



# Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΔΕΛ): Παθογένεση και μελλοντικές θεραπευτικές κατευθύνσεις

Ελένη Ρούτση, Θεοδώρα Δούβαλη, Ευθυμία Σουρά, Παναγιώτης Κοτίτσας, Χασάπη Βασιλική, Αλέξανδρος Στρατηγός, Μαρία Γεροχρήστου

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα, Ελλάδα

## Advances in pathogenesis and emerging therapies for Cutaneous Lupus Erythematosus

Eleni Routsis, Theodora Douvali, Efthimia Soura, Panagiotis Kotitsas, Vasiliki Chasapi, Alexandros Stratigos, Maria Gerochristou

1st Department of Dermatology-Venereology, "Andreas Syggros" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Ερυθηματώδης Λύκος περιλαμβάνει ετερογένεια προσβολών που μπορεί να επηρεάσουν πολλαπλά όργανα (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, ΣΕΛ) ή να περιοριστούν στο δέρμα (Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος, ΔΕΛ). Οι κλινικοί υπότυποι του ΔΕΛ καθορίζονται από συνδυασμό κλινικών, ανοσολογικών και ιστολογικών ευρημάτων. Οι δερματικές βλάβες στο ΔΕΛ επάγονται από παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), το κάπνισμα ή και φάρμακα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ κερατινοκυττάρων, κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων και πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (pDCs) φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του ΔΕΛ.

Η θεραπεία για το ΔΕΛ επικεντρώνεται στην αποφυγή γνωστών εκλυτικών παραγόντων, στην εξασφάλιση προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία και στη χρήση τοπικών θεραπειών όπως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης. Επιπλέον, συχνά χρησιμοποιούνται μη ειδικά ανοσοκατασταλτικά ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Η μεταβλητότητα στο ΔΕΛ θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε μεμονωμένους παράγοντες είτε σε αντίδραση με Τ-κύτταρα, Β-κύτταρα, pDCs είτε σε απόκριση ιντερφερόνης τύπου I (IFN) ή συνδυασμούς αυτών. Η γνώση αυτή θα μπορούσε να βοηθήσει περαιτέρω την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας των στοχευμένων θεραπειών.

Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση των βλαβών πριν από τη θεραπεία μπορεί να επιτρέψει καλύτερη διαστρωμάτωση των ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων με ανθεκτικό ΔΕΛ και να οδηγήσει στην καλύτερη επιλογή θεραπειών που έχουν στόχο είτε τα Τ-κύτταρα όπως το dapirolizumab pegol, ή τα Β-κύτταρα όπως το belimumab, ή τα pDCs όπως το litiflimab, ή την IFN όπως το anifrolumab. Επιπλέον, η ανάπτυξη αναστολέων των JAK κινασών (JAK) και SYK κινασών (SYK) μπορεί να επεκτείνει περαιτέρω τις θεραπευτικές επιλογές στο εγγύς μέλλον.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος), ΔΕΛ (Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος), στοχευμένες θεραπείες, κερατινοκύτταρα, Β-κύτταρα, Τ-κύτταρα

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: ουδεμία



## ABSTRACT

Lupus erythematosus encompasses a range of autoimmune disorders that can affect multiple organs (systemic lupus erythematosus, SLE) or be limited to the skin (cutaneous lupus erythematosus, CLE). The clinical subtypes of CLE are determined by a combination of clinical and histological findings. Skin lesions in CLE are often triggered by factors such as ultraviolet (UV) light, smoking, or certain medications. The interaction between keratinocytes, cytotoxic T-cells, and plasmacytoid dendritic cells (pDCs) plays a central role in the pathogenesis of CLE.

Treatment for CLE generally focuses on avoiding known triggers, ensuring UV protection, and using topical treatments like corticosteroids and calcineurin inhibitors. In addition, non-specific immunosuppressive or immunomodulatory medications are often used. However, with the emergence of approved targeted therapies for SLE, new opportunities for CLE treatment may also arise. The variability in CLE could be due to individual factors, and it is hypothesized that the dominant inflammatory signature—whether driven by T cells, B cells, pDCs, a strong type I interferon (IFN) response, or a combination of these—could help predict the effectiveness of targeted therapies.

Pre-treatment histological analysis of the inflammatory infiltrate might allow for better patient stratification, particularly for those with refractory CLE, and guide the selection of T-cell-targeting treatments (e.g., dapirolizumab pegol), B-cell-targeting therapies (e.g., belimumab), pDC-targeting agents (e.g., litiflimab), or IFN-targeting drugs (e.g., anifrolumab). Additionally, the development of Janus kinase (JAK) and spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitors may further expand the therapeutic options in the near future.

**KEYWORDS:** SLE (systemic lupus erythematosus), CLE (Cutaneous lupus erythematosus), targeted therapies, keratinocytes, B-cells, T-cells

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ερυθηματώδης λύκος είναι αυτοάνοσο νόσημα και μπορεί να επηρεάσει πολλά όργανα στα πλαίσια συστηματικής προσβολής (ΣΕΛ) ή μόνο το δέρμα. Ο δερματικός ερυθηματώδης λύκος (ΔΕΛ) ταξινομείται με βάση την κλινική εικόνα και την κατανομή των βλαβών σε οξύ, υποξύ, και χρόνια διαλείποντα ΔΕΛ με υποτύπους που ορίζονται βάσει κλινικών, ιστολογικών και ανοσολογικών ευρημάτων [1].

Εκδηλώσεις της νόσου με οξεία έναρξη όπως εξάνθημα δίκην πεταλούδας, έχουν διαφορετική πρόγνωση από αμιγώς χρόνιες δερματικές εκδηλώσεις και είναι καθοριστικής σημασίας ο αποκλεισμός της συμμετοχής οργάνων σε όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΔΕΛ [2]. Δερματικά ευρήματα όπως η livedo racemosa, το φαινόμενο Raynaud και η κνιδωτική αγγειίτιδα, είναι πιθανά στο ΣΕΛ αλλά σπανίως παρατηρούνται και σε ασθενείς με ΔΕΛ [3]. Η ουλωτική αλωπεκία στο ΔΕΛ είναι συχνό εύρημα και πρέπει να διαχωριστεί από περιπτώσεις διάχυτης μη ουλωτικής αλωπεκίας [4]. Σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει συνύπαρξη δερματικής αυτοανοσίας όπως μεταξύ ΔΕΛ και ομαλού λειχήνα (λειχηνοειδής ΔΕΛ) με κοινά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, χωρίς ειδικά αντισώματα, που μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση [5]. Η

μετάπτωση του ΔΕΛ σε ΣΕΛ υπολογίζεται μεταξύ 5-25% επί των ασθενών. [6]. Οι κλινικοί υπότυποι του ΔΕΛ, συσχετίζονται με διαφορετικό κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής νόσου. Σε σουηδική μελέτη, εξέλιξη εμφανίστηκε σε 18% των ασθενών, κυρίως σε ασθενείς με υποξύ ΔΕΛ [7]. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη συστηματικής νόσου είναι υψηλότερος στους ασθενείς με οξύ ΔΕΛ και χαμηλότερος σε αυτούς με χρόνια ΔΕΛ [1]. Κοινωνικοπολιτισμικοί παράγοντες όπως η εθνικότητα το φύλο, το κοινωνικό εισόδημα και επίπεδο εκπαίδευσης, φαίνεται ότι έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη σοβαρότητα της νόσου [8]. Η επίπτωση του ΣΕΛ και ΔΕΛ είναι αυξημένη στις γυναίκες, που υπερτερούν κατά πολύ των ανδρών. Τα τελευταία έτη η έρευνα επικεντρώνεται στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΔΕΛ και έχει διευκρινιστεί σε μεγάλο βαθμό η αλληλεπίδραση μεταξύ της φυσικής και επίκτητης ανοσίας, ενώ η έλευση στοχευμένων θεραπειών για τη θεραπεία του ΣΕΛ εγείρει ερωτήματα σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς που υποφέρουν μόνο από δερματική νόσο [9].

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια του ΔΕΛ είναι πολύπλοκη και αποτελεί πεδίο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος [10]. Αυτό

που φαίνεται είναι ότι σε όλους τους κλινικούς υποτύπους του ΔΕΛ, δημιουργείται ένας αυτοεπισχυόμενος φλεγμονώδης καταρράκτης μεταξύ των κυττάρων τόσο της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας [11]. Η στρατολόγηση αυτών των κυττάρων εξαρτάται από την απόπτωση των κερατινοκυττάρων που επάγεται από αιτίες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), τα φάρμακα και το κάπνισμα [12, 13]. Η απελευθέρωση κυτοσολικών και πυρηνικών θραυσμάτων στο εξωκυτταρικό χώρο, οδηγεί σε ενεργοποίηση «επικίνδυνων» υποδοχέων, που προκαλεί την στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων. Κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του ΔΕΛ είναι η υπερέκφραση ιντερφερονών (IFNs), η οποία προκαλεί φλεγμονώδη καταρράκτη προσομοιάζοντα με φλεγμονώδη απόκριση έναντι ενός ιικού αντιγονικού ερεθίσματος [14]. Ωστόσο, μόνο ευαισθητοποιημένα άτομα αναπτύσσουν εκδηλώσεις της νόσου το οποίο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη γενετική, την επιγενετική και άλλες μεταβλητές όπως οι ορμόνες, το δέρμα και το μικροβίωμα του εντέρου [15].

Τα τελευταία χρόνια, έχει φανεί ότι εκτός από αυτοαντιδραστικά T και πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα (pDCs), τα B-κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενορχήστρωση της φλεγμονώδους απόκρισης. Σε αυτήν την ανασκόπηση εστιάζουμε στην ανοσολογία, ενώ παραλείπουμε περιβαλλοντικές πτυχές, όπως το παθητικό κάπνισμα και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία [1, 16]. Αξίζει να σημειωθεί, ότι υπάρχει έξαρση και επιδείνωση των ήδη υπάρχουσών αυτοάνοσων παθήσεων συμπεριλαμβανομένου του ΔΕΛ, στα πλαίσια της πανδημίας της COVID-19 λοίμωξης και του εμβολιασμού [17,18].

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Σε μικρό ποσοστό ασθενών με ΔΕΛ υπάρχει μονογενετική μετάλλαξη στο γονίδιο TREX1, το οποίο κωδικοποιεί ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την κυτοσολική αποικοδόμηση του DNA [19] οπότε εξαιτίας ανεπάρκειας της DNase, συσσωρεύονται υψηλά επίπεδα κυτοσολικού DNA που ενεργοποιούν συγκεκριμένους υποδοχείς, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος IFN-I. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια οιδήματος και οζίδια που μοιάζουν με "χιονίστρες" στα άκρο δάκτυλα. Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται αυξανόμενος κατάλογος γονιδιακών μεταλλάξεων, που μπορούν να προκαλέσουν δερματικές βλάβες συμβατές με λύκο [19]. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις στο SAMHD1 και στον παράγοντα συμπληρώματος C2, φαίνεται να συσχε-

τίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης αλλοιώσεων ΔΕΛ. [20]. Ωστόσο, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΔΕΛ δεν συσχετίζονται με έκδηλες γενετικές μεταλλάξεις. Υπάρχει πληθώρα σχετικών γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΕΛ. Τα εμπλεκόμενα γονίδια κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που οδηγούν σε καταρράκτες κυτταρικού θανάτου μέσω απόπτωσης και ουβικουΐτινοποίησης, ή μείωσης της κάθαρσης κυτταρικών υπολειμμάτων όπως π.χ τα ανοσοσυμπλέγματα [20].

