

RECOMMENDATIONS

- Monitoring of TLR7 and blood IL-29 are recommended in patients with SLE for assessment, early detection of renal affection and follow up of disease activity.
- IL-29 may provide a novel research target for the pathogenesis and therapy of SLE.
- TLR 7 could provide a biochemical basis for the development of block of TLR and targeting therapy for treatment and even prevention of the diseases.
- Although, IL29 and TLR7 correlate with the activity index of renal biopsy, but they can not substitute the renal biopsy, but they can help in assessment of patients.
- Further studies are needed in large number of patients and different age groups to evaluate the potential role of TLR7 and serum interleukin 29 in assessment of SLE disease activity using other organ specific indices since prevention of flares, especially severe flares are major therapeutic goals.
- The correlation between TLR7 and serum IL-29 with the pathological findings in renal biopsy need more evaluation in assessing their correlation to the different detailed parameters in the activity and chronicity indices and their relation to the clinical situation of the disease as it could result in more understanding of their role in the pathogenic process of lupus nephritis making them excellent candidates for the forthcoming therapeutic interventions.

REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110-21.
2. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
3. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1251-62.
4. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-12.
5. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010; 19: 119-29.
6. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman D, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550-7.
7. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38-44.
8. Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010; 16: 47-57.
9. Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J Intern Med* 2009; 10: 1365-2796.
10. Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K, et al. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutière's syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 811-5.
11. Sontheimer RD, Racila E, Racila DM. C1q: its functions within the innate and adaptive immune responses and its role in lupus autoimmunity. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 14-23.
12. Kallel-Sellami M, Laadhar L, Zerzeri Y, Makni S. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus: consensus and dilemma. *Exp Rev Clin Immunol* 2008; 4: 629-37.
13. Sestak AL, Nath SK, Sawalha AH, Harley JB. Current status of lupus genetics. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:210.
14. Barcellos LF, May SL, Ramsay PP, Quach HL, Lane JA, Nititham J, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000696
15. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2009; 41: 1228-33.

16. Hawn TR, Wu H, Grossman JM, Hahn BH, Tsao BP, Aderem A. A stop codon polymorphism of Toll-like receptor 5 is associated with resistance to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10593-7.
17. Gorman CL, Russell AI, Zhang Z, Cunninghame GD, Cope AP, Vyse TJ. Polymorphisms in the CD3Z gene influence TCRzeta expression in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *J Immunol* 2008; 180: 1060-70.
18. 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: 2481-7.
19. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sánchez E, Velázquez-Cruz R, Eriksson N, et al. STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1746-53.
20. Niederer HA, Clatworthy MR, Willcocks LC, Smith KG. FcγRIIB, and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 69-88.
21. Kelley J, Johnson MR, Alarcón GS, Kimberly RP, Edberg JC. Variation in the relative copy number of the TLR7 gene in patients with systemic lupus erythematosus and healthy control subjects. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3375-8.
22. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009; 33: 3-11.
23. Tenbrock K, Juang YT, Leukert N, Roth J, Tsokos GC. The transcriptional repressor cAMP response element modulator- α interacts with histone deacetylase 1 to repress promoter activity. *J Immunol* 2006; 177: 6159-64.
24. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3648-54.
25. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 345-8.
26. Perl A, Fernandez D, Talarico T, Phillips PE. Endogenous retroviral pathogenesis in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 483-92.
27. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2006; 39: 63-70.
28. Klein RS, Sayre RM, Dowdy JC, Werth VP. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 320-4.
29. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: An update. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 46-50.
30. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, et al. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med* 2008; 205: 1099-108.
31. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J109-J19.

32. Chang DM, Chu SJ, Chen HC, Kuo SY, Lai JH. Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1623-6.
33. Pathak S, Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2011, 13:241.
34. Kanta H, Mohan C. Three checkpoints in lupus development: central tolerance in adaptive immunity, peripheral amplification by innate immunity and end-organ inflammation. *Genes Immun* 2009; 10, 5: 390-6.
35. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1733-42.
36. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517.
37. Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol* 2008; 181: 8761-6.
38. Zhang Z, Kyttaris VC, Tsokos GC. The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis. *J Immunol* 2009; 183: 3160-9.
39. Jacobi AM, Zhang J, Mackay M, Aranow C, Diamond B. Phenotypic characterization of autoreactive B cells-checkpoints of B cell tolerance in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2009; 4:e5776.
40. Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, et al. Selective dysregulation of the FcγRIIB receptor on memory B cells in SLE. *J Exp Med* 2006; 203: 2157-64.
41. Surolia I, Pirnie SP, Chellappa V, Taylor KN, Cariappa A, Moya J, et al. Functionally defective germline variants of sialic acid acetyltransferase in autoimmunity. *Nature* 2010; 466: 243-7.
42. Gerl V, Lischka A, Panne D, Grossmann P, Berthold R, Hoyer BF, et al. Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1370-7.
43. 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: 937-41.
44. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Extended report: clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-8.
45. Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 519-25.
46. 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: 2074-8.
47. 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.
48. Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 43-5.
 49. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
 50. Petri M, Orbai AM, Alarcón 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: 2677-86.
 51. 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: 1143-51.
 52. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685-708.
 53. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
 54. Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 756-60.
 55. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Vitali C, Carrai P, Neri R, et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 445-50.
 56. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 405-9.
 57. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
 58. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol* 1992; 19: 53-9.
 59. Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JW, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 326-9.
 60. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006; 85: 147-56.
 61. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 857-60.
 62. 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* 2012; 64: 797-808.

63. Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:250.
64. Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:202.
65. Alexander JJ, Hack BK, Jacob A, Chang A, Haas M, Finberg RW, et al. Abnormal immune complex processing and spontaneous glomerulonephritis in complement factor H-deficient mice with human complement receptor 1 on erythrocytes. *J Immunol* 2010; 185: 3759-67.
66. Mjelle JE, Rekvig OP, Vlag JVD, Fenton KA. Nephritogenic antibodies bind in glomeruli through interaction with exposed chromatin fragments and not with renal cross-reactive antigens. *J Autoimmun* 2011; 44: 373-8.
67. Fenton KA, Rekvig OP. A central role of nucleosomes in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 104-13.
68. Fenton K, Fismen S, Hedberg A, Seredkina N, Fenton C, Mortensen ES, et al. Anti-dsDNA antibodies promote initiation, and acquired loss of renal Dnase1 promotes progression of lupus nephritis in autoimmune (NZBxNZW) F1 mice. *PLoS One* 2009, 4:e8474.
69. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 19–24.
70. Yung S, Chan TM. Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown. *Clin Dev Immunol* 2012.
71. Sekine H, Ruiz P, Gilkeson GS, Tomlinson S. The dual role of complement in the progression of renal disease in NZB/W F1 mice and alternative pathway inhibition. *Mol Immunol* 2011; 49: 317-23.
72. Sekine H, Kinser TT, Qiao F, Martinez E, Paulling E, Ruiz P, et al. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1076-85.
73. Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 285-95.
74. Kim WU, Sreih A, Bucala R. Toll-like receptors in systemic lupus erythematosus prospects for therapeutic intervention. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 204–8.
75. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 138–45.
76. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33: 1563–9.
77. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 435–9.
78. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, HaasM, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34: 332–5.

79. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Remy P, Mignon F, Mery JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001; 59: 304–6.
80. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-50.
81. Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *J Rheumatol* 2011, 50: 824-9.
82. Tsumagari T, Fukumoto S, Kinjo M, Tanaka K. Incidence and significance of intrarenal vasculopathies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Pathol* 1985; 16: 43-9.
83. Samson M, Audia S, Leguy V, Berthier S, Janikashvili N, Martin L, et al. Haemolytic-uraemic syndrome during severe lupus nephritis: efficacy of plasma exchange. *J Intern Med* 2012; 42: 95-8.
84. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *J Rheumatol* 2008; 47: 702–7.
85. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 220–5.
86. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-66.
87. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–28.
88. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 863–8.
89. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959-65.
90. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
91. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
92. Skaqq B, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE-mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 214–23.

93. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 227–41.
94. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta analysis. *J Rheumatol* 2011; 38: 69–78.
95. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *J Rheumatol* 2010; 49: 128–40.
96. Dall’Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 351–7.
97. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, Traitanon O, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 78: 389–95.
98. Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 559–75.
99. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083–9.
100. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61-4.
101. Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: advances in fertility preservation. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 99-108.
102. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; 76: 307-17.
103. Tang Z, Yang G, Yu C, Yu Y, Wang J, Hu W, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrol* 2008; 13: 702-7.
104. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 152-60.
105. Austin HA III, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901-11.
106. Chen W, Tang X, Liu Q, Fu P, Liu F, Liao Y, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 235–44.

107. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled doubleblind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 606-15.
108. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925-32.
109. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, et al. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 92-7.
110. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222-33.
111. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. *J Rheumatol* 2013; 52: 847-55.
112. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *J Rheumatol* 2010; 49: 1502-4.
113. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al, for the BLISS-76 Study Group. 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: 3918-30.
114. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Beulah NJ, Kleoudis CS, et al. Extended report: belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1343-9.
115. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al, for the ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Eng J Med* 2011; 365: 1886-95.
116. Anderson KV, Bokla L, Nüsslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985; 42: 791-8.
117. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart J, Hoffmann J. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973-83.
118. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-7.
119. Huang Y, Temperley ND, Ren L, Smith J, Li N, Burt DW. Molecular evolution of the vertebrate TLR1 gene family-a complex history of gene duplication, gene conversion, positive selection and co-evolution. *BMC Evol Biol* 2011; 11: 149
120. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 987-95.

121. Basith S, Manavalan B, Lee G, Kim SG, Choi S. Toll-like receptor modulators: a patent review (2006-2010). *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21: 927-44.
122. Janssens S, Beyaert R. Role of toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 637-46.
123. Kubarenko AV, Ranjan S, Colak E, George J, Frank M, Weber ANR. Comprehensive modeling and functional analysis of Toll-like receptor ligand-recognition domains. *Protein sci* 2010; 19: 558-69.
124. O'Neill LAJ, Bryant CE, Doyle SL. Therapeutic targeting of toll-like receptors for infectious and inflammatory diseases and cancer. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 177-97.
125. Wong CK, Wong PTY, Tam LS, Li EK, Chen DP, Lam CWK. Activation profile of toll-like receptors of peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2009; 159: 11-22.
126. Girard R, Pedron T, Uematsu S, Balloy V, Chignard M, Akira S, et al. Lipopolysaccharides from *Legionella* and *Rhizobium* stimulate mouse bone marrow granulocytes via Toll-like receptor 2. *J Cell Sci* 2003; 116: 293-302.
127. Thakran S, Li H, Lavine CL, Miller MA, Bina JE, Bina XR, et al. Identification of *Francisella tularensis* lipoproteins that stimulate the toll-like receptor (TLR) 2/TLR1 heterodimer. *J Biol Chem* 2008; 283: 3751-60.
128. Lotz S, Aga E, Wilde I, van Zandbergen G, Hartung T, Solbach W, et al. Highly purified lipoteichoic acid activates neutrophil granulocytes and delays their spontaneous apoptosis via CD14 and TLR2. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 467-77.
129. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099-103.
130. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999; 274: 10689-92.
131. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, et al. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999; 162: 3749-52.
132. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, Godowski PJ, Madara JL. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 2001; 167: 1882-5.
133. Tallant T, Deb A, Kar N, Lupica J, de Veer MJ, DiDonato JA. Flagellin acting via TLR5 is the major activator of key signaling pathways leading to NF-kappa B and proinflammatory gene program activation in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol* 2004; 4: 33.
134. Yamamoto M, Sato S, Mori K, Hoshino K, Takeuchi O, Takeda K, et al. Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling. *J Immunol* 2002; 169: 6668-72.

