/ddp119
68. Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in Systemic Sclerosis. *Cytokine*. 2019 Jan 23. doi: 10.1016/j.cyt.2018.12.018

69. Christmann RB, Sampaio-Barros P, Stifano G, et al. Association of interferon- and transforming growth factor β -regulated genes and macrophage activation with systemic sclerosis-related progressive lung fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:714-25. doi: 10.1002/art.38288
70. George PM, Oliver E, Dorfmueller P, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014;114:677-88. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.302221
71. Brkic Z, van Bon L, Cossu M, et al. The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1567-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207
72. Van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, Versnel MA, et al. Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to proinflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:e81. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210485
73. Ugolini-Lopes MR, Torrezan GT, Gandara APR, et al. Enhanced type I interferon gene signature in primary antiphospholipid syndrome: Association with earlier disease onset and preeclampsia. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):393-8. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.004
74. Palli E, Kravvariti E, Tektonidou MG. Type I Interferon Signature in Primary Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Laboratory Associations. *Front Immunol.* 2019;10:487. doi: 10.3389/fimmu.2019.00487
75. Grenn RC, Yalavarthi S, Gandhi AA, et al. Endothelial progenitor dysfunction associates with a type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:450-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209442
76. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon- β/α -mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol.* 2005;57:664-78. doi: 10.1002/ana.20464
77. Liao AP, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Interferon β is associated with type I interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:831-6. doi: 10.1136/ard.2010.139949
78. Somani A-K, Swick AR, Cooper KD, et al. Severe dermatomyositis triggered by interferon beta-1a therapy and associated with enhanced type I interferon signaling. *Arch Dermatol.* 2008;144:1341-9. doi: 10.1001/archderm.144.10.1341
79. Piper CJM, Wilkinson MGL, Deakin CT, et al. CD19+CD24hiCD38hi B Cells Are Expanded in Juvenile Dermatomyositis and Exhibit a Pro-Inflammatory Phenotype After Activation Through Toll-Like Receptor 7 and Interferon- α . *Front Immunol.* 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01372
80. Oon S, Wilson NJ, Wicks I. Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway. *Clin Transl Immunol.* 2016;5:e79. doi: 10.1038/cti.2016.26
81. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, et al. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs.* 2015;75:835-46. doi: 10.1007/s40265-015-0394-x
82. Bodewes ILA, Gottenberg JE, van Helden-Meeuwsen CG, et al. Hydroxychloroquine treatment downregulates systemic interferon activation in primary Sjögren's syndrome in the JOQUER randomized trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 25. doi: 10.1093/rheumatology/kez242
83. Gardet A, Pellerin A, McCarl CA, et al. Effect of in vivo Hydroxychloroquine and ex vivo Anti-BDCA2 mAb Treatment on pDC IFN γ Production From Patients Affected With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2019;10:275. doi: 10.3389/fimmu.2019.00275
84. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, et al. Clinical and Immunologic Profiles in Incomplete Lupus Erythematosus and Improvement with Hydroxychloroquine Treatment. *Autoimmune Dis.* 2016;8791629. doi: 10.1155/2016/8791629
85. Eloranta ML, Lövgren T, Finke D, et al. Regulation of the interferon- α production induced by RNA-containing immune complexes in plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2418-27. doi: 10.1002/art.24686
86. Berggren O, Hagberg N, Weber G, et al. B lymphocytes enhance the interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3409-19. doi: 10.1002/art.34599
87. Leonard D, Eloranta ML, Hagberg N, et al. Activated T cells enhance interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells stimulated with RNA-containing immune complexes. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1728-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208055
88. Skurkovich SV, Klinova EG, Eremkina EI, Levina NV. Immunosuppressive effect of anti-interferon serum. *Nature.* 1974;247:551-2. doi: 10.1038/247551a0
89. Skurkovich SV, Loukina GV, Sigidin YA, Skurkovich BS. Successful first-time use of antibodies to interferon- γ alone and combined with antibodies to tumor necrosis factor- α to treat rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, Behcet's syndrome). *Int J Immunother.* 1998;14:23-32.
90. Sigidin AY, Loukina GV, Skurkovich B, Skurkovich SV. Randomized double-blind trial of anti-interferon- γ antibodies in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:203-7. doi: 10.1080/030097401316909530
91. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
92. Yao Y, Higgs BW, Morehouse C, et al. Development of potential pharmacodynamic and diagnostic markers for anti-IFN- α monoclonal antibody trials in systemic lupus erythematosus. *Hum Genom Proteom.* 2009;Article ID 374312. doi: 10.4061/2009/37431210.4061/2009/374312
93. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1905-13. doi: 10.1136/ard.2010.144485
94. Petri M, Wallace DJ, Spindler A, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1011-21. doi: 10.1002/art.37824
95. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1909-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208562
96. Tcherepanova I, Curtis M, Sale M, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2013;71(Suppl 3):536.3-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.3140
97. Kalunian KC, Merrill JT, Maciucia R, et al. A phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:196-202. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206090
98. Peng L, Oganesyan V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs.* 2015;7:428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810
99. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5:e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261

100. Felten R, Scher F, Sagez F, et al. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1535-43. doi: 10.2147/DDDT.S170969
101. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2017;69:376-86. doi: 10.1002/art.39962
102. Merrill JT, Furie R, Werth VP, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000284. doi: 10.1136/lupus-2018-000284
103. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286
104. Goldberg A, Geppert T, Schiopu E, et al. Dose-escalation of human anti-interferon- α receptor monoclonal antibody MEDI-546 in subjects with systemic sclerosis: a phase I, multi-center, open label study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R57. doi: 10.1186/ar4492
105. Update on TULIP 1 phase III trial for anifrolumab in systemic lupus erythematosus. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-tulip-1-phase-iii-trial-for-anifrolumab-in-systemic-lupus-erythematosus-31082018.html>. Accessed January 10, 2019.
106. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
107. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
108. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
109. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoimmune inflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
110. König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):468-72.
111. Rodero MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):e75. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
112. Seo J, Kang J-A, Suh DI, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1396-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
113. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R, et al. Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. *J Clin Immunol.* 2019 Jul;39(5):476-85. doi: 10.1007/s10875-019-00645-0
114. Ikeda K, Hayakawa K, Fujishiro M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunol.* 2017;18(1):41. doi: 10.1186/s12865-017-0225-9
115. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L, et al. Tofacitinib Ameliorates Murine Lupus and Its Associated Vascular Dysfunction. *Arthritis Rheum.* 2017;69(1):148-60. doi: 10.1002/art.39818
116. Yamamoto M, Yokoyama Y, Shimizu Y, et al. Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):633-4. doi: 10.3109/14397595.2015.1069473
117. You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2019 Apr 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
118. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
119. Zhang LJ. Type I Interferons Potential Initiating Factors Linking Skin Wounds With Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:1440. doi: 10.3389/fimmu.2019.01440
120. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol.* 2018;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746
121. Robinson ES, Werth VP. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Cytokine.* 2015;73:326-34. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.031
122. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Safe.* 2015;14:361-78. doi: 10.1517/14740338.2015.995089
123. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology. Current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat.* 2018 Nov;15:1-22. doi: 10.1080/09546634.2018.1546043