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ- ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Τα κερατινοκύτταρα συμβάλλουν στην φλεγμονή των βλαβών στο ΔΕΛ μέσω αρχικού εναύσματος, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, το κάπνισμα ή φάρμακα τα οποία μπορούν να επάγουν απόπτωση.

Η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί την αύξηση των αυτοαντιγόνων, όπως το Ro52, στα κερατινοκύτταρα, επάγοντας και ενεργοποιώντας τα προφλεγμονώδη μονοπάτια [15, 21]. Αποπτωτικά κερατινοκύτταρα παρουσιάζουν αντιγόνα, τα οποία μπορούν να αναγνωριστούν από αυτοαντισώματα [22]. Έχει βρεθεί ότι αυτοαντισώματα έναντι ριβονουκλεοπρωτεϊνών πυροδοτούν την ανάπτυξη βλαβών λύκου σε ποντίκια [23]. Είναι ενδιαφέρον ότι η υπεριώδης ακτινοβολία οδηγεί σε θάνατο των κερατινοκυττάρων και παραγωγή χημειοκινών σε ολόκληρη την επιδερμίδα [24], ωστόσο, αργότερα σε εγκατεστημένες βλάβες ΔΕΛ, η κερατινοκυτταρική απόπτωση και η προφλεγμονώδης παραγωγή χημειοκινών περιορίζεται στη δερμοεπιδερμική συμβολή [25]. Τα κερατινοκύτταρα από μη προσβεβλημένο δέρμα ασθενών με ΔΕΛ είναι πιο ευαίσθητα στην κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία σε σύγκριση με τα κερατινοκύτταρα από υγιείς δότες, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση προδιάθεσης για νόσο [26-28]. Η υπεριώδης ακτινοβολία οδηγεί σε βλάβη του DNA, δημιουργώντας ανοσοδιεγερτικά μοτίβα DNA, όπως η 8-υδροξυγουανωσίνη [29]. Η φαγοκυτταρική κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων και των νουκλεϊκών οξέων τους, επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με ΔΕΛ [27]. Νουκλεϊκά οξέα αναγνωρίζονται μέσω των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs), συμπεριλαμβανομένων των MDA5, RIG-I και cGAS-STING, που εκφράζονται από τα κερατινοκύτταρα που οδηγούν στην παραγωγή IFN-ρυθμιζόμενων γονιδίων [29]. Η απόκριση στα κερατινοκύτταρα είναι ανεξάρτητη του υποδοχέα TLR [1]. Τα κερατινοκύτταρα παράγουν IFN-I και IFN-III, οι οποίες με αυτοκρινή έκκριση, διεγείρουν περαιτέρω την κερατινοκυτταρική παραγωγή



προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 6, και χημειοκινών, συμπεριλαμβανομένων των CXCL9, CXCL10 και CXCL11, που είναι CXCR3 συνδέτες [29-31]. Η διαμεσολαβούμενη από IFN απόκριση, μεταξύ άλλων, μεσολαβείται μέσω της κινάσης Janus (JAK) που αποτελεί μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή σηματοδότησης μεταγραφής (STAT). [30]. Οι προαναφερθείσες χημειοκίνες αλληλεπιδρούν με κυτταροτοξικά T κύτταρα μέσω δέσμησης CXCR3, επάγοντας το κυτταρικό θάνατο των κερατινοκυττάρων με τη στρατολόγηση κυτταροτοξικών T κύτταρων [32, 33]. Τα νουκλεϊκά οξέα ενεργοποιούν το φλεγμονώδες μέσω melanoma 2 (AIM2) [34]. Όπως φαίνεται, η φλεγμονώδης αλληλεπίδραση είναι πολύπλοκη και πολυάριθμα φλεγμονώδη κύτταρα συμβάλουν στην παθοφυσιολογία του ΔΕΛ.

### Δενδριτικά Κύτταρα

Μετά τον αρχικό θάνατο των κερατινοκυττάρων, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) ανιχνεύουν τη συσώρευση νουκλεϊκών οξέων, μεταξύ των οποίων τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) και pDCs. Τα pDCs προσέρχονται στις δερματικές βλάβες μέσω αλληλεπίδρασης της CXCL-χημειοκίνης με την CXCR3 [24]. Τα pDCs ανιχνεύουν τα νουκλεϊκά οξέα κυρίως μέσω των TLRs, ιδιαίτερα του TLR7 και TLR9 [35]. Πρόσληψη νουκλεϊκών οξέων και ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να επιτευχθεί με ενδοκυττάρωση μέσω TLR9 και διαφορετικών κλώνων CD32, ειδικά σε ασθενείς με ΣΕΛ [36]. Μετά από την PRR ενεργοποίηση, τα pDCs παράγουν μεγάλες ποσότητες τύπου I και τύπου III IFNs, κυτοκίνες και ιντερλεκίνες, που ενορχηστρώνουν περαιτέρω τον αυτοάνοσο κύκλο [37, 38]. Η παρουσία IFN-I είναι απαραίτητη για την ωρίμανση και τη μετανάστευση των pDCs [39].

Διήθηση με pDCs παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό σε βιοψίες δέρματος και μπορούν να σχηματίσουν συμπλέγματα σε δερματικές βλάβες ασθενών με ΔΕΛ [38, 40]. Ωστόσο, δεν παρατηρείται διήθηση pDCs σε όλες τις δερματικές βλάβες [41-42]. Λόγω κατοχής κεντρικού ρόλου στην παθοφυσιολογία του ΔΕΛ, τα pDCs είναι ελκυστικός θεραπευτικός στόχος. Μια πιθανή στοχευμένη θεραπεία με pDCs είναι ο BDCA2 υποδοχέας, που εκφράζεται αποκλειστικά σε pDCs [43]. Το BDCA2 καταστέλλει την παραγωγή IFN [44].

### T-Κύτταρα

Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις αποτελούνται κυρίως από T κύτταρα, B-κύτταρα, DCs, NK κύτταρα και, σπάνια, ουδετερόφιλα [25, 45]. Τα T κύτταρα που εκφράζουν CXCR3 στρατολογούνται σε δερματικές βλάβες μέσω

CXCL10. Φυσιολογικά, τα T κύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα APC μέσω της αλληλεπίδρασης με το συμπλέγμα TCR/MHC. Τα T κύτταρα έχουν χαμηλότερο ουδό ενεργοποίησης σε ασθενείς με λύκο [46]. Λόγω ελαττωματικών αλυσίδων CD3, η συσχέτιση της spleen tyrosine kinase (SYK) και του Fc υποδοχέα της γ αλυσίδας (FcR) οδηγεί σε μεγαλύτερη φωσφορυλίωση μορίων σηματοδότησης και αυξημένη εισροή ασβεστίου [47]. Επιπλέον, παράγοντες μεταγραφής οδηγούν σε διαφορετική έκφραση διαφορετικών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του συνδέτη CD40 (CD40L) [48], ενός συνδιεγερτικού μορίου που εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση των B-κυττάρων, προάγοντας τις λειτουργίες των B κυττάρων όπως τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την παραγωγή αντισωμάτων και την μετάπτωση τάξης [46]. Αυξημένο CD40L οδηγεί σε αυξημένη έκφραση συνδιεγερτικών υποδοχέων στα APC, ενισχύοντας περαιτέρω το TCR σήμα [49]. Υπάρχουν οδοί που έχουν περιγραφεί ως ελαττωματικές όπως η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη που εξαρτάται από τη φωσφορυλιωμένη πρωτεϊνική κινάση C, ή υπερδραστήριες όπως φωσφατιδυλινοσιτόλη-3 κινάση (PI3K) [46]. Εκτός από την διαφορετική σηματοδότηση του μονοπατιού, τα T-κύτταρα εμφανίζουν διαφορετική DNA μεθυλίωση πολλών γονιδίων, που οδηγεί σε διαφορετική γονιδιακή έκφραση [46]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν ανεπάρκεια IL-2 και η χαμηλή IL-2 συσχετίζεται με αυξημένη έκφραση της οδού Th-17 [50-51].

Κατά την ενεργοποίηση, τα κυτταροτοξικά T κύτταρα στοχεύουν τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας [52]. Ωστόσο, αυτό ισχύει για υποτύπους ΔΕΛ με προσβολή της επιδερμίδας και παίζει μικρό ρόλο σε λοιπούς υποτύπους που η προσβολή γίνεται στο χόριο και τον υποδόριο χώρο του ΔΕΛ όπως στον εν τω βάθει λύκο. Κυτταροτοξικοί δείκτες όπως το granzyme B που εκφράζονται από CD8+ T-κύτταρα υπάρχουν σε δερματικές βλάβες ΔΕΛ και είναι πιθανό να επάγονται από την IFN [53, 54]. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι η έκφραση του granzyme B είναι υψηλότερη στις ουλωτικές βλάβες του χρονίου ΔΕΛ σε σύγκριση με μη ουλωτικές βλάβες του υποξύ ΔΕΛ που υποδηλώνει παθοφυσιολογικό ρόλο στις ουλωτικές βλάβες του χρονίου ΔΕΛ [54]. Αρχικά η επαγωγή της δερματικής φλεγμονής γίνεται από Th 2 κύτταρα, ωστόσο στις ήδη εγκατεστημένες βλάβες στη φλεγμονή κυριαρχεί το Th1 μονοπάτι [52, 55]). Τα κύτταρα Th1 διεγείρουν την παραγωγή της IFN-I από τα κυτταροτοξικά T κύτταρα και τα μακροφάγα [52, 56] ωστόσο δεν είναι μόνο αυτά υπεύθυνα για την απόπτωση των κερατι-

νοκυττάρων καθώς τα CD4+ T κύτταρα μπορούν να επάγουν άμεσα την απόπτωση των κερατινοκυττάρων μέσω συνδέσης FAS/FAS ligand [57]. Τα T-βοηθητικά κύτταρα παράγουν IL-21, επάγοντας την έκφραση του granzyme B σε pDCs, ενισχύοντας έτσι τα NK κύτταρα να επιτεθούν έναντι κερατινοκυττάρων [58, 59]. Τα κύτταρα Th μπορούν να αντιδράσουν με νουκλεοσώματα που απελευθερώνονται από αποπτωτικά κύτταρα επάγοντας την παραγωγή των αντι-DNA αντισωμάτων των B κυττάρων σε ΣΕΛ [60–62]. Οι κλώνοι Th στον ΣΕΛ παράγουν IL 2, IFN $\gamma$  και IL-4 [63]. Τα T κύτταρα CD4+ υπερεκφράζουν την περφορίνη, η οποία ρυθμίζεται επιγενετικά μέσω μεθυλίωσης DNA [64].