135. Helmy M, Gohda J, Inoue J, Tomita M, Tsuchiya M, Selvarajoo K. Predicting novel features of toll-like receptor 3 signaling in macrophages. *PLoS One* 2009; 4:e4661.
136. Carty M, Bowie AG. Recent insights into the role of toll-like receptors in viral infection. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 397–406.
137. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14.
138. Gosu V, Basith S, Kwon OP, Choi S. Therapeutic applications of nucleic acids and their analogues in toll-like receptor signaling. *Molecules* 2012;17: 13503-29.
139. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3: 196-200.
140. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303: 1526-9.
141. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis e Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004; 303: 1529-31.
142. Gantier MP, Tong S, Behlke MA, Xu D, Phipps S, Foster PS, et al. TLR7 is involved in sequence-specific sensing of single-stranded RNAs in human macrophages. *J Immunol* 2008; 180: 2117-24.
143. Chuang TH, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 372-8.
144. Negishi H, Yanai H, Nakajima A, Koshiba R, Atarashi K, Matsuda A, et al. Cross-interference of RLR and TLR signaling pathways modulates antibacterial T cell responses. *Nat Immunol* 2012; 13: 659-66.
145. Bauer S, Kirschning CJ, Häcker H, Redecke V, Hausmann S, Akira S, et al. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9237-42.
146. Agrawal S, Gupta S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 signals directly activate human peripheral blood naive and memory B cell subsets to produce cytokines, chemokines, and hematopoietic growth factors. *J Clin Immunol* 2011; 31: 89-98.
147. Fitzner N, Clauberg S, Essmann F, Liebmann J, Kolb-Bachofen V. Human skin endothelial cells can express all 10 TLR genes and respond to respective ligands. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 138-46.
148. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408:740-5.
149. Kadowaki N, 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: 863-9.
150. Jarrossay D, Napolitani G, Colonna M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3388-93.

151. Krishnan J, Basith S, Choi S. Advances in Toll-like Receptor Signaling. *Advances in Systems Biology* 2012; 1:5-15.
152. Hruz P, Zinkernagel AS, Jenikova G, Botwin GJ, Hugot JP, Karin M, et al. NOD2 contributes to cutaneous defense against *Staphylococcus aureus* through alpha-toxin-dependent innate immune activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 12873-8.
153. Hajishengallis G, Lambris JD. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11; 187-200.
154. Kontaki E, Boumpas DT. Innate immunity in systemic lupus erythematosus: sensing endogenous nucleic acids. *J Autoimmun* 2010; 35: 206-11.
155. Uematsu S, Akira S. Toll-like Receptors and Type I Interferons. *J Biol Chem* 2007; 282: 15319–23.
156. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 240–73.
157. Horton CG, Farris AD. Toll-like receptors in SLE: potential targets for therapeutic intervention. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:1-7.
158. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32: 305-15.
159. Levy DE, Marie´ IJ, Durbin JE. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. *Cur Opin Virol* 2011; 1: 476–86. Doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001.
160. Thiel CS, Paulsen K, Bradacs G, Lust K, Tauber S, Dumrese C, et al. Rapid alterations of cell cycle control proteins in human T lymphocytes in microgravity. *Cell Commun Signal* 2012; 10: 1.
161. Fu H, Subramanian RR, Masters SC. 14-3-3 proteins: structure, function, and regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 617-47.
162. Jing YY, Han ZP, Sun K, Zhang SS, Hou J, Liu Y, et al. Toll-like receptor 4 signaling promotes epithelial-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma induced by lipopolysaccharide. *BMC Med* 2012; 10: 98.
163. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 823-35.
164. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011; 145: 341-55.
165. Kim S, Karin M. Role of TLR2-dependent inflammation in metastatic progression. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1217: 191-206.
166. Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, White S, Timms J, Waterfield MD. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 615-75.
167. Hervas-Stubbs S, Perez-Gracia JL, Rouzaut A, Sanmamed MF, Le Bon A, Melero I. Direct effects of type I interferons on cells of the immune system. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2619-27.
168. Kelly C, Klenerman P, Barnes E. Interferon lambdas: the next cytokine storm. *Gut* 2011; 60: 1284-93.

169. Dornhoff H, Siebler J, Neurath MF. Potential role of interferon-lambda in the treatment of inflammation and cancer: an update. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res* 2011; 3: 51–7.
170. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new Addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 555-64.
171. Zahn S, Rehkämper C, Kümmerer BM, Ferring-Schmidt S, Bieber T, Tüting T, et al. Evidence for a pathophysiological role of keratinocyte-derived type III interferon (IFN λ) in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 133–140.
172. Pascual V, Farkas L, Banchereau J. Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 1–7.
173. Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, et al. IL-28A and IL-29 mediate anti-proliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G960-8.
174. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003; 4: 69-77.
175. Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol* 2005; 79: 3851–4.
176. Doyle SE, Schreckhise H, Khuu-Duong K, Henderson K, Rosler R, Storey H, et al. Interleukin-29 uses a type 1 interferon-like program to promote antiviral responses in human hepatocytes. *Hepatology* 2006; 44: 896-906.
177. Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, Yoffe B, de la Torre A, Flamm S, et al. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 822-32.
178. Jordan WJ, Eskdale J, Srinivas S, Pekarek V, Kelner D, Rodia M, et al. Human interferon lambda-1 (IFN-lambda1//IL-29) modulates the Th1//Th2 response. *Genes Immun* 2007; 8: 254-61.
179. Srinivas S, Dai J, Eskdale J, Gallagher GE, Megjugorac NJ, Gallagher G. Interferon-lambda1 (interleukin-29) preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses in vitro. *Immunol* 2008; 125: 492-502.
180. Morrow MP, Yan J, Pankhong P, Shedlock DJ, Lewis MG, Talbott K, et al. IL-28B/IFN-lambda 3 drives granzyme B loading and significantly increases CTL killing activity in macaques. *Mol Ther* 2010; 18: 1714-23.
181. Witte K, Gruetz G, Volk HD, Looman AC, Asadullah K, Sterry W, et al. Despite IFN- λ receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines. *Genes Immun* 2009; 10: 702-14.
182. Wolk K, Witte K, Witte E, Proesch S, Schulze-Tanzil G, Nasilowska K, et al. Maturing dendritic cells are an important source of IL-29 and IL-20 that may cooperatively increase the innate immunity of keratinocytes. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1181-93.

