پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۸، شماره ۱، بهار ۱۳۹۳، صفحات ۴۲ تا ۴۶

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی سطح سرمی مولکول(DPPIV/CD26) در بیماران مبتلا به درگیری کلیوی لوپوس

مریم ولی زاده [۱]، آرمان احمدزاده [۲]، موسی بهزادی [۱]، عرفان قاسمی [۳]، ماندانا ستاری [۱]، حسن دربندی [۱]، فرشید یگانه* [۱]

[۱] گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *بیماری لوپوس یکی از شایع ترین بیماری های خودایمنی است و اینترفرون آلفا (IFN-α) جزء مهم‌ترین عوامل دخیل در پاتوژنز این بیماری محسوب می‌گردد. ملکول CD26 یک آنزیم غشایی است که با عملکرد اگزوپپتیدازی خود نقش مهمی در تنظیم پاسخ های ایمنی دارد. هدف از این تحقیق بررسی سطح سرمی مولکول IFN-α و CD26 در خون بیماران مبتلا به لوپوس بود.*

روش بررسی: *این مطالعه مورد-شاهدی، بر روی نمونه های ۴۶ بیمار مبتلا به لوپوس و ۴۴ فرد سالم که به لحاظ سن و جنس تطبیق داده شده بودند انجام شد. بیماران با توجه به شدت بیماری به دو زیرگروه فعال (۲۴ نفر) و غیرفعال (۲۲ نفر) و با توجه به نتایج آزمایشات بالینی به دو زیرگروه با درگیری کلیوی (۱۷ نفر) و بدون درگیری کلیوی (۲۹ نفر) دسته بندی شدند. سپس سطح سرمی CD26 و IFN-α با تکنیک الایزا اندازه گیری و با آزمون من ویتنی مورد قضاوت آماری قرار گرفت.*

یافته‌ها: *درگروه‌های بیمار و شاهد، غلظت سرمی IFN-α (۳۱/۷ pg/mL ±۷۳/۹۳ در برابر ۷/۵ pg/mL ±۶۲/۳۶) و CD26 (ng/mL ۴۰۹ ±۵۷۹/۶۶ دربرابر ۱۳۷ ±۴۳۸/۹۶) اختلافی با هم نداشتند. همچنین در مقایسه غلظت CD26 در دو زیرگروه بیماران فعال و غیرفعال (ng/mL ۵۲۹ ±۶۵۴/۵۸ دربرابر ۱۹۹ ±۴۹۷/۹۳) اختلافی وجود نداشت. اما غلظت سرمی CD26 در زیرگروه بیماران با درگیری کلیوی (۵۵۳ng/mL ±۷۷۱/۴) از بیماران بدون درگیری کلیه (۲۴۳ ng/mL ±۴۶۷/۲۶) بطور قابل توجهی بالاتر بود ($p<۰/۰۵$).*

نتیجه‌گیری: *با توجه به این که sCD26 به تخریب سایتوکاین های التهابی کمک می‌نماید، می‌توان گفت افزایش معنی‌دار sCD26 در بیماران با درگیری کلیوی نشان دهنده واکنش کلیه به التهاب حاصل از پاسخ‌های خود ایمنی است. بنابراین پیشنهاد می‌گردد با اندازه گیری غلظت sCD26 به عنوان یک نشانگر زیستی معیاری جهت اندازه گیری پاسخ‌های کنترل کننده التهاب تعریف شود.*

واژگان کلیدی: *لوپوس، اینترفرون آلفا، پاتوژنز.*

مقدمه

سیستمیک لوپوس اریتوماتوس (SLE) نوعی بیماری خودایمن مزمن و سیستمیک است که از دیدگاه بالینی هتروژن محسوب گردیده و ممکن است با علایم بالینی خفیف و یا تظاهرات بالینی مرگبار در اثر آسیب‌های کلیوی یا مغزی بروز نماید. در بین تظاهرات بالینی بیماری، درگیری کلیوی مهم‌ترین دلیل بیمارگونگی (morbidity) و مرگ و میر در بین بیماران می باشد (۱، ۲). شیوع لوپوس در ایران درحدود ۴۰ در ۱۰۰ هزار نفر می‌باشد و به طور عمده زنان را درگیر می‌نماید (۳، ۴). با وجود ناشناخته بودن اتیولوژی اصلی این بیماری، عوامل گوناگونی از جمله زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی به خصوص ویروس‌ها را در بروز بیماری موثر می‌دانند (۵).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ایمونولوژی، فرشید یگانه
(**e-mail:** fyeganeh@sbmu.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۶