Ο αριθμός των CD4+, CD8+ ρυθμιστικών και  $\gamma\delta$ -T κυττάρων μειώνεται σημαντικά στο ΔΕΛ σε σύγκριση με άλλες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις ή σε υγιή άτομα και η βλάβη της ρυθμιστικής ανοσοκατασταλτικής λειτουργίας συμβάλλει στον φαύλο κύκλο αυτοανοσίας [46, 65, 66]. Επιπλέον, νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι η σύνθεση φλεγμονώδους διηθήματος διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων ΔΕΛ. Τα CD4+ T κύτταρα και τα FOXP3+ T κύτταρα μειώνονται σημαντικά στις δερματικές βλάβες ασθενών με υποξύ ΔΕΛ σε σύγκριση με οξύ ΔΕΛ, όπως και η αναλογία CD4/CD8. [67]

### **B-Κύτταρα-Πλασματοκύτταρα**

Τα B κύτταρα έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση του ΕΛ μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του πυρήνα και εξ αιτίας της πολύπλοκης αλληλεπίδρασής τους με τα T κύτταρα [18, 68-70]. Η ικανότητα των B κυττάρων για την παραγωγή αντισωμάτων ενισχύεται από διαφορετικές IFNs, ωστόσο η παρατεταμένη έκθεση σε IFN τύπου I ενισχύει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων [71-72]. Η IL-17 στρατολογεί κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B κυτταρά στον ΣΕΛ [73]. Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν συχνά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) αλλά ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΔΕΛ εμφανίζει ανιχνεύσιμα επίπεδα αυτοαντισωμάτων στον ορό [74]. Ομοίως με το ΣΕΛ, αυτοαντισώματα έναντι ριβονουκλεοπρωτεϊνών (anti-Ro και La) βρίσκονται συχνά στον υποξύ λύκο αλλά λιγότερο συχνά στο χρόνια ΔΕΛ [75-76]. Η παρουσία αντισωμάτων είναι σε συνάρτηση με τον φαινότυπο HLA-DR3 στον ΣΕΛ [74] και η παρουσία συγκεκριμένων αντισωμάτων σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου στο ΣΕΛ [77]. Η IL-17 στρατολογεί κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα στον ΣΕΛ [73]. Εκτός από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, η μετανάστευ-

ση B-κυττάρων, η παρουσίαση αντιγόνου, η ανταπόκριση και παραγωγή κυτοκίνης καθώς και η μετάπτωση τάξης, εξαρτώνται από την IFN [71].

Πρόσφατα, η κατανόηση του παθοφυσιολογικού ρόλου των B-λεμφοκυττάρων έχει προσελκύσει ακόμη περισσότερο το ενδιαφέρον, καθώς έχουν περιγραφεί διηθήσεις σε βλάβες ασθενών με ΔΕΛ και απουσία αυτοαντισωμάτων [41, 78]. Εκτός από την παραγωγή αντισωμάτων, τα B κύτταρα μπορούν να συμβάλουν στον αυτοάνοσο μηχανισμό με διαφορετικούς μηχανισμούς όπως τη δυνατότητα παρουσίασης αντιγόνου και τη λειτουργία ενεργοποίησης T-κυττάρων [41,79,80]. Τα B κύτταρα μπορούν να σχηματίσουν συσσωματώματα και διατάσσονται σε λεμφικές δομές στο δέρμα, που ονομάζονται τριτογενή λεμφικά όργανα (TLOs). Οι TLOs είναι εξαιρετικά οργανωμένες δομές που περιέχουν T και B κύτταρα, συμβάλλοντας στην αυτοανοσία [81], και έχουν περιγραφεί λεπτομερώς στη νεφρίτιδα του λύκου [82, 83].

Τα B κύτταρα έχουν ρυθμιστικές λειτουργίες, όπως περιγράφεται για τον ΣΕΛ και τον χρόνια ΔΕΛ [84], και αλληλεπιδρούν με τα κερατινοκύτταρα μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα (BAFF/Blys) και τον υποδοχέα του, όπου το BAFF εκφράζεται από κερατινοκύτταρα με βλάβη μέσω των σχετικών υποδοχέων όπως οι BAFF-υποδοχέας, CAML interactor, TACI, και BCMA [41, 85-87].

Το BAFF είναι διαλυτός και απαραίτητος παράγοντας για την ωρίμανση των B-κυττάρων [88]. Η έκφραση του BAFF στα κερατινοκύτταρα μπορεί να προκληθεί από ανοσοδιεγερτικά μοτίβα DNA, τονίζοντας τη σημασία τους στον χρόνια ΔΕΛ [86]. Τα B κύτταρα παράγουν υψηλά επίπεδα κυτοκινών όπως η IL-6, η οποία είναι σημαντική για την επιβίωση τους [18, 89].

Κατά τη διαδικασία ωρίμανσης, τα B κύτταρα υφίστανται μετάπτωση τάξης και σωματική υπερμετάλλαξη ενώ διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα στα βλαστικά κέντρα [90] εξαρτώμενα από τον συδιεγερτικό παράγοντα CD40 και την IL-21 [18]. Η διαφοροποίηση των πλασματοκυττάρων υποστηρίζεται από κύτταρα Th [90]. Μετά την ενεργοποίηση των B κυττάρων, τα πλασματοκύτταρα δημιουργούνται και παράγουν αντισώματα ενώ λαμβάνουν σήματα επιβίωσης, μέσω των BAFF και IL-6, σημάτων που προέρχονται από γειτονικά κύτταρα [81]. Τα πλασματοκύτταρα μπορούν να διαμένουν και να συσσωρεύονται στο σημείο της φλεγμονής [91]. Ακόμη και απουσία των αντιγόνων, τα πλασματοκύτταρα μπορούν να παράγουν αντισώματα, καθώς λαμβάνουν σήματα επιβίωσης μέσω του BAFF ή της IL-6 [18]. Όπως και τα B κύτταρα, τα πλασματοκύτταρα είναι ευαίσθητα στην IFN [92]. Διαφορετικοί υπότυποι



πλασματοκυττάρων έχουν περιγραφεί να εκκρίνουν αυτοαντισώματα έναντι διαφορετικών δομών στο ΣΕΛ [93,94].

### Κύτταρα φυσικοί φονείς (κύτταρα NK)

Τα επίπεδα των περιφερικών κυττάρων NK στο αίμα έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου [76]. Τα κύτταρα NK σε ασθενείς με λύκο, εκκρίνουν υψηλότερα επίπεδα IFN σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, και οι κυτταροτοξικές οι λειτουργίες είναι ελαττωματικές [95, 96]. Τα κύτταρα NK συναθροίζονται στο σημείο της φλεγμονής όπου και πολλαπλασιάζονται στις δερματικές βλάβες των ασθενών με ΔΕΛ [97]. Ο ακριβής παθογενετικός τους ρόλος παραμένει ασαφής σχετικά με την παθοφυσιολογία του ΔΕΛ.

### Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα

Τα ουδετερόφιλα κινητοποιούνται πρώιμα στη διαδικασία της φλεγμονής. Τα ουδετερόφιλα παράγουν αντιμικροβιακά πεπτιδικά AMPs και LL-37 και οξειδωτικές ρίζες οξυγόνου (ROS) [98], ενώ σχηματίζουν τις παγίδες ουδετεροφίλων (NETs), που είναι δίκτυα που αποτελούνται από χρωματίνη, ιστόνες και άλλα ενδοκυτταρικές δομές [99, 100]. Η διαδικασία σχηματισμού NET μαζί με την απελευθέρωση των AMPs, έχει συνδεθεί έντονα με την αυτοανοσία. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε υψηλή μοριακή ετερογένεια σε παθολογικά ουδετερόφιλα στο ΣΕΛ με χαμηλής πυκνότητας ουδετερόφιλα και διαφορές στο σχηματισμό NET και την απόκριση στην IFN- $\gamma$ , συσχετίζοντας μεγάλο αριθμό γονιδίων που επάγονται από την IFN [101]. Τα LGS έχουν συσχετιστεί με την αυξημένη αγγειακή φλεγμονή και την αρτηριακή δυσλειτουργία στο ΣΕΛ [102]. Τα ουδετερόφιλα στον λύκο είναι συμμετέχουν σε διαδικασίες NETωσης αλλά και ταυτοχρόνως παρουσιάζουν δυσλειτουργία απομάκρυνσης και αποδόμησης σχηματισμών NET λόγω ελλειμματικών ενζυματικών μηχανισμών ή μηχανισμών σχηματισμού αυτοαντισωμάτων [103-104]. Τα σύμπλοκα LL-37/dsDNA μπορούν να χρησιμεύουν ως αυτοαντιγόνα [98]. Έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα LL-37 και άλλα AMPs σε δερματικές βλάβες ΔΕΛ, καθώς και δερματικές βλάβες από ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [105, 106]. Επιπλέον, υπάρχουν NETs σε αρκετούς υποτύπους ΔΕΛ [107].

Ωστόσο, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν και σε ποιο βαθμό, αυτά τα υποσύνολα ουδετεροφίλων και AMP παίζουν παθοφυσιολογικό ρόλο στο ΔΕΛ.

### Μακροφάγα

Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα έχουν διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες, όπως η φαγοκυττάρωση

και η παραγωγή κυτοκίνης [108]. Τα μονοκύτταρα ασκούν αντιγονοπαρουσιαστικές ιδιότητες στο ΣΕΛ [109]. Αρκετές μελέτες περιγράφουν παρατεταμένη φαγοκυττάρωση, που οδηγεί σε συσσώρευση πιθανών αυτοαντιγόνων και περαιτέρω ανοσοδιέγερση που οδηγεί σε νόσο [110, 111]. Αναφέρεται ότι τα μακροφάγα από ασθενείς με ΣΕΛ έχουν μειωμένη ικανότητα προσκόλλησης [110]. Επιπλέον, τα μακροφάγα μπορούν να ταξινομηθούν σε μακροφάγα τύπου M1, τα οποία διαθέτουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και προκαλούνται από την IFN, ενώ τα μακροφάγα M2, τα οποία διαθέτουν ρυθμιστικές ιδιότητες, εμπλέκονται στην επιδιόρθωση των ιστών και επάγονται από IL-4 ή IL-13 [112]. Στο ΣΕΛ ανευρίσκονται περισσότερα M1 μακροφάγα, καθώς τα γονίδια M1 όπως τα STAT1 και τα SOCS3, είναι μεταξύ διαφορετικών εκφραζόμενων γονιδίων στα μονοκύτταρα σε αυτούς τους ασθενείς [113-115]. Σε μελέτη αναφέρθηκε ότι μακροφάγα που εκφράζουν τον FAS-L γύρω από τους θύλακες των τριχών σε ασθενείς με ΔΕΛ, είναι ενδεχομένως υπεύθυνα για την ουλωτική αλωπεκία που σχετίζεται με τον λύκο μέσω αλληλεπίδρασης FAS/FAS-L με τα κερατινοκύτταρα, πέριξ του τριχοθύλακα [57]. Μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε ένα διαφορετικό παθοφυσιολογικό ρόλο του microRNA (miRNA) miR-4512 στα μονοκύτταρα και μακροφάγα στον ΣΕΛ μέσω του άξονα TLR4-CXCL2 [116-117].

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

### Συμβατικές Θεραπείες

Μια ποικιλία ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται για το ΔΕΛ. Υπάρχει εντυπωσιακή έλλειψη αδειοδοτημένων φαρμάκων τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ). Είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα δερματική πάθηση στην οποία οι μακροχρόνιες υφέσεις είναι σπάνιες, ενώ πολλοί ασθενείς χρειάζονται συνεχή θεραπεία.

### Τοπική Θεραπεία

Το αντηλιακό είναι υποχρεωτικό για όλους τους ασθενείς. Τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS), ιδιαίτερα ισχυροί παράγοντες όπως η fluocinonide, είναι η πρώτη γραμμή επιλογή για τον εντοπισμένο ΔΕΛ [118,119]. Τοπική εφαρμογή με τριαμσινολόνη μπορεί επίσης να είναι κατάλληλη σε συγκεκριμένες εντοπίσεις όπως το τριχωτό της κεφαλής. Ωστόσο, η χρήση περιορίζεται λόγω των τοπικών ανεπιθύμητων παρενεργειών και την ελλιπή αποτελεσματικότητα σε εκτεταμένη νόσο. Η τοπική αγωγή με αναστολείς καλσινευρίνης όπως

primacrolimus και tacrolimus μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση των υφέσεων, ειδικά σε βλάβες στο πρόσωπο, αλλά συχνά οδηγεί σε υποτροπή. Η ανταπόκριση ποικίλλει μεταξύ των κλινικών υποτύπων. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν τη χρήση τοπικών ρετινοειδών όπως η ταζαροτένη, και η τρετινοΐνη σε υπερτροφικές βλάβες [119]. Η τοπική θεραπεία είναι βασικός παράγοντας ως συμπλήρωμα της συστηματικής θεραπείας. [120].