183. Osterlund PI, Pietila TE, Veckman V, Kotenko SV, Julkunen I. IFN regulatory factor family members differentially regulate the expression of type III IFN (IFN-lambda) genes. *J Immunol* 2007; 179: 3434–42.
184. Sirén J, Pirhonen J, Julkunen I, Matikainen S. IFN-alpha regulates TLR-dependent gene expression of IFN-alpha, IFN-beta, IL-28, and IL-29. *J Immunol* 2005; 174: 1932–7.
185. Tissari J, Sirén J, Meri S, Julkunen I, Matikainen S. IFN-alpha enhances TLR3-mediated antiviral cytokine expression in human endothelial and epithelial cells by up-regulating TLR3 expression. *J Immunol* 2005; 174: 4289–94.
186. Dacie JV and Lewis SM. In *Practical hematology*, 8th ed. Edinburgh: Livingstone. 1995; pp 317-50.
187. Burtis CA, Ashwod ER and Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th Ed. Elsevier 2006.
188. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
189. Aggarwal A. Clinical application of tests used in rheumatology. *Indian J Pediatr* 2002, 69; 10: 889-92.
190. Isenberg D and Smeenk R. Clinical laboratory assays for measuring anti-DNA antibodies. Where are we now? *Lupus* 2002; 11: 797-800.
191. Wu Q, Yang Q, Lourenco E, Sun H, Zhang Y. Interferon-lambda1 induces peripheral blood mononuclear cell-derived chemokines secretion in patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3): R88. doi: 10.1186/ar3363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679442>.
192. Ning XU, Hang-ping YA, Zhen SU and Zhi CH. Toll-like receptor 7 and 9 expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B and related hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 239-44.
193. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kuhn K and Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 975-7.
194. Puri BK. *SPSS in Practice: An Illustrated Guide*: Amold, London, 2002, pp 320.
195. Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2003; 61: 343–6.
196. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700-6.
197. Nowling TK and Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 250.
198. Horton CG, Farris AD. Toll-like receptors in systemic lupus erythematosus: potential targets for therapeutic intervention. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 1-7.

199. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499–511.
200. Ewald SE, Barton GM. Nucleic acid sensing Toll-like receptors in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 3–9.
201. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 401–7.
202. Komatsuda A, Wakui H, Iwamoto K, Ozawa M, Togashi M, Masai R, et al. Upregulated expression of Toll-like receptors mRNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 482–7.
203. Berland R, Fernandez L, Kari E, Han JH, Lomakin I, Akira S, et al. Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice. *Immunity* 2006; 25: 429–40.
204. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, Kashgarian M, Flavell RA, Shlomchik MJ. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity* 2006; 25: 417–28.
205. Subramanian S, Tus K, Li QZ, Wang A, Tian XH, Zhou J, et al. A Tlr7 translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 9970–5.
206. Zhu Y-Y, Su Y, Li Z-G, Zhang Y. The Largely Normal Response to Toll-Like Receptor 7 and 9 Stimulation and the Enhanced Expression of SIGIRR by B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* 2012; 7: e44131.
207. Liew FY, Xu D, Brint EK, O’Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 446–58.
208. Wong CK, Wong PTY, Tam LS, Li EK, Chen DP, Lam CWK. Activation profile of Toll-like receptors of peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 11–22.
209. Klonowska-Szymczyk A, Wolska A, Robak T, Cebula-Obrzut B, Smolewski P, Robak E. Expression of Toll-Like Receptors 3, 7, and 9 in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 381418.
210. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10: 373–9.
211. Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S. Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science* 2006; 312: 1669–72.
212. Kono DH, Haraldsson MK, Lawson BR, Pollard KM, Koh YT, Du X, et al. Endosomal TLR signaling is required for anti-nucleic acid and rheumatoid factor autoantibodies in lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 12061–6.
213. Pan ZJ, Maier S, Schwarz K, Azbill J, Akira S, Uematsu S, et al. Toll-like receptor 7 (TLR7) modulates anti-nucleosomal autoantibody isotype and renal complement deposition in mice exposed to syngeneic late apoptotic cells. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1195–9.

214. Shen N, Fu Q, Deng Y, Qian X, Zhao J, Kaufman KM, et al. Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 15838–43.
215. Garcia-Ortiz H, Velázquez-Cruz R, Espinosa-Rosales F, Jiménez-Morales S, Baca V, Orozco L, et al. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1861–5.
216. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, et al. TLR7 single nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R41.
217. Visentini M, Conti V, Cagliuso M, Tinti F, Siciliano G, Trombetta AC, et al. Regression of systemic lupus erythematosus after development of an acquired toll-like receptor signaling defect and antibody deficiency. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2767–71.
218. Deng Y, Zhao J, Sakurai D, Kaufman KM, Edberg JC, Kimberly RP, et al. MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003336.
219. Lin SC, Kuo CC, Tsao JT, Lin LJ. Profiling the expression of interleukin (IL)-28 and IL-28 receptor a in systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 61-9.
220. Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol* 2006; 80: 4501–9.
221. Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G, Machlin ES, Kotenko SV, MacDonald MR, et al. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 2006; 131: 1887–98.
222. Jordan WJ, Eskdale J, Boniotto M, Rodia M, Kellner D, Gallagher G. Modulation of the human cytokine response by interferon lambda-1 (IFN-lambda1/IL-29). *Genes Immun* 2007; 8: 13-20.
223. Meager A, Visvalingam K, Dilger P, Bryan D, Wadhwa M. Biological activity of interleukins-28 and -29: comparison with type I interferons. *Cytokine* 2005; 31: 109–18.
224. Dumoutier L, Tounsi A, Michiels T, Sommereyns C, Kotenko SV, Renauld JC. Role of the interleukin (IL)-28 receptor tyrosine residues for antiviral and anti-proliferative activity of IL-29/interferon-lambda 1: similarities with type I interferon signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 32269–74.
225. Li W, Lewis-Antes A, Huang J, Balan M, Kotenko SV. Regulation of apoptosis by type III interferons. *Cell Prolif* 2008; 41: 960–79.
226. Wang F, Xu L, Feng X, Guo D, Tan W, Zhang M. Interleukin-29 modulates proinflammatory cytokine production in synovial inflammation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R228.