Archive of SID
www.SID.ir

مطالعات متعددی به تولید بیش از اندازه اینترفرون آلفا در بیماران لوپوسی اشاره دارند (۶). محرک مهم تولید اینترفرون در لوپوس، کمپلکس‌های ایمنی شامل ذرات نوکلئوپروتئینی می‌باشند. والین در سال ۲۰۰۶ نشان داد دندریتیک سل‌های پلاسماسایتوئید از طریق FcγR کمپلکس‌های ایمنی را جمع آوری نموده و به سیتوپلاسم انتقال می‌دهند. سپس مولکول های TLR-7,9 به DNA موجود در این کمپلکس های ایمنی متصل شده و جریان پیام رسانی را آغاز می‌نمایند که به نسخه برداری از ژن IFN-α منجر می‌شود (۷). اینترفرون آلفای تولید شده به گیرنده خود برروی سلول‌های سیستم ایمنی از جمله لنفوسیت‌های B و T خود واکنشگر متصل گردیده و مسیرهای پیام رسانی را فعال می‌نماید. ژن‌های متعددی در اثر این پیام رسانی بیان می‌شوند، این پدیده اصطلاحا "*امضای اینترفرونی*" نامیده می‌شود (۱۱-۸). مطالعات قبلی نشان داده‌اند، پیام رسانی از طریق گیرنده اینترفرون آلفا باعث نسخه برداری بیشتر از ژن‌هایی می‌شود که در ناحیه پروموتور خود درارای توالی GAS (Gama interferon Activated Sequense) هستند. مولکول CD26 یا دی پپتیدیل پپتیداز چهار (DPPIV) در پروموتور خود به جای جعبه TATA دارای توالی GAS می باشد، بنابراین ممکن است یکی از هدف‌های اینترفرون آلفا باشد (۱۲). لازم به ذکر است تا به امروز در هیچ مطالعه‌ای اثر اینترفرون آلفا بر بیان ژن CD26 و غلظت سرمی آن بررسی نگردیده است. این مولکول دارای دو شکل غشایی و محلول است که در مایعات بیولوژیک بدن قابل ردیابی است (۱۳). سلول‌های بسیاری از جمله کبد، کلیه، اندوتلیال عروق خونی و سلول‌های سیستم ایمنی این ملکول را بیان می‌نمایند. آنزیم DPPIV در پلاسما سوبستراهای متعددی را شناسایی و تخریب می‌نماید و از این طریق فعالیت‌های هورمونی، عصبی و التهابی را تنظیم می‌نماید. در سیستم ایمنی CD26 با دو سازوکار مختلف ایفای نقش می‌نماید. CD26 به عنوان یک مولکول کمک تحریکی برروی سلول‌های ایمنی فعال شده حضور دارد و با اتصال به لیگاندهایش بر روی سایر سلول‌ها، در تقویت پاسخ‌های ایمنی و ایجاد التهاب‌های مزمن نقش دارد. از طرف دیگر، این ملکول با فعالیت آنزیمی خود برخی از سایتوکاینها و کموکاین‌ها را تخریب نموده و باعث کاهش التهاب می‌شود. باتوجه به یافته‌های موجود و گزارشات ارائه شده از آنجایی که کاهش یا افزایش بیان مولکول CD26 می‌تواند هر دو اثر تحریک سیستم ایمنی و یا سرکوب آن را سبب گردد (۱۴، ۱۵)، می‌توان این طور گفت که تنظیم بیان آن نقش مهمی در شرایط بیولوژیک و پاتولوژیک ایفا می‌نماید. از این رو به منظور مشخص شدن بیشتر نقش این مولکول در پاتوژنز بیماری لوپوس، ما در این مطالعه به سنجش سطح سرمی مولکول CD26 و IFN-α در بیماران مبتلا به لوپوس پرداختیم و همبستگی بین غلظت آن دو را نیز مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روشها