### Συστηματική Θεραπεία

Σε εκτεταμένο ή περιορισμένο ΔΕΛ που δεν ανταποκρίνεται σε τοπική θεραπεία, χρησιμοποιείται μια ποικιλία συστηματικών παραγόντων, κυρίως με χαμηλό level of evidence. Συνιστώμενη πρώτη γραμμής θεραπεία για τις ενεργείς και τις εκτεταμένες βλάβες είναι τα συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή όπως η πρεδνιζολόνη, και η δεξαμεθαζόνη που τυπικά ασκούν ευρεία ανοσοκατασταλτική δράση και ανθελονοσιακά με ανοσοτροποποιητικό αποτέλεσμα. Και οι δύο ομάδες φαρμάκων είναι διαθέσιμα εδώ και δεκαετίες και διαθέτουν άδεια για το νόσημα. Μεταξύ των ανθελονοσιακών φαρμάκων, η υδροξυχλωροκίνη συστήνεται περισσότερο σε σχέση με τη χλωροκίνη λόγω του ευνοϊκότερου προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Μεπακρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν μπορεί να δοθεί υδροξυχλωροκίνη. Ο ακριβής τρόπος λειτουργίας και δράσης των ανθελονοσιακών φαρμάκων στο ΔΕΛ δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Οι προγνωστικοί βιοδείκτες για τη θεραπευτική απόκριση είναι ελλιπείς. Για την πρόληψη της οστεοπόρωσης λόγω χρήσης γλυκοκορτικοστεροειδών, συμπλήρωμα βιταμίνης D πρέπει να ενσωματωθεί στο θεραπευτικό σχέδιο [121,122]. Δεύτερης και τρίτης γραμμής θεραπεία σύμφωνα με τις γερμανικές [119,123] και τις βρετανικές [124] εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν την μεθοτρεξάτη (MTX), την δαψόνη και την μυκοφαινόλη (MMF) [125], λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για το ΣΕΛ [126], όπως η αζαθειοπρίνη (AZA), δεν συνιστώνται για την διαχείριση του ΔΕΛ. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη ασθενών με ΔΕΛ που δεν ανταποκρίνονταν σε ανθελονοσιακά, MTX και MMF έδειξε παρόμοια θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές κλινικές υποομάδες [127]. Οι δερματολογικές ιδιαιτερότητες περιλαμβάνουν τη χρήση ασιτρετίνης για υπερτροφικές βλάβες ΔΕΛ και η χρήση της θαλιδομίδης και λεναλιδομίδης για σοβαρές ή ανθεκτικές περιπτώσεις.

Η ασιτρετίνη βρέθηκε να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε πρόσφατη προοπτική μελέτη με αποδεκτό προφίλ ασφαλείας [128]. Η χρήση της λε-

ναλιδομίδης υποστηρίζεται από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης [129] και σειρές ασθενών [130]; ωστόσο αυστηρά μέτρα αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και η νευροτοξικότητα περιορίζει τη χρήση του. Όλα τα προαναφερθέντα ανοσοκατασταλτικά ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα έχουν διάφορες επιδράσεις στην παθοφυσιολογία του ΔΕΛ αλλά κανένας από αυτούς δεν ενεργεί στοχευμένα.

### Θεραπείες που στοχεύουν T-κύτταρα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η φλεγμονώδης αντίδραση στο ΔΕΛ μπορεί να συσχετίζεται με την επικράτηση διαφορετικών κυττάρων φλεγμονής [131-134]. Δοκιμάζονται φάρμακα που στοχεύουν την μείωση της δράσης των κυτταροτοξικών T κυττάρων ή την ενίσχυση της αντιφλεγμονώδους δράσης των ρυθμιστικών T κυττάρων. Σε μια πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης Ib για ασθενείς με ΣΕΛ το Amiselimod (MT-1303) ο οποίος είναι ένας λειτουργικός ανταγωνιστής της σφίγγοσίνης και υποδοχέας 1 1-φωσφορικού (S1P) φάνηκε να έχει καλή ανεκτικότητα [135]. Ο S1P εμπλέκεται στην έξοδο των T κυττάρων από δευτερογενή λεμφικά όργανα προς τα σημεία φλεγμονής. Περιγράφηκε μείωση των συμπτωμάτων μετά από περίοδο 24 εβδομάδων σύμφωνα με το Δείκτη Δραστηριότητας Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (SLEDAI-2K). Τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την παρουσίαση του αντιγόνου στα T κύτταρα. Η χρήση του dariprolizumab pegol αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης II σε ασθενείς με μέτρια σε σοβαρή νόσο ΣΕΛ. [136]. Ένας άλλος ανταγωνιστής του συνδέτη CD40 είναι το frexalimab (SAR441344). Ένα άλλο σημείο στόχευσης είναι τα ρυθμιστικά T κύτταρα και ένας παράγοντας ενδιαφέροντος είναι η εφβαλευκίνη άλφα (AMG 592). Αποτελέσματα από μια μελέτη φάσης Ib σε 35 άτομα με ΣΕΛ είναι διαθέσιμα και ανέδειξαν ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας [137].

### Θεραπείες που στοχεύουν τα B-Κυττάρια

#### Αναστολή υποδοχέα B-Cell-Activating Factor

Το BAFF είναι μια κυτοκίνη καθοριστική για την ανάπτυξη, την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων, και είναι επίσης γνωστή ως Διεγέρτης B-λεμφοκυττάρων (BLyS). Μια συγγενής πρωτεΐνη με παρόμοιες λειτουργίες, είναι ένας συνδέτης που προκαλεί πολλαπλασιασμό, η (APRIL), γνωστό και ως CD256. Και οι δύο πρωτεΐνες μπορεί να συνδεθούν με τρεις υποδοχείς, δηλαδή τους BAFF-r, BCMA και τον TACI. Υπάρχουν μονοκλωνικά αντισώματα και πρωτεΐνες που παρεμβαίνουν στην αλληλεπίδραση του συνδέτη-υ-



ποδοχέα και προτείνονται στην θεραπεία του ΔΕΛ. Το belimumab, είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται με την BAFF κυτοκίνη και αδειοδοτήθηκε για τη θεραπεία του ΣΕΛ το 2011 [138], ωστόσο η βασική μελέτη δεν αξιολογεί επακριβώς την κλινική έκβαση όσον αφορά τις δερματικές βλάβες. Μια πρώτη σειρά 5 ασθενών με ΔΕΛ σχετικά με την επιτυχή χρήση του belimumab δημοσιεύθηκε το 2017 [139] και ακολούθησε [140] μια μονοκεντρική σειρά περιπτώσεων με επτά ασθενείς [141]. Το 2020, μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη δημοσιεύτηκε που περιελάμβανε 16 ασθενείς με ΔΕΛ [142]. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, οι μισοί από τους ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον 50% μείωση στο *CLASI* score.

Το 2021, μια προοπτική μελέτη με πέντε ασθενείς με ΔΕΛ έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα [143]. Επί του παρόντος, η αποτελεσματικότητα της μπελιμουμάμπης για δερματικές εκδηλώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία σε ασθενείς με λύκο διερευνήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάσης III, δοκιμή 24 εβδομάδων (BELI-SKIN, EUDRA-CT: 2017-003051-35) και τα αποτελέσματα αναμένονται. Ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται σε BAFF (ταμπαλουμάμπη) δεν πληρούσε βασικά κλινικά σημεία σε μια μελέτη φάσης III στον ΣΕΛ και υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για την αποτελεσματικότητά της σε δερματικές βλάβες [144]. Πρωτεΐνες σύντηξης που συνδέονται με το BAFF και το TACI παρουσιάζουν παρόμοιο τρόπο δράσης. Η atacicept έδειξε την ικανότητα να μειώνει τις εξάρσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ σε μια κλινική δοκιμή φάσης IIb, αλλά τα δεδομένα για ΔΕΛ είναι περιορισμένα [145]. Το Telitacicept βρίσκεται επί του παρόντος υπό μελέτη για τον ΣΕΛ και έχει λάβει fast-track έγκριση από τον FDA επί θετικών αποτελεσμάτων. Το κινέζικο National Medical Products Administration (NMPA) χορήγησε υπό όρους έγκριση κυκλοφορίας για τη θεραπεία στο telitacicept για ενήλικες ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα για τον ΣΕΛ [146]. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις του στις δερματικές εκδηλώσεις.

### Θεραπίες που καταστρέφουν τα Β-κύτταρα

Η καταστροφή των Β-κυττάρων μέσω του CD20 αποτελούσε ορόσημο στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και πολυάριθμων αυτοάνοσων παθήσεων. Ωστόσο, το rituximab ως μονοκλωνικό CD20 αντίσωμα, απέτυχε μέχρι σήμερα να λάβει αδειοδότηση στον ΣΕΛ [147]. Σε μια προοπτική μελέτη με 82 ασθενείς με ΣΕΛ, 32 είχαν σοβαρή βλεννογονοδερματική συμμετοχή πριν και μετά τη θεραπεία. Μόνο ασθενείς με οξύ ΔΕΛ έδειξαν ευνοϊκή ανταπόκριση στο rituximab,

ενώ οι ασθενείς με χρόνια ΔΕΛ απέτυχαν να παρουσιάσουν βελτίωση [148]. Σε μια μονοκεντρική, αναδρομική κοορτή που διεξήχθη στη Μεγάλη Βρετανία, 38 από τους 50 (76%) ασθενείς με ΔΕΛ που έλαβαν rituximab βελτιώθηκαν όσον αφορά τα συμπτώματα από το δέρμα και τους βλεννογόνους, με σχετικά μικρότερα ποσοστά βελτίωσης σε ασθενείς με υποξύ και χρόνια ΔΕΛ [149]. Συγκεκριμένα, ορισμένοι συγγραφείς περιγράφουν πλήρεις υφέσεις μετά από δύο μόνο εγχύσεις του rituximab στο ΔΕΛ [150]. Άλλοι παράγοντες που καταστρέφουν άμεσα τα Β-κύτταρα βρίσκονται υπό μελέτη για τον ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένων, του obinutuzumab [151], του obexelimab [152] και του ocrelizumab [153], και αναμένεται να παρουσιάσουν αμφιλεγόμενη αποτελεσματικότητα στις βλεννογονοδερματικές βλάβες ασθενών με ΕΛ σε σύγκριση με το rituximab. Ωστόσο, μέχρι σήμερα υπάρχουν πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα για το ΔΕΛ με αυτούς τους παράγοντες.

### Αναστολή της διαφοροποίησης των Β-κυττάρων σε πλασματοκύτταρα

Η Iberdomide μειώνει τα Β-κύτταρα και τα πλασματοκυττοειδή δενδριτικά κύτταρα αυξάνοντας τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα και την IL-2 με παρατηρούμενη κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ενεργό συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο. Σε πολυκεντρική μελέτη φάσης II που περιελάμβανε 288 ασθενείς και δημοσιεύτηκε πρόσφατα μετά από 24 εβδομάδες, τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά στην ομάδα ασθενών που έλαβε iberdomide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [154]. Υπό το πρίσμα αυτού του θεραπευτικού εύρους, η επιλογή των ασθενών φαίνεται να είναι κρίσιμη.