227. Xu L, Feng X, Tan W, Gu W, Guo D, Zhang M, et al. IL-29 enhances Toll-like receptor-mediated IL-6 and IL-8 production by the synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R170.
228. Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 290-7.
229. Koh YT, Scatizzi JC, Gahan JD, Lawson BR, Baccala R, Pollard KM, et al. Role of nucleic acid-sensing TLRs in diverse autoantibody specificities and anti-nuclear antibody-producing B cells. *J Immunol* 2013; 190: 4982-90.
230. Theofilopoulos AN, Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, Koh YT, Stern ME, Kono DH, et al. Sensors of the innate immune system: their link to rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 146-56.
231. Hwang SH, Lee H, Yamamoto M, Jones LA, Dayalan J, Hopkins R, et al. B cell TLR7 expression drives anti-RNA autoantibody production and exacerbates disease in systemic lupus erythematosus-prone mice. *J Immunol* 2012; 189: 5786-96.
232. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005; 202: 1171-7.
233. Chauhan SK, Singh VV, Rai R, Rai M, Rai G. Distinct autoantibody profiles in systemic lupus erythematosus patients are selectively associated with TLR7 and TLR9 upregulation. *J Clin Immunol* 2013; 33: 954-64.
234. Savarese E1, Steinberg C, Pawar RD, Reindl W, Akira S, Anders HJ, et al. Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1107-15.
235. Pawar RD, Ramanjaneyulu A, Kulkarni OP, Lech M, Segerer S, Anders HJ. Inhibition of Toll-like receptor-7 (TLR-7) or TLR-7 plus TLR-9 attenuates glomerulonephritis and lung injury in experimental lupus. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1721-31.
236. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus* 2013; 22: 827-34.
237. Nasiri S, Karimifar M, Bonakdar ZS, Salesi M. Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on british isles lupus assessment group index in patients of rheumatology clinic. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1605-9.
238. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21: 1468-71.
239. Wollaston SJ, Farewell VT, Isenberg DA, Gordon C, Merrill JT, Petri MA, et al. Defining response in systemic lupus erythematosus: a study by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group. *J Rheumatol* 2004; 31: 2390-4.
240. de Carvalho JF, Hanaoka B, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. C-Reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2007; 32: 317-22.
241. Zein N, Ganuza C, Kushner I. Significance of serum C-reactive protein elevation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 7-12.

242. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990; 17: 1642-8.
243. Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatef MR, Abbasi B, Rafatpanah H, Afshari JT, et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2011; 20: 1494-500.
244. Tan Y, Yu F, Yang H, Chen M, Fang Q, Zhao MH, et al. Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions. *Hum Immunol* 2008; 69: 840-4.
245. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 814-9.
246. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 588-97.
247. Liu C-C, Manzi S, Kao AH, Navratil JS, Ahearn JM. Cell-bound complement biomarkers for systemic lupus erythematosus: from benchtop to bedside. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 161-72.
248. Porcel JM, Ordi J, Castro-Salomo A, Vilardell M, Rodrigo MJ, Gene T, et al. The value of complement activation products in the assessment of systemic lupus erythematosus flares. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 283-8.
249. Manzi S, Rairie JE, Carpenter AB, Kelly RH, Jagarlapudi SP, Sereika SM, et al. Sensitivity and specificity of plasma and urine complement split products as indicators of lupus disease activity. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1178-88.
250. Villegas-Zambrano N, Martínez-Taboada VM, Bolívar A, SanMartín M, Alvarez L, Marin MJ, et al. Correlation between clinical activity and serological markers in a wide cohort of patients with systemic lupus erythematosus: an eight-year prospective study. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 60-6.
251. Andrejevic S, Jeremic I, Sefik-Bukilica M, Nikolic M, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-dsDNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1619-26.
252. Saisoong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O. Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 51-8.
253. Min DJ, Kim SJ, Park SH, Seo YI, Kang HJ, Kim WU, et al. Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 13-8.
254. Su Y, Jia RL, Han I, Li ZG. Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2007; 122: 115-20.
255. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Tarricone E, Tozzoli R, Villalta D, et al. Antinucleosome antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. *J Autoimmun* 2004; 22: 235-40.

256. Manson JJ, Ma A, Rogers P, Mason LJ, Berden JH, van der Vlag J, et al. Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R154.
257. Dieker JW, van der Vlag J, Berden JH. Triggers for anti-chromatin autoantibody production in SLE. *Lupus* 2002; 11: 856-64.
258. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol* 2011; 49: 75–83.
259. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: *The Kidney*, edited by Brenner BM, 8th Ed., Philadelphia, PA, Saunders, 2007, pp 1067–146.
260. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-24.
261. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
262. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: Look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1749-52.
263. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, ullahA, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1472-8.
264. Brahler S, Ising C, Hagmann H, Rasmus M, Hoehne M, Kurschat C, et al. Intrinsic proinflammatory signaling in podocytes contributes to podocyte damage and prolonged proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: F1473-85.
265. Wang Y, Yu F, Song D, Wang SX, Zhao MH. Podocyte involvement in lupus nephritis based on the 2003 ISN/RPS system: a large cohort study from a single centre. *Rheumatology* 2014; 53: 1235-44.
266. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 890-5.
267. Swaak AJ, Aarden LA, Statius van Eps LW, Feltkamp TE. Anti-dsDNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 226–35.
268. Tsirogianni A, Papi E, Soufleros K. Relevance of anti-C1q autoantibodies to lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 243-51.
269. Luo X-Y, Yang M-H, Peng P, Wu L-J, Liu Q-S, Chen L, et al. Anti-erythropoietin receptor antibodies in systemic lupus erythematosus patients with anemia. *Lupus* 2013; 22: 121-7.
270. Schett G, Firbas U, Füreder W, Hiesberger H, Winkler S, Wachauer D, et al. Decreased serum erythropoietin and its relation to anti-erythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2001; 40: 424–31.

271. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 217–22.
272. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen DL, Kelly JA, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus* 2008; 17: 739-43.
273. Muir AJ, Arora S, Everson G, Flisiak R, George J, Ghalib R, et al. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *J Hepatol* 2014; 61: 1238-46.
274. Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets* 2010; 21; 380-5.
275. Cairns AP, Crockard AD, Bell AL. The CD14+ CD16+ monocyte subset in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 21:189–92.
276. Sümegi A, Antal-Szalmás P, Aleksza M, Kovács I, Sipka S, Zeher M, et al. Glucocorticosteroid therapy decreases CD14-expression and CD14-mediated LPS-binding and activation of monocytes in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2005; 117: 271-9.
277. Li X, Ptacek TS, Brown EE, Edberg JC. Fcγ receptors: structure, function and role as genetic risk factors in SLE. *Genes Immunol* 2009; 10: 380–9.
278. Li Y, Lee PY, Sobel ES, Narain S, Satoh M, Segal MS, et al. Increased expression of FcγRI/CD64 on circulating monocytes parallels ongoing inflammation and nephritis in lupus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R6
279. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and Macrophage Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp* 2010; 58: 355–64.