این مطالعه به روش مورد-شاهد طراحی گردید. چهل وشش بیمار مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پس از معاینه توسط پزشک متخصص روماتولوژی وارد مطالعه شدند. برای هر بیمار تظاهرات بالینی و داروهای مصرفی ثبت شد و نمره فعالیت بیماری از طریق پرکردن فرم SLEDAI (SLE Disease Activity Index) محاسبه گردید. برای ارزیابی دقیق‌تر در این مطالعه، براساس نمره SLEDAI، بیماران به دو زیرگروه فعال (SLEDAI≥10) شامل ۲۴ بیمار و غیر فعال (SLEDAI<10) شامل ۲۲ بیمار تقسیم شدند. همچنین بیماران براساس یافته های بالینی و تایید متخصص روماتولوژی به زیرگروه های با درگیری کلیوی (۱۷نفر) و بدون درگیری کلیوی (۲۹ نفر) نیز تقسیم بندی شدند. گروه شاهد شامل ۴۴ فرد سالم بود که هیچ گونه بیماری خود ایمنی در خود و خویشاوندان نزدیک نداشته و سابقه بیماری مزمن التهابی، چاقی و مصرف سیگار نیز نداشتند. تمامی مراحل کار زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام پذیرفت و تمامی افراد وارد شده در مطالعه، رضایت و آگاهی کامل خود را به صورت کتبی اعلام نمودند. از کلیه افراد ۳ میلی لیتر خون گرفته شد و با حفظ زنجیره سرمایی به آزمایشگاه ایمنی شناسی دانشکده پزشکی شهید بهشتی منتقل گردید و سرم آنها جداسازی شد. سرم‌ها تا زمان انجام الایزا در ۲۰- درجه نگهداری شدند.

برای اندازه گیری سطح سرمی سایتوکاین IFN-α از کیت تجاری eBioscience (اتریش) استفاده گردید. نحوه انجام کار مطابق پروتکل موجود در کیت صورت گرفت. به طور خلاصه ۱۰۰Lμ از استانداردهای موجود در کیت و همچنین Lμ ۱۰۰ از هر نمونه سرم رقیق شده با Assay buffer به چاهک های مورد نظر اضافه گردید و ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه گردید. سپس چاهک ها شستشو داده شد. در ادامه به تمامی حفره ها Lμ ۵۰ از کونژوگه HRP اضافه گردید و پس از ۱/۵ساعت انکوباسیون، شستشوی مجدد انجام می گرفت. سپس Lμ ۱۰۰ محلول TMB به تمام حفره‌ها اضافه شد و در تاریکی به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه گردید. در ادامه، Lμ ۱۰۰ محلول متوقف کننده به تمام حفره ها اضافه و نتایج با دستگاه

Archive of SID
www.SID.ir

قرائتگر الایزای Anthos (استرالیا) در طول موج ۴۵۰ nM مورد خوانش قرار گرفت.

برای اندازه گیری سطح سرمی سایتوکاین sCD26 از کیت تجاری eBioscience (اتریش) استفاده گردید. نحوه انجام کار مطابق پروتکل موجود در کیت صورت گرفت. مراحل انجام کار مشابه اندازه گیری اینترفرون آلفا بود که در بالا شرح داده شد.

نتایج آزمون آماری نشان داد که داده‌ها از توزیع نرمالی در گروه-های تحت مطالعه برخوردار نیستند. بنابراین برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون‌های آماری غیرپارامتریک استفاده شد. میانگین غلظت سرمی IFN-α و sCD26 در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون من ویتنی مقایسه گردید. آزمون اسپیرمن نیز برای بررسی وجود همبستگی به کار گرفته شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ انجام گرفت و P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این تحقیق ۴۳ بیمار زن و ۳ بیمار مرد با میانگین سنی ۱±۳۳/۲۱ سال وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است گروه شاهد شامل ۳مرد و ۴۱ زن با میانگین سنی ۶±۳۰/۲۳ سال بود که از لحاظ ویژگی‌های آماری با گروه بیمار تطابق داده شده بودند.