### Θεραπίες που στοχεύουν τα πλασματοκύτταρα

Προκειμένου να μειωθούν τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, μία θεραπευτική στρατηγική είναι η μείωση της δραστηριότητας των πλασματοκυττάρων. Η χρήση daratumumab για την εξάντληση των πλασματοκυττάρων περιεγράφηκε να είναι επιτυχής στο ΣΕΛ, όπως δημοσιεύτηκε σε μια μικρή σειρά ασθενών [155]. Οι αναστολές πρωτεάσματος χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μυελώματος και βρίσκονται υπό έρευνα για ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα ωστόσο, κλινικές δοκιμές που διερευνούν τη χρήση του bortezomib και του ixazomib για τον ΣΕΛ τερματίστηκαν. Η χρήση των παραγόντων αυτών στο ΔΕΛ φαίνεται απίθανη στο εγγύς μέλλον, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις οι αναστολές πρωτεάσματος μπορεί να είναι χρήσιμοι για σοβαρές περιπτώσεις ΣΕΛ [156].

### Θεραπίες που στοχεύουν τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα

Τα pDCs είναι κύριοι φορείς του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και συμμετέχουν ενεργά στην πρώιμη φάση της φλεγμονώδους απόκρισης. Ο ρόλος τους στο ΔΕΛ είναι εδραιωμένος καθώς παράγουν μεγάλες ποσότητες IFN-I, οι οποίες στη συνέχεια ενισχύουν τον φλεγμονώδη καταρράκτη. Το BDCA2 είναι ένα σημαντικό αντιγόνο που εκφράζεται αποκλειστικά στην κυτταρική μεμβράνη των pDCs και αναγνωρίστηκε ως θεραπευτικός στόχος [157]. Ένα χημειοκίνητο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται στο BDCA2 (litifilimab) βρίσκεται υπό κλινική διερεύνηση για ασθενείς με ΔΕΛ με ή χωρίς συστηματική συμμετοχή. Τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής φάσης II ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δοσολογία μεταξύ 50 και 450 mg υποδορίως κάθε δύο φορές την εβδομάδα σε 16 εβδομάδες έδειξαν ότι [158]. Σε εκατόν τριάντα δύο ασθενείς που εξετάστηκαν στη μελέτη, υπήρχε διαφορά από την αρχική τιμή CLASI μεταξύ 24,3 και 33,4%, που ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. [158].

Ένας άλλος τρόπος αναστολής των pDCs είναι η χρήση ενός μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει στον λευκοκυτταρικό υποδοχέα ανοσοσφαιρίνης τύπου A (LILRA4) [daxdilimab]. Μια ανοιχτή μελέτη (φάση II) βρίσκεται σε εξέλιξη και η εκτιμώμενη καταγραφή είναι 156 ασθενείς με ΣΕΛ. Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης είναι η ασφάλεια, ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα ακόμη.

### Θεραπίες που στοχεύουν την ιντερφερόνη-1

Όταν εξετάζουμε τον κύριο ρόλο της IFN-1 στο ΔΕΛ, είναι αυτονόητο να εξετάσουμε τις θεραπευτικές παρεμβάσεις σχετικά με τις κυτταροκίνες. Απογοητευτικά αποτελέσματα θεραπευτικών δοκιμών με μονοκλωνικά αντισώματα που στόχευσαν την IFN, οδήγησαν σε μετατόπιση του ενδιαφέροντος στον αντίστοιχο υποδοχέα (IFNAR1), ο οποίος αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικός. Πράγματι, μόλις πρόσφατα αδειοδοτήθηκε για τον ΣΕΛ θεραπεία που στοχεύει την IFN, κάτι που θα μπορούσε να αποδεικνύει δυνατότητα για θεραπευτική αντιμετώπιση σε υποομάδες ασθενών με ΔΕΛ

### Αναστολή του υποδοχέα ιντερφερόνης

Η αναστολή IFNAR βρέθηκε να είναι καλή ανεκτή και αποτελεσματική σε πολλαπλά κλινικά τελικά σημεία σε μια κλινική δοκιμή φάσης IIb που περιελάμβανε 305 ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ΣΕΛ [159], που οδήγησε στην περαιτέρω ανάπτυξη του φαρμάκου. Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης III (TULIP-2), τυχαιοποιήθηκαν 362 ασθενείς με ενεργό

ΣΕΛ και έλαβαν 300 mg ενδοφλεβίως anifrolumab ή εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες για 48 εβδομάδες [160].

Το κύριο αποτέλεσμα που καταγράφηκε ήταν το British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-based Composite Lupus Assessment (BILAG) το οποίου η μείωση της αξιολόγησης (BICLA) ήταν στατιστικά υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης. Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτή τη δοκιμή, τα συμπτώματα του δέρματος αξιολογήθηκαν ως δευτερεύον αποτέλεσμα που ορίζεται από τη βελτίωση του CLASI κατά τουλάχιστον 50% (CLASI50). Οι μελέτες III TULIP-1 και TULIP-2 ανέδειξαν συγκρίσιμα ευρήματα για δερματικές εκδηλώσεις της νόσου [161]. Παρενέργεια που παρατηρήθηκε συχνότερα περιλάμβανε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, έρπητα ζωστήρα και γρίπη.

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης III υπογράμμισε το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του anifrolumab, ακόμη και υπό το φως της πανδημίας COVID-19 [162].

Μια συγκεντρωτική ανάλυση ασφάλειας των δοκιμών φάσης II και III επίσης υπογράμμισε την καλή ανεκτικότητα του φαρμάκου [163]. Η δυνατότητα της μείωσης της ημερήσιας δόσης των γλυκοκορτικοειδών μπορεί ακόμη να έχει θετικό αποτέλεσμα λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό κίνδυνο λοίμωξης ασθενών με ΕΛ. Μόλις πρόσφατα, επιτυχής χρήση σε μια σειρά 3 ασθενών δημοσιεύθηκε από μια αμερικανική ομάδα [164]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς που αναφέρθηκαν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με δεύτερης και τρίτης γραμμής φάρμακα, ακόμη και το belimumab. Ομοίως, ένα άλλο case report περιέγραψε τη μείωση του CLASI από 17 σε 7 εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενή με ΣΕΛ με κυρίαρχη προσβολή του δέρματος [165]. Η αναστολή IFNAR1 μπορεί να είναι μια πρωτοποριακή καινοτομία για τη θεραπεία ορισμένων ασθενών με ΔΕΛ, ωστόσο περισσότερο δεδομένα είναι απαραίτητα για την λαμβάνοντας υπόψη την υψηλό κόστος του φαρμάκου.

### Μετατροπείς και ενεργοποιητές σήματος στο μονοπάτι Janus Kinase (JAK-STAT)

Δεδομένου του ουσιαστικού τους ρόλου στη μεταγωγή σήματος διαφόρων προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της σηματοδότησης IFN, ένα πλήθος αναστολέων JAK, αναστολέων SYK και TYK2 βρίσκονται υπό κλινική ανάπτυξη για διαφορετικές φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του ΔΕΛ. Λόγω του μικρού τους μεγέθους, η χορήγηση μπορεί να είναι από του στόματος ή ακόμη και τοπική με δυνητικά ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι κυρίως δόσοεξαρτώμενες. Οι θεραπευτι-



κές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν επιλεκτική αναστολή ενός JAK ή ευρύτερη αναστολή διαφόρων JAK, ανάλογα με την ιδιαιτερότητα των φαρμάκων.

Τα *in vitro* δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο του JAK1 και του SYK στην παθοφυσιολογία του ΔΕΛ [166, 167]. Η χρήση από του στόματος filgotinib που είναι αναστολέας JAK1 ή lanraplenib που είναι αναστολέας SYK, αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης IIb σε 47 άτομα με μέτριο έως σοβαρό ΔΕΛ [168]. Η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα του filgotinib σε σύγκριση με την ομάδα του lanraplenib. [169]. Παρόμοιες αναφορές είναι διαθέσιμες και στην από του στόματος χορήγηση baricitinib, ενός JAK1 και JAK2 αναστολέα, μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης IIb για ΣΕΛ [170, 171]. Τα αποτελέσματα από δύο τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III σε άτομα με ΣΕΛ αναρτήθηκαν πρόσφατα και ανέδειξαν απογοητευτικά αποτελέσματα [172]. Το Tofacitinib, ένας αναστολέας JAK1 και JAK3, είναι επί του παρόντος υπό έρευνα σε μια μελέτη φάσης II για νεαρά άτομα με ΣΕΛ και ΔΕΛ. Μια σειρά ασθενών κατέγραψε βελτίωση τουλάχιστον 50% της δερματικής συμμετοχής σε δύο από τους τρεις ασθενείς με ΔΕΛ που έλαβαν tofacitinib 5 mg δύο φορές την ημέρα [173]. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι οι αναστολείς JAK μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων. [174]. Οι ασθενείς με ΣΕΛ και ΔΕΛ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αυτά γεγονότα, επομένως απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Η επιλεκτική αναστολή TYK2 μπορεί να είναι λιγότερο επιρρεπής στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής αιμοποίησης και καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αποτελέσματα από μια μελέτη φάσης IIb του deucravacitinib, ενός αλλοστερικού εκλεκτικού αναστολέα TYK2, σε άτομα με ενεργό ΣΕΛ είναι ενθαρρυντικά [175]. Τρακόσιοι εξηντα τρεις ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε 3 mg/6 mg δεουκραβασιτινίμης δύο φορές την ημέρα, ή 12 mg μία φορά την ημέρα, και ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων, στατιστικά σημαντικός μεγαλύτερος αριθμός ασθενών πέτυχε μείωση CLASI50 στα 3 mg ομάδα την εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Υπό το πρίσμα αυτών των αποτελεσμάτων, προγραμματίζονται μεγαλύτερες μελέτες για την αξιολόγηση των δυνατοτήτων όσον αφορά τη θεραπευτική χρήση σε ασθενείς με ΔΕΛ και ΣΕΛ [176]. Ο τοπικός αναστολέας rap-JAK (delgocitinib) είναι ήδη διαθέσιμος στην Ιαπωνία. Η αλοιφή delgocitinib 0,5% δημοσιεύθηκε πρόσφατα [177]. Υπό το φως της έλευσης της αδειοδότησης της τοπικής ρουξολιτινίμης για ατοπική δερματίτιδα και λεύκη στις ΗΠΑ, πρώτες αναφορές για χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς είναι διαθέσιμες [178]. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για αυτήν την πρόσφατη εξέλιξη καθώς οι αναστολείς JAK ενδέχεται να επεκτείνουν το θεραπευτικό οπλοστάσιο για ασθενείς με ΔΕΛ, ειδικά για συγκεκριμένα σημεία όπως το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής [179-182].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:519–32. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0272-0>.
2. Patel J, Borucki R, Werth VP. An update on the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus and its role in clinical practice. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22:69. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00946-z>.
3. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Semin Immunopathol*. 2016;38:97–112. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0550-0>.
4. Udompanich S, Chanprapaph K, Suchonwanit P. Hair and scalp changes in cutaneous and systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:679–94. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0363-8>.
5. Jicha KI, Wang DM, Miedema JR, Diaz LA. Cutaneous lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *JAAD Case Rep*. 2021;17:130–51. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.09.031>.
6. Zhou W, Wu H, Zhao M, Lu Q. New insights into the progression from cutaneous lupus to systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:829–37. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1805316>.
7. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011;164:1335–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x>.
8. Walker AM, Lu G, Clifton SC, Ogunsanya ME, Chong BF. Influence of socio-demographic factors in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:916134. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.916134>.
9. Kuhn A, Landmann A, Wenzel J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:830–7. <https://doi.org/10.1177/0961203316641771>.
10. Li Q, Wu H, Zhou S, Zhao M, Lu Q. An Update on the Pathogenesis of Skin Damage in Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22:16. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00893-9>.
11. Fetter T, Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: The impact of self-amplifying innate and adaptive immune responses and future prospects of targeted therapies. *Exp Dermatol*. 2020;29:1123–32. <https://doi.org/10.1111/exd.14146>.
12. Ker KJ, Teske NM, Feng R, Chong BF, Werth VP. Natural history of disease

- activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1053-1060. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.040>.
13. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol*. 2014;171:571-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.13006>.
  14. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014;192:5459-68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002795>.
  15. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:453-9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000308>.
  16. Kuhn A, Wenzel J, Weyd H. Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47:148-62. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8403-x>.
  17. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, Ziob J, Wilsmann-Theis D, Bieber T, et al. Cutaneous adverse reactions to COVID-19 vaccines: insights from an immuno-dermatological perspective. *Vaccines (Basel)*. 2021. <https://doi.org/10.3390/vaccines9090944>.
  18. Fetter T, Braegelmann C, de Vos L, Wenzel J. Current concepts on pathogenic mechanisms and histopathology in cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:915828. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.915828>.
  19. Lo MS. Monogenic Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:71. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0621-9>.
  20. Chen HW, Barber G, Chong BF. The genetic landscape of cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:916011. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.916011>.
  21. Liu Y, Xu M, Min X, Wu K, Zhang T, Li K, et al. TWEAK/ Fn14 activation participates in Ro52-mediated photosensitization in cutaneous lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2017;8:651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00651>.
  22. Reich A, Meurer M, Viehweg A, Muller DJ. Narrow-band UVB-induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. *Photochem Photobiol*. 2009;85:1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x>.
  23. Greiling TM, Dehner C, Chen X, Hughes K, Iniguez AJ, Boccitto M, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci Transl Med*. 2018. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2306>.
  24. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Muller A, Lauciviciute I, Rieker J, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: an amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1504-16. <https://doi.org/10.1002/art.21034>.
  25. Wenzel J, Zahn S, Mikus S, Wiechert A, Bieber T, Tuting T. The expression pattern of interferon-inducible proteins reflects the characteristic histological distribution of infiltrating immune cells in different cutaneous lupus erythematosus subsets. *Br J Dermatol*. 2007;157:752-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08137.x>.
  26. Furukawa F, Itoh T, Wakita H, Yagi H, Tokura Y, Norris DA, Takigawa M. Keratinocytes from patients with lupus erythematosus show enhanced cytotoxicity to ultraviolet radiation and to antibody-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 1999;118:164-70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.01026.x>.
  27. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, Beckmann-Welle M, Fehsel K, Martin-Villalba A, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum*. 2006;54:939-50. <https://doi.org/10.1002/art.21658>.
  28. Hayashi A, Nagafuchi H, Ito I, Hirota K, Yoshida M, Ozaki S. Lupus antibodies to the HMGB1 chromosomal protein: epitope mapping and association with disease activity. *Mod Rheumatol*. 2009;19:283-92. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0151-7>.
  29. Scholtissek B, Zahn S, Maier J, Klaeschen S, Braegelmann C, Hoelzel M, et al. Immunostimulatory endogenous nucleic acids drive the lesional inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1484-92. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.03.018>.
  30. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1653-64. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213197>.
  31. Zahn S, Rehkemper C, Kummerer BM, Ferring-Schmidt S, Bieber T, Tuting T, Wenzel J. Evidence for a pathophysiological role of keratinocyte-derived type III interferon (IFNλ) in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2011;131:133-40. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.244>.
  32. Wenzel J, Tuting T. Identification of type I interferon-associated inflammation in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus opens up options for novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2007;16:454-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00556.x>.
  33. Braegelmann C, Fetter T, Niebel D, Dietz L, Bieber T, Wenzel J. Immunostimulatory endogenous nucleic acids perpetuate interface dermatitis-translation of pathogenic fundamentals into an in vitro model. *Front Immunol*. 2020;11:622511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622511>.
  34. Kopfnagel V, Wittmann M, Werfel T. Human keratinocytes express AIM2 and respond to dsDNA with IL-1β secretion. *Exp Dermatol*. 2011;20:1027-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01382.x>.
  35. Guiducci C, Tripodo C, Gong M, Sangaletti S, Colombo MP, Coffman RL, Barrat FJ. Autoimmune skin inflammation is dependent on plasmacytoid dendritic cell activation by nucleic acids via TLR7 and TLR9. *J Exp Med*. 2010;207:2931-42. <https://doi.org/10.1084/jem.20101048>.
  36. Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest*. 2005;115:407-17. <https://doi.org/10.1172/JCI23025>.
  37. Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, Roberts EW, Magiera L, Jones JO, et al.



- Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- $\alpha$ . *Science*. 2010;330:827–30. [https:// doi. org/ 10. 1126/ scien ce. 11953 00](https://doi.org/10.1126/scien ce. 11953 00).
38. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- $\alpha$ /betaproducing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol*. 2001;159:237–43. [https:// doi. org/ 10. 1016/ s0002- 9440\(10\) 61689-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61689-6).
  39. Asselin-Paturel C, Brizard G, Chemin K, Boonstra A, O'Garra A, Vicari A, Trinchieri G. Type I interferon dependence of plasmacytoid dendritic cell activation and migration. *J Exp Med*. 2005;201:1157–67. [https:// doi. org/ 10. 1084/ jem. 20041 930](https://doi.org/10.1084/jem.20041930).
  40. Vermi W, Lonardi S, Morassi M, Rossini C, Tardanico R, Venturini M, et al. Cutaneous distribution of plasmacytoid dendritic cells in lupus erythematosus. Selective tropism at the site of epithelial apoptotic damage. *Immunobiology*. 2009;214:877–86. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. imbio. 2009. 06. 013](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.06.013).
  41. de Vos L, Guel T, Niebel D, Bald S, ter Steege A, Bieber T, Wenzel J. Characterization of B cells in lupus erythematosus skin biopsies in the context of different immune cell infiltration patterns. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1037408. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fmed. 2022. 10374 08](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1037408).
  42. Billi AC, Ma F, Plazyo O, Gharaee-Kermani M, Wasikowski R, Hile GA, et al. Nonlesional lupus skin contributes to inflammatory education of myeloid cells and primes for cutaneous inflammation. *Sci Transl Med*. 2022;14:eabn2263. [https:// d oi. org/ 10. 1126/ scitr ansln ed. abn22 63](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn2263).
  43. Furie R, Werth VP, Merola JF, Stevenson L, Reynolds TL, Naik H, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Investig*. 2019;129:1359–71. [https:// doi. org/ 10. 1172/ JCI12 4466](https://doi.org/10.1172/JCI124466).
  44. Dzionek A, Sohma Y, Nagafune J, Cella M, Colonna M, Facchetti F, et al. BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon  $\alpha$ / $\beta$  induction. *J Exp Med*. 2001;194:1823–34. [https:// doi. org/ 10. 1084/ jem. 194. 12. 1823](https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1823).
  45. Lipsker D, Saurat J-H. Neutrophilic cutaneous lupus erythematosus. At the edge between innate and acquired immunity? *Dermatology*. 2008;216:283–6. [https:// doi. org/ 10. 1159/ 00011 3940](https://doi.org/10.1159/000113940).
  46. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014. [https:// doi. org/ 10. 1155/ 2014/ 419029](https://doi.org/10.1155/2014/419029).
  47. Ghosh D, Tsokos GC, Kyttaris VC. c-Jun and Ets2 proteins regulate expression of spleen tyrosine kinase in T cells. *J Biol Chem*. 2012;287:11833–41. [https:// doi. org/ 10. 1074/ jbc. M111. 333997](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.333997).
  48. Kyttaris VC, Wang Y, Juang Y-T, Weinstein A, Tsokos GC. Increased levels of NF- $\kappa$ B2 differentially regulate CD154 and IL-2 genes in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;178:1960–6. [https:// doi. org/ 10. 4049/ jimmu nol. 178.3. 1960](https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.3.1960).
  49. Kow NY, Mak A. Costimulatory pathways: physiology and potential therapeutic manipulation in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013. [https:// doi. org/ 10. 1155/ 2013/ 245928](https://doi.org/10.1155/2013/245928).
  50. Solomou EE, Juang YT, Gourley MF, Kammer GM, Tsokos GC. Molecular basis of deficient IL-2 production in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166:4216–22. [https:// doi. org/ 10. 4049/ jimmu nol. 166.6. 4216](https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.4216).
  51. Crispin 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. [https:// doi. org/ 10. 4049/ jimmu nol. 181. 12. 8761](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8761).
  52. Wenzel J, Worenkamper E, Freutel S, Henze S, Haller O, Bieber T, Tuting T. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol*. 2005;205:435–42. [https:// doi. org/ 10. 1002/ path. 1721](https://doi.org/10.1002/path.1721).
  53. Grassi M, Capello F, Bertolino L, Seia Z, Pippione M. Identification inflammatory infiltrate in cutaneous lupus erythematosus and in dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:910–4. [https:// doi. org/ 10. 1111/ j. 1365- 2230. 2009. 03297. x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03297.x).
  54. Wenzel J, Uerlich M, Worenkamper E, Freutel S, Bieber T, Tuting T. Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA. *Br J Dermatol*. 2005;153:1011–5. [https:// doi. org/ 10. 1111/ j. 1365- 2133. 2005. 06784. x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06784.x).
  55. Haddadi N-S, Mandé P, Brodeur TY, Hao K, Ryan GE, Moses S, et al. Th2 to Th1 transition is required for induction of skin lesions in an inducible and recurrent murine model of cutaneous lupus-like inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:883375. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fimmu. 2022. 883375](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883375).
  56. Yang J, Murphy TL, Ouyang W, Murphy KM. Induction of interferon- $\gamma$  production in Th1 CD4+ T cells: evidence for two distinct pathways for promoter activation. *Eur J Immunol*. 1999;29:548–55. [https:// doi. org/ 10. 1002/ \(SICI\) 1521- 4141\(199902\) 29: 02% 3C548:: AID- IMMU5 48% 3E3.0. CO; 2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199902)29:02%3C548::AID-IMMU548%3E3.0.CO;2-Z).
  57. Nakajima M, Nakajima A, Kayagaki N, Honda M, Yagita H, Okumura K. Expression of Fas ligand and its receptor in cutaneous lupus: implication in tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;83:223–9. [https:// doi. org/ 10. 1006/ clin. 1997. 4352](https://doi.org/10.1006/clin.1997.4352).
  58. Salvi V, Vermi W, Cavani A, Lonardi S, Carbone T, Facchetti F, et al. IL-21 May promote granzyme B-dependent NK/plasmacytoid dendritic cell functional interaction in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1493–500. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jid. 2017. 03. 016](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.03.016).
  59. Karrich JJ, Jachimowski LCM, Nagasawa M, Kamp A, Balzarolo M, Wolkers MC, et al. IL-21-stimulated human plasmacytoid dendritic cells secrete granzyme B, which impairs their capacity to induce T-cell proliferation. *Blood*. 2013;121:3103–11. [https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2012- 08- 452995](https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-452995).
  60. Shivakumar S, Tsokos GC, Datta SK. T cell receptor  $\alpha$ / $\beta$  expressing double-negative (CD4-/CD8-) and CD4+ T helper cells in humans augment the production of pathogenic anti-DNA autoantibodies associated with lupus nephritis. *J Immunol*. 1989;143:103–12.