المخلص العربي

مقدمة البحث:

مرض الذئبة الحمراء هو أحد أمراض المناعة الذاتية والذي يتسبب في حدوثه العديد من العوامل، وهو يتميز أساسا باضطراب الجهاز المناعي. هذا المرض يؤثر على الإناث بشكل رئيسي في سن الإنجاب وهو يؤثر تقريبا على جميع أجهزة الجسم في درجات متفاوتة من نشاط المرض مما يؤدي إلى تلف العديد من الأعضاء.

يعتبر التهاب الكلى المصاحب لمرض الذئبة الحمراء هو السبب الرئيسي للاعتلال والوفيات في مرضى الذئبة الحمراء على مستوى العالم. كما تتنوع الأعراض الإكلينيكية لالتهاب الكلى الناتج عن مرض الذئبة الحمراء، فهي تتراوح من مرضى لا يعانون من أعراض ويتم اكتشاف المرض لديهم بالصدفة أثناء إجراء الفحص الروتيني أو تورم العينين والجسم أو تغير بلون البول أو كميته. عدم تجانس الآليات المسببة لالتهاب الكلى المصاحب لمرض الذئبة الحمراء يؤدي إلى عدم تجانس الخصائص المرضية له. تعتبر السممة المرضية الأساسية للإصابة بالتهاب الكلى في هذا المرض هي ترسب المركبات المناعية مع المتمم في أنسجة الكلى المختلفة مما يؤدي إلى تنشيط خلايا الإلتهاب من خلال ارتباط الأجسام المضادة للمحتوي النووي بالمستقبلات الشبيهة بالتول مما يؤدي إلى إنطلاق السيتوكينات الالتهابية وإصابة الخلايا الكلوية ونزول بروتينات البول مما ينتج عنه المزيد من التلف لأنسجة ووظائف الكلى.

المستقبلات الشبيهة بالتول هي بروتينات تتواجد بالأغشية الخلوية، كما تظهر على العديد من أنواع الخلايا وهي تلعب دورا حاسما في تنشيط المناعة الفطرية والتكيفية. ويظهر المستقبل الشبيه بالتول ٧ داخل الخلايا في الخلايا الشبكية البلازماوية الشكل، الخلايا البالعة، والخلايا الليمفاوية بي، أن الارتباط بهذه المستقبلات يؤدي إلى تنشيط سلسلة تعاقبيه إتهابيه على مستوى الخلية مع إنتاج العديد من السيتوكينات مثل إنترفيرون ألفا، عامل إنترلوكين ١٢. والإنترفيرون الصادر يقوم بتعديل قوي في الوظائف العضوية للخلية مثل تكاثر الخلايا، البقاء، التمايز وترجمة البروتين.

إنترفيرون لامدا-١ (إنترلوكين-٢٩) ينتمي إلى النوع الثالث من الإنترفيرون (إنترفيرون-لامدا) والذي يمثل مجموعه حديثة الاكتشاف من عائلة السيتوكين المجموعه الثانيه، ويفرز من خلال مجموعه محده من الخلايا عن طريق مستقبل مختلف (مستقبل الإنترفيرون-لامدا). وحيث أن ارتباط المستقبلات الشبيهة بالتول بمنبهاتها يؤدي إلى سلسلة تعاقبيه ينتج عنها جينات إنترفيرون-لامدا. يقوم إنترفيرون لامدا بتخليق بروتينات لها أنشطة مضاده للفيروسات ومنظمه للجهاز المناعي وأنشطه ضد الأورام.

الهدف من البحث:

تقدير عدد مستقبلات شبيه التول ٧ في الخلايا وحيدة النواه في الدم وكذلك مستوى مصلى الدم للإنترلوكين ٢٩ في مرضى الذئبة الحمراء وعلاقتها بنشاط المرض والتهاب الكلى.

حالات البحث:

شملت هذه الدراسه خمسه وأربعين شخصا تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات :-

المجموعة الأولى :

خمسه عشر مريضا يعانون من الذئبة الحمراء وليس لديهم أي أدله معملية على وجود إتهاب الكلى.

المجموعة الثانية :

خمسة عشر مريضا يعانون من الذئبة الحمراء ولديهم أدلة معملية على وجود التهاب بالكلى.

المجموعة الثالثة :

خمسة عشر شخصا طبيعيا كعينه ضابطه للتحاليل الكيمائية متطابقين في العمر والجنس مع المرضى.

خطة البحث وطرق الفحص:

إشتملت خطة البحث وطرق الفحص على تقييم كل المرضى والأشخاص الأصحاء كالاتي:

- أخذ التاريخ المرضي مع عمل الفحص الاكلينيكي لكل المرضى مع التركيز على تقدير درجة نشاط المرض باستخدام مؤشر نشاط مرض الذئبة الحمراء.
- الفحوصات المعملية والتي تضمنت الآتي :

- صورة دم كامله.
 - وظائف الكلى: قياس مستوى البولينا بالدم والكرياتينين بمصل الدم وقياس معدل الترشيح الكلوي باستخدام معادلة مختصر تعديل النظام الغذائي في دراسة مرض الكلى.
 - قياس نسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول مع عمل تحليل بول كامل.
 - قياس سرعة ترسيب كرات الدم الحمراء بعد الساعه الأولى.
 - قياس مستوى بروتين سي التفاعلي.
 - قياس مستوى المتمم المناعي ٣ وكذلك المتمم المناعي ٤.
 - قياس مستوى الأجسام المضاده للمحتوى النووي (إيه إن إيه) وكذلك مستوى الأجسام المضاده للحمض النووي (دي إن إيه).
 - قياس مستوى الإنترلوكين-٢٩ في مصل الدم باستخدام طريقة الانزيم المرتبط بالامتصاص المناعي (إيليزا).
 - تعداد الخلايا وحيدة النوى التي تظهر المستقبلات الشبيهه بالتول ٧ (سي دي ١٤⁺ مستقبلات الشبيهه بالتول ٧⁺) في عينات الدم الطازج باستخدام تحليل السريان الخلوى وقد تم حساب النتائج كعدد من العدد الكلى للخلايا وحيدة النواه فى الدم .
- ٣- تم أخذ عينات من الكلى من مرضى الذئبة الحمراء الذين يعانون من التهاب الكلى مع عدم وجود موانع لأخذ العينه.