نتایج نشان داد که سطح سرمی sCD26 در بیماران مبتلا به لوپوس از گروه کنترل سالم بالاتر بود (۴۰۹ ng/mL±۵۷۹/۶۶ دربرابر ۱۳۷±۴۳۸/۹۶)، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین غلظت sCD26 در بیماران فعال نسبت به غیرفعال نیز (۵۲۹ ng/mL±۶۵۴/۵۸ دربرابر ۱۹۹±۴۹۷/۹۳) اختلافی را نشان نمی‌داد. sCD26 در بیماران مبتلا به درگیری کلیوی لوپوس از گروه بدون درگیری کلیوی به شکل قابل توجهی بالاتر بود (به ترتیب ۵۵۳ng/mL ±۷۷۱/۴ و ۲۴۳±۴۶۷/۲۶، p<۰/۰۵).

نتایج این مطالعه نشان داد با وجود بالاتر بودن غلظت سایتوکاین IFN-α در بیماران به نسبت گروه شاهد (۳۱/۷ pg/mL ±۷۳/۹۳ در برابر ۷/۵ pg/mL±۶۲/۳۶)، تفاوت معنی داری از لحاظ آماری بین آنها وجود نداشت.

در ادامه بررسی‌ها، به این یافته رسیدیم که بین غلظت سرمی اینترفرون آلفا و sCD26 با ضریب همبستگی r< ۰/۲، همبستگی وجود ندارد.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد sCD26 در بیماران لوپوسی که درگیری کلیوی دارند (p<۰/۰۵) از بیماران لوپوسی بدون درگیری کلیوی و افراد سالم بالاتر است. سایتوکاین‌ها و مولکول‌های التهابی متعددی در پاتوژنز بیماری لوپوس دخالت دارند. تخریب این مولکول‌های التهابی می‌تواند در کنترل بیماری و عوارض آن نقش مهمی ایفا نماید. آنزیم DPPIV با تخریب سایتوکاین ها و کموکاین‌هایی مانند TNF-α ، IP-10، RANTES و SDF-1α نقش مهمی در کنترل بیماری دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که کاهش سطح سرمی sCD26 با افزایش التهاب در بیماری‌هایی مانند روماتوئید آرتریتیس و فرم فعال لوپوس همراه است (۱۶). یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که DPPIV با تخریب SDF-1α مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت ملتهب از جمله کلیه را کاهش می‌دهد. همچنین شکسته شدن IP-10 به وسیله DPPIV سبب تولید مولکولی می‌شود که باعث مهاجرت معکوس سلول‌های ایمنی از بافت ملتهب به خارج آن می-گردد و از این طریق به کاهش التهاب کمک می‌نماید (۱۷). در هنگام التهاب سلول‌های اندوتلیال عروق کلیه با تولید IP-10، RANTES و SDF-1α به فراخوانی ماکروفاژها و لنفوسیت های T فعال شده کمک می نمایند. با توجه به یافته های مطالعه حاضر، می توان نتیجه گرفت که سلولهای کلیه در بیماران با افزایش تولید DPPIV سعی در کاهش ورود سلول‌های التهابی و مقابله با آسیب دارند.

بررسی‌های Insilico نشان داده است که در ناحیه پروموتور CD26 به جای TATA box توالی GAS وجود دارد بنابراین می‌توان انتظار داشت که پیام رسانی از طریق گیرنده اینترفرون آلفا باعث افزایش تولید mRNA این مولکول گردد. اینترفرون آلفا با اتصال به گیرنده خود مسیرهای پیام رسانی مختلفی را فعال می‌نماید و به دنبال آن رونویسی از ژن‌های متعددی آغاز می‌شود که همه آنها در پاتوژنز بیماری لوپوس موثر هستند. به این پدیده اصطلاحا *امضای اینترفرونی* گفته می‌شود (۱۱-۸). نتایج مطالعه ما نشان داد باوجود بالاتر بودن غلظت اینترفرون آلفا در بیماران نسبت به گروه شاهد، اختلاف معناداری وجود ندارد. این یافته با نتایج مطالعاتی که IFN-α را مهمترین سایتوکاین دخیل در پاتوژنز بیماری می دانند تناقض آشکار دارد. البته در مطالعات قبلی نیز نتایج متناقضی به چشم می خورد. یکی از دلایل این موضوع ممکن است به نامناسب بودن روش الایزا برای اندازه گیری این سایتوکاین در بیماران مربوط باشد. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۸۳، Axelrod نشان داد که وجود آنتی بادی ضد IFN-α در سرم بیماران SLE با اندازه گیری غلظت آن به روش الایزا تداخل ایجاد می‌کند (۱۸). همچنین در سال