61. Rajagopalan S, Zordan T, Tsokos GC, Datta SK. Pathogenic anti- DNA autoantibody-inducing T helper cell lines from patients with active lupus nephritis: isolation of CD4-8- T helper cell lines that express the gamma delta T-cell antigen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:7020–4. [https:// doi. org/ 10. 1073/ pnas. 87. 18. 7020](https://doi.org/10.1073/pnas.87.18.7020).
62. Lu L, Kaliyaperumal A, Boumpas DT, Datta SK. Major peptide autoepitopes for nucleosome-specific T cells of human lupus. *J Clin Invest*. 1999;104:345–55. [https:// doi. org/ 10. 1172/ JCI68 01](https://doi.org/10.1172/JCI6801).
63. Voll RE, Roth EA, Girkontaite I, Fehr H, Herrmann M, Lorenz HM, Kalden JR. Histone-specific Th0 and Th1 clones derived from systemic lupus erythematosus patients induce double-stranded DNA antibody production. *Arthritis Rheum*. 1997;40:2162–71. [https:// doi. org/ 10. 1002/ art. 17804 01210](https://doi.org/10.1002/art.1780401210). perforin promoter in CD4(+) T cells from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol Sci*. 2009;56:33–6. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jderm. 2009. 06. 010](https://doi.org/10.1016/j.jderm.2009.06.010).
64. Luo Y, Zhang X, Zhao M, Lu Q. DNA demethylation of the perforin promoter in CD4(+) T cells from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol Sci*. 2009;56:33–6. [https://doi. org/ 10. 1016/ j. jdermsci. 2009. 06. 010](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.06.010).
65. Franz B, Fritzsching B, Riehl A, Oberle N, Klemke C-D, Sykora J, et al. Low number of regulatory T cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1910–20. [https:// doi. org/ 10. 1002/ art. 22699](https://doi.org/10.1002/art.22699).
66. Filaci G, Bacilieri S, Fravega M, Monetti M, Contini P, Ghio M, et al. Impairment of CD8+ T suppressor cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166:6452–7. [https:// doi. org/ 10. 4049/ jimmu nol. 166. 10. 6452](https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.10.6452).
67. Gambichler T, Patzholz J, Schmitz L, Lahner N, Kreuter A. FOXP3+ and CD39+ regulatory T cells in subtypes of cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1972–7. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jdv. 13123](https://doi.org/10.1111/jdv.13123).
68. Kil LP, Hendriks RW. Aberrant B cell selection and activation in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2013;32:445–70. [https:// doi. org/ 10. 3109/ 08830 185. 2013. 786712](https://doi.org/10.3109/08830185.2013.786712).
69. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*. 2001;2:764–6. [https:// doi. org/ 10. 1038/ ni0901- 764](https://doi.org/10.1038/ni0901-764).
70. Lerman I, Mitchell DC, Richardson CT. Human cutaneous B cells: what do we really know? *Ann Transl Med*. 2021;9:440. [https:// doi. org/ 10. 21037/ atm- 20- 5185](https://doi.org/10.21037/atm-20-5185).
71. Kiefer K, Oropallo MA, Cancro MP, Marshak-Rothstein A. Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells. *Immunol Cell Biol*. 2012;90:498–504. [https:// doi. org/ 10. 1038/ icb. 2012. 10](https://doi.org/10.1038/icb.2012.10).
72. Zhou S, Li Q, Zhou S, Zhao M, Lu L, Wu H, Lu Q. A novel humanized cutaneous lupus erythematosus mouse model mediated by IL-21-induced age-associated B cells. *J Autoimmun*. 2021;123:102686. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jaut. 2021. 102686](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102686).
73. Crispin JC, Tsokos GC. IL-17 in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010. [https:// doi. org/ 10. 1155/ 2010/ 943254](https://doi.org/10.1155/2010/943254).
74. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1982;97:664–71. [https:// doi. org/ 10. 7326/ 0003- 4819- 97-5- 664](https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-5-664).
75. Patsinakidis N, Gambichler T, Lahner N, Moellenhoff K, Kreuter A. Cutaneous characteristics and association with antinuclear antibodies in 402 patients with different subtypes of lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2097–104. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jdv. 13769](https://doi.org/10.1111/jdv.13769).
76. Garelli CJ, Refat MA, Nanaware PP, Ramirez-Ortiz ZG, Rashighi M, Richmond JM. Current insights in cutaneous lupus erythematosus immunopathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:1353. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fimmu. 2020. 01353](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01353).
77. Wasicek CA, Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest*. 1982;69:835–43. [https:// doi. org/ 10. 1172/ jci11 0523](https://doi.org/10.1172/jci110523).
78. Abernathy-Close L, Lazar S, Stannard J, Tsoi LC, Eddy S, Rizvi SM, et al. B cell signatures distinguish cutaneous lupus erythematosus subtypes and the presence of systemic disease activity. *Front Immunol*. 2021;12:775353. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fimmu. 2021. 775353](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775353).
79. Jenks SA, Wei C, Bugrovsky R, Hill A, Wang X, Rossi FM, et al. B cell subset composition segments clinically and serologically distinct groups in chronic cutaneous lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1190–200. [https:// doi. org/ 10. 1136/ annrh eumdis- 2021- 220349](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220349).
80. Kogame T, Yamashita R, Hirata M, Kataoka TR, Kamido H, Ueshima C, et al. Analysis of possible structures of inducible skin-associated lymphoid tissue in lupus erythematosus profundus. *J Dermatol*. 2018;45:1117–21. [https:// doi. org/ 10. 1111/ 1346- 8138. 14498](https://doi.org/10.1111/1346-8138.14498).
81. Fetter T, Niebel D, Braegelmann C, Wenzel J. Skin-associated B cells in the pathogenesis of cutaneous autoimmune diseases: implications for therapeutic approaches. *Cells*. 2020. [https:// doi. org/ 10. 3390/ cells 91226 27](https://doi.org/10.3390/cells9122627).
82. Steinmetz OM, Velden J, Kneissler U, Marx M, Klein A, Helmchen U, et al. Analysis and classification of B-cell infiltrates in lupus and ANCA-associated nephritis. *Kidney Int*. 2008;74:448–57. [https:// doi. org/ 10. 1038/ ki. 2008. 191](https://doi.org/10.1038/ki.2008.191).
83. Chang A, Henderson SG, Brandt D, Liu N, Guttikonda R, Hsieh C, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol*. 2011;186:1849–60. [https:// doi. org/ 10. 4049/ jimmu nol. 10019 83](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001983).
84. Yang X, Yang J, Chu Y, Xue Y, Xuan D, Zheng S, Zou H. T follicular helper cells and regulatory B cells dynamics in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2014;9:e88441. [https:// doi. org/ 10. 1371/ journ al. pone. 00884 41](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088441).
85. Chen Y, Yang M, Di Long LQ, Zhao M, Wu H, Lu Q. Abnormal expression of BAFF and its receptors in peripheral blood and skin lesions from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmunity*. 2020;53:192–200. [https:// doi. org/ 10. 1080/ 08916 934. 2020. 17360 49](https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1736049).
86. Wenzel J, Landmann A, Vorwerk G, Kuhn A. High expression of B lymphocyte stimulator in lesional keratinocytes of patients with



- cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2018;27:95–7. <https://doi.org/10.1111/exd.13419>.
87. Chong BF, Tseng L-C, Kim A, Miller RT, Yancey KB, Hosler GA. Differential expression of BAFF and its receptors in discoid lupus erythematosus patients. *J Dermatol Sci*. 2014;73:216–24. <https://doi.org/10.1016/j.jderm.2013.11.007>.
  88. Mackay F, Browning JL. BAFF: a fundamental survival factor for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:465–75. <https://doi.org/10.1038/nri844>.
  89. Liu M, Guo Q, Wu C, Sterlin D, Goswami S, Zhang Y, et al. Type I interferons promote the survival and proinflammatory properties of transitional B cells in systemic lupus erythematosus patients. *Cell Mol Immunol*. 2019;16:367–79. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0010-6>.
  90. Malkiel S, Barlev AN, Atisha-Fregoso Y, Suurmond J, Diamond B. Plasma cell differentiation pathways in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00427>.
  91. Karaaslan S, Tomayko MM. A niche for plasma cells: the skin. *J Invest Dermatol*. 2019;139:2411–4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.133>.
  92. Keller EJ, Patel NB, Patt M, Nguyen JK, Jorgensen TN. Partial protection from lupus-like disease by B-cell specific type I interferon receptor deficiency. *Front Immunol*. 2020;11:616064. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.616064>.
  93. Wang S, Wang J, Kumar V, Karnell JL, Naiman B, Gross PS, et al. IL-21 drives expansion and plasma cell differentiation of autoreactive CD11c<sup>hi</sup>T-bet<sup>+</sup> B cells in SLE. *Nat Commun*. 2018;9:1758. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03750-7>.
  94. Ma K, Li J, Wang X, Lin X, Du W, Yang X, et al. TLR4+CXCR4+ plasma cells drive nephritis development in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1498–506. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213615>.
  95. Henriques A, Teixeira L, Ines L, Carvalho T, Goncalves A, Martinho A, et al. NK cells dysfunction in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Clin Rheumatol*. 2013;32:805–13. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2176-8>.
  96. Schepis D, Gunnarsson I, Eloranta M-L, Lampa J, Jacobson SH, Karre K, Berg L. Increased proportion of CD56bright natural killer cells in active and inactive systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2009;126:140–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02887.x>.
  97. Hofmann SC, Bosma A, Bruckner-Tuderman L, Vukmanovic-Stejic M, Jury EC, Isenberg DA, Mauri C. Invariant natural killer T cells are enriched at the site of cutaneous inflammation in lupus erythematosus. *J Dermatol Sci*. 2013;71:22–8. <https://doi.org/10.1016/j.jderm.2013.04.012>.
  98. Moreno-Angarita A, Aragon CC, Tobon GJ. Cathelicidin LL-37a new important molecule in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100029. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100029>.
  99. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:134–47. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>.
  100. Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol*. 2013. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000139>.
  101. Mistry P, Nakabo S, O'Neil L, Goel RR, Jiang K, Carmona-Rivera C, et al. Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116:25222–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908576116>.
  102. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, Joshi AA, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight*. 2018. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99276>.
  103. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:9813–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909927107>.
  104. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3:73ra19. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001180>.
  105. Kreuter A, Jaouhar M, Skrygan M, Tigges C, Stucker M, Altmeyer P, et al. Expression of antimicrobial peptides in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:125–33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.012>.
  106. Sun C-L, Zhang F-Z, Li P, Bi L-Q. LL-37 expression in the skin in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:904–11. <https://doi.org/10.1177/0961203311398515>.
  107. Safi R, Al-Hage J, Abbas O, Kibbi A-G, Nassar D. Investigating the presence of neutrophil extracellular traps in cutaneous lesions of different subtypes of lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2019;28:1348–52. <https://doi.org/10.1111/exd.14040>.
  108. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58:355–64. <https://doi.org/10.1007/s00005-010-0093-y>.
  109. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001;294:1540–3. <https://doi.org/10.1126/science.1064890>.
  110. Tas SW, Quartier P, Botto M, Fossati-Jimack L. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:216–21. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.037143>.
  111. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CGM. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:57–63. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.035733>.
  112. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004;25:677–86. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>.