نتائج البحث:

- في مرضي المجموعة الأولى عانى مريضا واحدا من ارتفاع بدرجه الحراره و ١٣ من حساسيه من الشمس و ٥ من طفح بالوجنتين و أفه بالجلد ١٢ من سقوط بالشعرو ٢ من داء الثعلبه و ١٥ من فقدان الشهيه و ٩ من نقص بالوزن و مريضا واحدا من تضخم بالغدد اللمفاويه.
- في مرضي المجموعة الثانية عانى ٦ مرضي من ارتفاع بدرجه الحراره و ١٤ من حساسيه من الشمس و ٥ من طفح بالوجنتين و أفه بالجلد و ١٢ من سقوط الشعرو ٦ من داء الثعلبه

- و ١٤ من فقدان الشهية و ١٣ من نقص بالوزن و ١ من ارتشاح في الغشاء البلوري و البريتوني و التامور اخر ارتشاح في غشاء التامور
- وجد نقص ذو دلالة إحصائية في نسبة الهيموجلوبين في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون وكذلك الذين لا يعانون من التهاب الكلى عن العينة الضابطة، و خاصة في المرضى الذين يعانون من التهاب الكلى عن المرضى الذين لا يعانون من التهاب الكلى.
- كان هناك نقص ذو دلالة إحصائية في كل من عد الدم الأبيض وعد الخلايا وحيدات النوى في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون وكذلك أيضا الذين لا يعانون من التهاب الكلى عن الأشخاص الأصحاء في العينة الضابطة، كما وجد نقص ذو دلالة إحصائية في عد الصفائح الدموية في المرضى الذين يعانون من التهاب الكلى عن كل من المرضى الذين لا يعانون من التهاب الكلى والأشخاص الأصحاء.
- وجد زيادة ذات دلالة إحصائية في كل من نسبة البولينا والكرياتين بالدم و نسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول و وجد نقص ذو دلالة إحصائية في تقدير معدل الترشيح الكلوي في المرضى الذين يعانون من التهاب الكلى عن كل من المرضى الذين لا يعانون من التهاب الكلى و الأشخاص الأصحاء.
- وجد زيادة ذات دلالة إحصائية في سرعة ترسيب كرات الدم الحمراء بعد الساعه الأولى وكذلك مستوى بروتين سي التفاعلي في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون الذين لا يعانون من التهاب الكلى عن الأشخاص الأصحاء.
- وجد نقص ذو دلالة إحصائية في مستوى كل من المتمم المناعي ٣ و ٤ و وجد زيادة ذو دلالة إحصائية في مستوى الأجسام المضادة لكل من المحتوى النووي (إيه إن إيه) وكذلك الحمض النووي (دي إن إيه) في كل من المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون وكذلك أيضا الذين لا يعانون من التهاب الكلى عن الأشخاص الأصحاء.
- أظهرت الدراسة وجود زيادة ذات دلالة إحصائية في مؤشر نشاط مرض الذئبة الحمراء في المرضى الذين يعانون من التهاب الكلى عن أولئك الذين لا يعانون من التهاب الكلى.
- أظهرت الدراسة وجود زيادة ذو دلالة إحصائية في مستوى مصل الدم للإنترلوكين-٢٩ و الخلايا وحيدة النوى التي تظهر المستقبلات الشبيهة بالتول ٧ في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون والذين لا يعانون من التهاب الكلى عن الأشخاص الأصحاء و خاصة في المرضى الذين يعانون من التهاب الكلى عن المرضى الذين لا يعانون من التهاب الكلى.
- تم أخذ عينة من الكلى من ١٤ مريض من الذين يعانون من التهاب الكلى المصاحب لمرض الذئبة الحمراء وأظهرت العينات وجود التهاب كبيبي مختلف الأنواع، ٤ من الدرجة الثانية، ٣ من الدرجة الثالثة، ٧ من الدرجة الرابعة، ٨ من الدرجة الخامسة، كما أن منهم ٨ عينات بهم درجات مجتمعه. كما وجد زيادة في سمك جدار الأوعية الدموية في سبعة عينات، منها ثلاث عينات سمك بسيط وأربع عينات شديدة السمك بينما لم يلاحظ أي تغير في سمك جدار الأوعية الدموية في سبعة آخرين. كذلك وجد درجات من مؤشر النشاط في عينة الكلى في عينة واحدة لكل من ٢٤/١٠، ٢٤/٤، ٢٤/٧ و عيتين لكل من ٢٤/١، ٢٤/٢، ٢٤/٦، ٢٤/٨ و خمسة عينات ٢٤/٥. أظهر مؤشر الازمان ١٢/١٠، ١٢/١، في خمسة عينات و ١٢/٢ في ثلاثة عينات وواحد ١٢/٤.
- وجدت علاقة طردية بين تعداد خلايا وحيدات النوى التي تظهر مستقبل شبيه التول ٧ وكل من مستوى مصل الدم للإنترلوكين-٢٩، مستوى الأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه)، مستوى الأجسام المضادة للحمض النووي (دي إن إيه)، مؤشر نشاط مرض الذئبة

الحمراء، ومستوى بروتين سي التفاعلي. وعلاقة عكسية مع المتمم المناعي ٣ و ٤ في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون والذين لا يعانون من إلتهاب الكلى. وجدت علاقة طردية مع كل من مستوى الكرياتينين بمصل الدم و نسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول في المرضى الذين يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية بين مستوى للإنترلوكين-٢٩ بمصل الدم وكل من مستوى الكرياتينين بمصل الدم ونسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول والأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه)، مستوى الأجسام المضادة للحمض النووي (دي إن إيه)، مؤشر نشاط مرض الذئبة الحمراء، ومستوى بروتين سي التفاعلي وعلاقة عكسية مع كل من وقياس معدل الترشيح الكلوي و المتمم المناعي ٣ و ٤ في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون والذين لا يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية بين مؤشر نشاط مرض الذئبة الحمراء وكل من مستوى الكرياتينين بمصل الدم و سرعة الترسيب ومستوى بروتين سي التفاعلي والأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه)، مستوى الأجسام المضادة للحمض النووي (دي إن إيه). وعلاقة عكسية مع كل من عدد الصفائح الدموية وقياس معدل الترشيح الكلوي و المتمم المناعي ٣ و ٤ في المرضى الذين يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية بين ومستوى بروتين سي التفاعلي وكل من مستوى الكرياتينين بمصل الدم و سرعة الترسيب والأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه)، مستوى الأجسام المضادة للحمض النووي (دي إن إيه). وعلاقة عكسية مع كل من و المتمم المناعي ٣ و ٤ في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون والذين لا يعانون من إلتهاب الكلى. و كذلك وجدت علاقة عكسية مع عدد الصفائح الدموية وقياس معدل الترشيح الكلوي في المرضى الذين لا يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية بين المتمم المناعي ٣ و المتمم المناعي ٤ وبينهما و كل من وقياس معدل الترشيح الكلوي وعلاقة عكسية مع كل من مستوى الكرياتينين بمصل الدم ونسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول الترسيب والأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه)، مستوى الأجسام المضادة للحمض النووي (دي إن إيه) في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون والذين لا يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية بين الأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه) ومستوى الأجسام المضادة للحمض النووي (دي إن إيه) وبينهما و كل من مستوى الكرياتينين بمصل الدم و سرعة الترسيب في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون والذين لا يعانون من إلتهاب الكلى. وعلاقة عكسية مع عدد الصفائح الدموية في المرضى الذين لا يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية بين مستوى الكرياتينين بمصل الدم وكل ونسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول وعلاقة عكسية مع قياس معدل الترشيح الكلوي في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون الذين لا يعانون من إلتهاب الكلى. وعلاقة عكسية مع عدد الصفائح الدموية في المرضى الذين لا يعانون من إلتهاب الكلى.