Archive of SID
www.SID.ir

۲۰۰۱، نتایج دو مطالعه جداگانه نشان داد بین غلظت اینترفرون آلفا در سرم و شدت بیماری لوپوس ارتباط معنی-داری وجود ندارد. شاید یکی دیگر از دلایل این تناقض به محل تولید اینترفرون آلفا مربوط باشد. زیرا این سایتوکاین به طور عمده در بافت تولید می‌شود و در نتیجه ردیابی سرمی آن با مشکل روبرو می‌گردد (۱۹، ۲۰). علاوه بر این، از آنجایی که در بیماران تحت مطالعه ما بیماری با مصرف دوزهای متفاوت از داروهای سرکوبگر ایمنی از جمله پردنیزولون و آزوتیوپرین کنترل شده بود، نمی‌توان تاثیر این داروها را بر روی غلظت IFN-α نادیده گرفت. لازم به ذکر است یکی از ضعف های موجود در این مطالعه و تمامی مطالعات مشابه، مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی در بیماران بوده است که متاسفانه به دلیل شرایط بیماران قابل حذف کردن نیست. همچنین بررسی مطالعات قبلی نشان می‌دهد که افزایش معنی‌دار در تولید اینترفرون آلفا در بیماران لوپوسی به طور عمده زمانی مشاهده شده است که از روش-های مولکولی مانند بیان ژن استفاده گردیده است و در مطالعاتی که از روش ELISA برای این بررسی سود برده‌اند نتایج متناقضی به دست آمده است (۲۰-۱۸). در مطالعات قبلی مشاهده شد که هم زمان با کاهش سطح سرمی CD26 بیماری نیز شدت می‌یابد (۱۶). ممکن است یکی از مکانیسم‌های داروهای سرکوب کننده ایمنی افزایش غلظت sCD26 و در نتیجه کمک به تخریب واسطه های التهابی باشد، هر چند این سازوکار تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. همان طور که اشاره شد اینترفرون آلفا می‌تواند برروی بیان ژن و در نتیجه غلظت CD26 اثر بگذارد. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بین غلظت اینترفرون آلفا و غلظت sCD26 همبستگی مستقیمی وجود دارد، اما این همبستگی معنی‌دار نبود. نتایج مطالعات قبلی نشان داده بود CD26 به طور دائم توسط سلول‌های کبد، کلیه و روده تولید می‌شود. اما تولید آن در لنفوسیت‌های B و T تنها بعد از فعال شدن این سلول‌ها اتفاق می‌افتد. در سال ۲۰۰۰، Bauvoisدر مطالعه خود نشان داد که بیان CD26 در سلول‌های ایمنی تحت تاثیر اینترفرون و رتینوئیک اسید افزایش می‌یابد (۱۲). به منظور ارزیابی اثر اینترفرون آلفا بر تولید CD26 لازم است تا بیان ژن آن در لنفوسیتها بررسی شود. نتایج مطالعه ما نشان داد نسخه برداری از ژن CD26 در سلول های تک هسته‌ای خون بیماران به شکل معنی‌داری تحت تاثیر اینترفرون آلفا افزایش یافته است (اطلاعات منتشر نشده است). شکل غشایی CD26 بر روی لنفوسیت‌ها با سازوکاری ناشناخته شکسته شده و به فرم محلول در پلاسما در می‌آید. اما از آنجایی که بخش اعظم sCD26 پلاسما توسط کبد، کلیه و روده تولید می‌شود، بنابراین تغییر تولید این مولکول در لنفوسیت‌ها تحت تاثیر سیگنال‌های مختلف از جمله اینترفرون آلفا نمی‌تواند به شکل چشمگیری غلظت سرمی آن را تحت تاثیر قرار دهد.