113. Labonte AC, Kegerreis B, Geraci NS, Bachali P, Madamanchi S, Robl R, et al. Identification of alterations in macrophage activation associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2018;13:e0208132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208132>.
114. Mohammadi S, Saghaeian-Jazi M, Sedighi S, Memarian A. Immunomodulation in systemic lupus erythematosus: induction of M2 population in monocyte-derived macrophages by pioglitazone. *Lupus*. 2017;26:1318–27. <https://doi.org/10.1177/0961203317701842>.
115. Li F, Yang Y, Zhu X, Huang L, Xu J. Macrophage polarization modulates development of systemic lupus erythematosus. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37:1279–88. <https://doi.org/10.1159/000430251>.
116. Ma C, Xia Y, Yang Q, Zhao Y. The contribution of macrophages to systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2019;207:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.06.009>.
117. Yang B, Huang X, Xu S, Li L, Wu W, Dai Y, et al. Decreased miR-4512 Levels in monocytes and macrophages of individuals with systemic lupus erythematosus contribute to innate immune activation and Neutrophil NETosis by targeting TLR4 and CXCL2. *Front Immunol*. 2021;12:756825. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756825>.
118. Fayard D, Frances C, Amoura Z, Breillat P, Mathian A, Senet P, et al. Prevalence and factors associated with long-term remission in cutaneous lupus: a longitudinal cohort study of 141 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:323–32. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.056>.
119. Worm M, Zidane M, Eisert L, Fischer-Betz R, Foeldvari I, Gunther C, et al. S2k guideline: Diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus - Part 2: Therapy, risk factors and other special topics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:1371–95. <https://doi.org/10.1111/ddg.14491>.
120. Barua DP, Chowdhury MIH, Mowla MR, Reich A, Murrell D, Ruzicka T. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus 0.1% vs topical halobetasol propionate 0.05% as an add-on to oral hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14675. <https://doi.org/10.1111/dth.14675>.
121. Patel J, Vazquez T, Chin F, Keyes E, Yan D, Diaz D, et al. Multidimensional immune profiling of cutaneous lupus erythematosus in vivo stratified by patient responses to antimalarials. *Arthritis Rheumatol*. 2022. <https://doi.org/10.1002/art.42235>.
122. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgó Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:389–404. <https://doi.org/10.1111/jdv.14053>.
123. Worm M, Zidane M, Eisert L, Fischer-Betz R, Foeldvari I, Gunther C, et al. S2k guideline: Diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus—part 1: classification, diagnosis, prevention, activity scores. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:1236–47. <https://doi.org/10.1111/ddg.14492>.
124. O’Kane D, McCourt C, Meggitt S, D’Cruz DP, Orteu CH, Benton E, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol*. 2021;185:1112–23. <https://doi.org/10.1111/bjd.20597>.
125. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156:1321–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07826.x>.
126. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736–45. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
127. Keyes E, Jobanputra A, Feng R, Grinnell M, Vazquez T, Diaz D, Werth VP. Comparative responsiveness of cutaneous lupus erythematosus patients to methotrexate and mycophenolate mofetil: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:447–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.017>.
128. Laosakul K, Chiewchanvit S, Chuamanochan M, Tovanabutra N. Acitretin treatment in antimalarial-refractory/intolerant discoid lupus erythematosus: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Lupus*. 2022;31:575–81. <https://doi.org/10.1177/09612033221086878>.
129. Aitmehdi R, Arnaud L, Frances C, Senet P, Monfort J-B, de Risi-Pugliese T, et al. Long-term efficacy and safety outcomes of lenalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter retrospective observational study of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1171–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.014>.
130. Reymann V, Bessis D, Bergeret B, Lipsker D, Du-Thanh A, Terrail N, et al. Efficacy and safety of low-dose oral lenalidomide in refractory cutaneous lupus erythematosus: an open series of 19 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e113–5. <https://doi.org/10.1111/jdv.16839>.
131. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:391–404. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.008>.
132. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current approaches and future strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32:208–14. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000704>.
133. Braegelmann C, Niebel D, Wenzel J. Targeted therapies in autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol*.



- 2022;142:969-975.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.439>.
134. Petty AJ, Floyd L, Henderson C, Nicholas MW. Cutaneous lupus erythematosus: progress and challenges. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:12. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00906-8>.
  135. Tanaka Y, Kondo K, Ichibori A, Yanai Y, Susuta Y, Inoue S, Takeuchi T. Amiselimod, a sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator, for systemic lupus erythematosus: a multicenter, open-label exploratory study. *Lupus.* 2020;29:1902-13. <https://doi.org/10.1177/0961203320966385>.
  136. Furie RA, Bruce IN, Dorner T, Leon MG, Leszczyński P, Urowitz M, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:5397-407. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab381>.
  137. Tchao N, Sarkar N, Hu X, Zhang R, Milmont C, Shi Jin Y, et al. AB0432 efavaleukin alfa, a novel IL-2 mutein, selectively expands regulatory T cells in patients with SLE: final results of a phase 1b multiple ascending dose study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1343-4. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.2244>.
  138. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tezgova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-30. <https://doi.org/10.1002/art.30613>.
  139. Vashisht P, Borghoff K, O'Dell JR, Hearsh-Holmes M. Belimumab for the treatment of recalcitrant cutaneous lupus. *Lupus.* 2017;26:857-64. <https://doi.org/10.1177/0961203316682097>.
  140. Bosch-Amate X, Morgado-Carrasco D, Combalia A, Giavedoni P, Espinosa G, Mascaro JM. Successful treatment of two cases of refractory cutaneous lupus erythematosus with belimumab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87:421-4. [https://doi.org/10.25259/IJDVL\\_1032\\_18](https://doi.org/10.25259/IJDVL_1032_18).
  141. Dresco F, Puzenat E, Delobbeau M, Salard D, Lihoreau T, Pelletier F, Aubin F. Lupus erythematosus cutaneus refractaires traits par belimumab: etude descriptive monocentrique [Resistant and progressive cutaneous lupus erythematosus treated with belimumab: A retrospective monocentric study]. *Rev Med Intern.* 2020;41:152-9. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.12.004>.
  142. Salle R, Chasset F, Kottler D, Picard-Dahan C, Jannic A, Mekki N, et al. Belimumab for refractory manifestations of cutaneous lupus: A multicenter, retrospective observational study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1816-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.058>.
  143. Torrente-Segarra V, Peramiqul L, Bonet M. Belimumab in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30:2017-8. <https://doi.org/10.1177/09612033211033989>.
  144. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:323-31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>.
  145. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, Isenberg D. Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm. Phase IIb Study *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:266-76. <https://doi.org/10.1002/art.40360>.
  146. Fan Y, Gao D, Zhang Z. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Drugs Today (Barc).* 2022;58:23-32. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.1.3352743>.
  147. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: a tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:303. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00303>.
  148. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1586-91. <https://doi.org/10.1002/art.39085>.
  149. Da Quelhas CR, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, Saracino AM. Assessment of response to B-cell depletion using rituximab in cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1432-40. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3793>.
  150. Mehta N, Baskaran N, Arava S, Gupta S. B cell depletion therapy using rituximab to induce long-term remission of recalcitrant skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2022. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-248476>.
  151. Arnold J, Dass S, Twigg S, Jones CH, Rhodes B, Hewins P, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61:4905-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac150>.
  152. Merrill JT, Guthridge J, Zack D, Foster P, Burington B, Tran L, et al. SAT0187 discrimination of systemic lupus (SLE) patients with clinical response to obixelimab (XMAB\textregistered5871) based on a pattern of immunologic markers. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1035-6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2972>.
  153. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2368-79. <https://doi.org/10.1002/art.38037>.

154. Merrill JT, Werth VP, Furie R, van Vollenhoven R, Dorner T, Petronijevic M, et al. Phase 2 trial of iberdomide in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2022;386:1034–45. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2106535>.
155. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;383:1149–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2023325>.
156. Alexander T, Cheng Q, Klotsche J, Khodadadi L, Waka A, Biesen R, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur J Immunol*. 2018;48:1573–9. <https://doi.org/10.1002/eji.201847492>.
157. Karnell JL, Wu Y, Mittereder N, Smith MA, Gunsior M, Yan L, et al. Depleting plasmacytoid dendritic cells reduces local type I interferon responses and disease activity in patients with cutaneous lupus. *Sci Transl Med*. 2021. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8442>.
158. Werth VP, Furie RA, Romero-Diaz J, Navarra S, Kalunian K, van Vollenhoven RF, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody lifilimab for cutaneous lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2022;387:321–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2118024>.
159. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:376–86. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.
160. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382:211–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1912196>.
161. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Era M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol*. 2022;4:e282–92. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00317-9).
162. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2022. <https://doi.org/10.1002/art.42392>.
163. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, Morand EF. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med*. 2021. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000464>.
164. Blum FR, Sampath AJ, Foulke GT. Anifrolumab for treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/ced.15335>.
165. Plus M, Piantoni S, Wincup C, Korsten P. rapid response of refractory systemic lupus erythematosus skin manifestations to anifrolumab—a case-based review of clinical trial data suggesting a domain-based therapeutic approach. *J Clin Med*. 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11123449>.
166. Fetter T, Smith P, Guel T, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Selective Janus Kinase 1 Inhibition Is a Promising Therapeutic Approach for Lupus Erythematosus Skin Lesions. *Front Immunol*. 2020;11:344. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00344>.
167. Braegelmann C, Holzel M, Ludbrook V, Dickson M, Turan N, Ferring-Schmitt S, et al. Spleen tyrosine kinase (SYK) is a potential target for the treatment of cutaneous lupus erythematosus patients. *Exp Dermatol*. 2016;25:375–9. <https://doi.org/10.1111/exd.12986>.
168. Werth VP, Fleischmann R, Robern M, Touma Z, Tiarniyu I, Gurtovaya O, et al. Filgotinib or lanraplenib in moderate to severe cutaneous lupus erythematosus: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:2413–23. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab685>.
169. Calugareanu A, Grolleau C, Le Buanec H, Chasset F, Jachiet M, Battistella M, et al. Clinical efficacy of selective JAK1 inhibition and transcriptome analysis of chronic discoid lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e308–10. <https://doi.org/10.1111/jdv.17839>.
170. Joos L, Vetterli F, Jaeger T, Cozzio A, von Kempis J, Rubbert-Roth A. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with baricitinib. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:748–50. <https://doi.org/10.1111/ced.15005>.
171. Kreuter A, Licciardi-Fernandez MJ, Burmann S-N, Paschos A, Michalowitz A-L. Baricitinib for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus with concomitant frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:787–8. <https://doi.org/10.1111/ced.15044>.
172. Morand EF, Tanaka Y, Furie R, Vital E, van Vollenhoven R, Kalunian K, et al. POS0190 efficacy and safety of baricitinib in patients with systemic lupus erythematosus: results from two randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 studies. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:327–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1968>.
173. Bonnardeaux E, Dutz JP. Oral tofacitinib citrate for recalcitrant cutaneous lupus. *JAAD Case Rep*. 2022;20:61–4. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.09.030>.
174. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2109927>.
175. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, et al. LB0004 efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyk2 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*.



- 2022;81:209. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5020a>.
176. Walker A, Erwig L, Foster K, Nevin K, Wenzel J, Worm M, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a topical SYK inhibitor in cutaneous lupus erythematosus: a double-blind Phase Ib study. *Exp Dermatol*. 2021;30:1686–92. <https://doi.org/10.1111/exd.14253>.
177. Maruyama A, Katoh N. Subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with topical delgocitinib. *J Dermatol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16639>.
178. Park JJ, Little AJ, Vesely MD. Treatment of cutaneous lupus with topical ruxolitinib cream. *JAAD Case Rep*. 2022;28:133–5. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2022.08.038>.
179. Borucki R, Werth VP. Emerging therapies for cutaneous lupus erythematosus. *Cutis*. 2020;105:276–7.
180. Skudalski L, Shahriari N, Torre K, Santiago S, Bibb L, Kodomudi V, et al. Emerging therapeutics in the management of connective tissue disease. Part I Lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.067>.
181. Sprow G, Dan J, Merola JF, Werth VP. Emerging Therapies in cutaneous lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:968323. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.968323>.
182. Gordon C, Amisshah-Arthur M-B, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:e1–45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex286>.

---

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Μαρία Γεροχρήστου**

gerochristou.maria@gmail.com