• وجدت علاقة طردية مؤشر النشاط في عينه الكلي وكل من تعداد خلايا وحيدة النواه التي تظهر مستقبلاً شبيهة التول ٧ ، و مستوى مصل الدم للإنترلوكين-٢٩ ومستوى الكرياتينين بمصل الدم وكل ونسبة الألبومين بالبول/ الكرياتينين بالبول و مستوى بروتين سي التفاعلي الأجسام المضادة للمحتوى النووي (إيه إن إيه) ووجدت علاقة عكسية مع كل من و المتمم المناعي ٣ و ٤ في المرضى المصابين بالذئبة الحمراء الذين يعانون من إلتهاب الكلى.

- وجدت علاقة طردية بين مؤشر الازمان بعينة الكلى و مستوى مصل الدم للإنترلوكين- ٢٩ في المرضى المصابين بالذئبه الحمراء الذين يعانون من إلتهاب الكلى.

من هذه الدراسة يمكن استخلاص أن الزيادة في مستقبلات شبيه التول ٧ في الدم و مستوى الإنترلوكين-٢٩ في مصل الدم في المرضى المصابين بالذئبه الحمراء وخاصة المرضى الذين يعانون من التهاب الكلى ونقص الصفائح الدمويه، يشير الي زياده في نشاط هذه المواد خاصة مع اعتلال الكلى مما يدل علي مشاركتها في الاسباب المرضيه ويمكن ان يكون مؤشر معلمي جيد في تقييم نشاط المرض وحالة الكلى أثناء متابعة المرضى والتنبؤ المبكر بوجود الإلتهاب الكلوي. لكن قياس مستقبلات شبيه التول ٧ اكثر حساسيه من الإنترلوكين-٢٩ للتفرقه بين المرضى المصابين بالتهاب الكلى من غيرهم. ويعد الإنترلوكين-٢٩ محفز لمستقبلات شبيه التول ٧ والتي بدورها هي الأخرى تحفز افراز الإنترلوكين-٢٩. كذلك ان استخدام مؤشر نشاط مرض الذئبه الحمراء موثوق به و يعتمد عليه في تقييم نشاط المرض. وان زيادة مستوى علامات النشاط و علامات الالتهابات مع قلة مستوي المتمم المناعي ٣ و ٤ مع زيادة مؤشر نشاط مرض الذئبه الحمراء يكون مصاحبين لمؤشر النشاط في عينه الكلى مع الإلتهاب الكلوي ويعتبر الإنترلوكين-٢٩ ماده ضد التليف الكلوي. ولكن حتى الآن تعتبر عينة الكلى هي المعيار الذهبي لتشخيص وعلاج الالتهاب الكلوي المصاحب لمرض الذئبه الحمراء. ان علاقه بين التغيرات الموجوده بعينة الكلى وكل من مستقبلات شبيه التول ٧ و مستوى الإنترلوكين- ٢٩ في مصل الدم تحتاج لإعادة تقييم حيث أن ذلك قد ينتج عنه فهم أكثر لآلية حدوث المرض مما يؤدي إلى وجودهما في مجالات التدخلات العلاجيه القادمه وان دراسة للمضدات مستقبلات شبيه التول ٧ هو هدف جديد للبحث و اساس للبحوث الكيميائيه لاستهداف العلاج و الوقايه من المرض.

دور مستقبل شبيه التول ٧ ومستوى مصل الدم للانترلوكين ٢٩ فى مرضى
الذئبة الحمراء وعلاقتها بنشاط المرض والتهاب الكلى

رسالة علمية

مقدمة إلى كلية الطب - جامعة الاسكندرية
إيفاءً جزئياً لشروط الحصول على درجة

الماجستير فى الأمراض الباطنة

مقدمة من

شيماء محمد محمد توفيق مرعى
بكالوريوس الطب والجراحة - جامعة الاسكندرية

كلية الطب
جامعة الاسكندرية
٢٠١٥

دور مستقبل شبيه التول ٧ ومستوى مصل الدم للانترلوكين ٢٩ فى مرضى الذئبة الحمراء وعلاقتهاما بنشاط المرض والتهاب الكلى

مقدمة من

شيماء محمد محمد توفيق مرعى

بكالوريوس الطب والجراحة- الإسكندرية

للحصول على درجة

الماجستير فى الأمراض الباطنة

موافقون

.....

.....

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د/ هيام عبد المجيد العجان

أستاذ أمراض الباطنة

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

أ.د/ إيمان صلاح الدين خليل

أستاذ أمراض الباطنة

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

أ.د/ هشام كمال توفيق الصايغ

أستاذ أمراض الباطنة

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

التاريخ:

المشرفون

.....

أ.د/ هيام عبد المجيد العجان

أستاذ الأمراض الباطنة

كلية الطب

جامعة الاسكندرية

.....

أ.د/ نهة محمد جمال فرحات

أستاذ الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

كلية الطب

جامعة الاسكندرية

المشرف المشارك

.....

د/ محمد محمد صقر

مدرس الأمراض الباطنه

كلية الطب

جامعة الاسكندرية