به طور خلاصه می‌توان گفت هرچند در مطالعات قبلی از CD26 به عنوان یک مولکول التهابی یاد می‌شود، اما نگاه دقیق به عملکرد فرم محلول آن می‌تواند نکات دیگری را برای ما روشن نماید. مولکول sCD26 یک آنزیم با فعالیت دی پپتیدیل پپتیدازی است که با شکستن سوبسترا های متعددی مانند سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها، نقش مهمی در کاهش التهاب ایفا می‌نماید (۲۱)، بنابراین شاید بتوان این فرضیه را مطرح کرد که افزایش sCD26 یک سازوکار جبرانی از سوی بدن است تا با حذف مولکول‌های التهابی از شدت آسیب‌ها بکاهد. این موضوع به خوبی در بیمارانی با درگیری کلیوی قابل مشاهده است. التهاب در کلیه باعث می‌شود تا سلول‌های این بافت با افزایش تولید این آنزیم به روند تخریب سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها کمک نمایند تا از شدت التهاب کاسته شود. بنابراین پیشنهاد می‌گردد ارزش اندازه گیری غلظت sCD26 در سرم به عنوان یک نشانگر زیستی فعالیت ضد التهابی بدن، در مطالعات آتی بررسی گردد. شاید بررسی غلظت sCD26 بتواند به درک بهتر روند پاسخ به درمان کمک نماید.

تشکر و قدردانی

لازم به ذکر است این تحقیق در قالب پایان نامه کارشناسی ارشد با پشتیبانی مالی طرح پژوهشی شماره ۱۳/۱۴۶۸ در دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است. همچنین از استاد عالی قدر سرکار خانم دکتر نریمان مصفا صمیمانه سپاسگزاریم.

REFERENCES

1. Kassi E, Moutsatsou P. Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. J Biomed Biotechnol 2010;2010:317452.

Archive of SID

www.SID.ir

2. Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Yebra-Bango M, Tutor-Ureta P, Rosado S, et al. Monocytes and T lymphocytes contribute to a predominance of interleukin 6 and interleukin 10 in systemic lupus erythematosus. Cytometry B Clin Cytom. 2009;76:261-70.

3. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. Lupus 2010;19:1365-73.

4. Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. J Rheumatol 2008;35:1384.

5. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. J Biomed Biotechnol 2012;2012:347141.

6. Karageorgas TP, Tseronis DD, Mavragani CP. Activation of type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus: association with distinct clinical phenotypes. J Biomed Biotechnol 2011;2011:273907.

7. Elkon KB, Wiedeman A. Type I IFN system in the development and manifestations of SLE. Curr Opin Rheumatol 2012;24:499-505.

8. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. J Exp Med 2003;197:711-23.

9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:2610-15.

10. Crow MK, Kirou KA, Wohlgemuth J. Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. Autoimmunity 2003;36:481-90.

11. Dall'era MC, Cardarelli PM, Preston BT, Witte A, Davis JC, Jr. Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. Ann Rheum Dis 2005;64:1692-97.

12. Bauvois B, Djavaheri-Mergny M, Rouillard D, Dumont J, Wietzerbin J. Regulation of CD26/DPPIV gene expression by interferons and retinoic acid in tumor B cells. Oncogene 2000;19:265-72.

13. Tanaka T, Kameoka J, Yaron A, Schlossman SF, Morimoto C. The costimulatory activity of the CD26 antigen requires dipeptidyl peptidase IV enzymatic activity. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:4586-90.

14. Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme. Curr Med Chem 2009;16:2943-51.

15. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. Crit Rev Clin Lab Sci 2003;40:209-94.

16. Kobayashi H, Hosono O, Mimori T, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, et al. Reduction of serum soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV enzyme activity and its correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002;29:1858-66.

17. Casrouge A, Decalf J, Ahloulay M ,Lababidi C, Mansour H, Vallet-Pichard A, et al. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV. J Clin Invest 2011;121:308-17.

18. Suit BE, Axelrod D, Moutsopoulos HM, Decker JL, Hooks JJ. Detection of anti-interferon antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 1983 Apr-Jun;1(2):133-5.

19. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon-alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. Am J Pathol 2001;159:237-43.

20. Blomberg S, Eloranta ML, Cederblad B, Nordlin K, Alm GV, Ronnblom L. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2001;10:484-90.

21. Busso N, Wagtmann N, Herling C, Chobaz-Peclat V, Bischof-Delaloye A, So A, et al. Circulating CD26 is negatively associated with inflammation in human and experimental arthritis. Am J Pathol 2005;166:433-42.

Archive of SID

www.SID.ir