



BAFF sérico como marcador en el tratamiento glucocorticoide del lupus eritematoso sistémico

Serum BAFF as the marker in the glucocorticoides treatment of Systemic Lupus Erythematosus

Heber Siachoque^{1,2} , Yu-Chun Lone^{2,3} , Gabriela Quintero^{2,4} , Alvaro Álvarez⁵ ,
Jerzy Trojan^{2,3} 

¹ Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

² CEDEA y ICGT Bogotá / Paris, Colombia y Francia.

³ Centro de Cancerología & Universidad Paris / Saclay, INSERM UMR 1197, Villejuif, Francia.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad UNAB, Floridablanca, Colombia.

⁵ Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el Factor Activador de células B (BAFF) está implicado como una citocina clave que juega un papel significativo en la enfermedad autoinmune precancerosa Lupus Eritematoso Sistémico, (LES). El objetivo de este trabajo fue determinar cómo las dosis diferentes de glucocorticoides aplicados en estos pacientes afectan los niveles séricos de BAFF.

Métodos: se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo en dos grupos (29 pacientes): 1 - tratamiento con Glucocorticoides (21 pacientes); 2 - tratamiento convencional (8 pacientes). El primer grupo se dividió en tres subgrupos, según las dosis de glucocorticoides: bajas (<10.0 mg/día), moderadas (10.0-49.0 mg/día) y altas (\geq 50.0 mg/día). La medición de BAFF se realizó con método de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Se analizaron los datos con técnicas estadísticas y la prueba de inferencia de Mann Whitney.

Resultados: los valores de BAFF fueron mayores con dosis altas de Glucocorticoides (\geq 50.0 mg/día), con una media de 2,844 pg/ml \pm 1,495 y con dosis más bajas (<50.0 mg/día), la media fue de 2,422 \pm 1,280; la media de BAFF fue de 2,482 pg/ml, y en el grupo control de 0.990 pg/ml. La diferencia entre estos dos promedios es estadísticamente significativa, utilizando la prueba no paramétrica de Mann Whitney, con $p < 0.001$. En pacientes tratados con mayores dosis de Glucocorticoides se observa una tendencia en el aumento de BAFF.

Conclusión: El valor del nivel de BAFF en LES se convierte en el marcador diagnóstico de terapia con glucocorticoides, el estudio descrito es el primero que aborda este tema.

Palabras Clave: Lupus Eritematoso Sistémico; Glucocorticoides; Factor Activador de Células B (BAFF); Citocinas; Linfocitos B y T.

Para citaciones: Siachoque, H., Lone, Y., Quintero, G., Álvarez, A., & Trojan, J. (2023). BAFF sérico como marcador en el tratamiento glucocorticoide del lupus eritematoso sistémico. *Revista Ciencias Biomédicas*, 12(2), 60-68. <https://doi.org/10.32997/rcb-2023-4139>

Recibido: 18 de enero de 2023
Aprobado: 19 de marzo de 2023

Autor de correspondencia:
Heber O. Siachoque y Jerzy Trojan
heber.siachoque@cedea.com.co
genetherapy@hotmail.fr

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2023. Siachoque, H., Lone, Y., Quintero, G., Álvarez, A., & Trojan, J. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



ABSTRACT

Introduction: The B Cell Activating Factor (BAFF) is implicated as a key cytokine playing a significant role in autoimmune precancerous disease of Systemic Lupus Erythematosus, SLE. The objective of this study was to determine how different doses of glucocorticoids applied in patients affect serum BAFF levels.

Methods: a descriptive observational study was performed in two groups (29 patients): 1 - glucocorticoids treatment (21 patients); 2 - conventional treatment (8 patients). The first group was divided into three subgroups, according to the dose of glucocorticoids: low (<10.0 mg/day), moderate (10.0-49.0 mg/day) and high (\geq 50.0 mg/day). The BAFF measurement in blood was done using the ELISA method. Data were analyzed with descriptive statistical techniques, depending on the type of variable, and the Mann Whitney inference test.

Results: BAFF values were higher in patients with high doses of glucocorticoids (\geq 50.0 mg/day), with a mean of 2,844 pg/ml \pm 1,495. In patients receiving lower doses (<50.0 mg/day), the mean was 2,422 \pm 1,280. The mean BAFF in patients receiving glucocorticoids was 2,482 pg/ml, and in the control group 0.990 pg/ml. The difference between these two averages is statistically significant, using the non-parametric Mann Whitney test, with $p < 0.001$. glucocorticoids therapy in patients is associated with a marked tendency in the increase of serum BAFF levels using higher doses of glucocorticoids.

Conclusions: the value of BAFF level in SLE becomes the diagnostic marker of glucocorticoids therapy. Described study is the first one to consider this subject.

Keywords: Lupus Erythematosus Systemic; Glucocorticoids; B-cell activating factor (BAFF); Cytokines; B and T lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes, afecta predominantemente a mujeres jóvenes y de mediana edad. Gracias a una mejor detección de enfermedades leves su incidencia casi se triplicó en los últimos cuarenta años. Las tasas de incidencia estimadas son de 1 a 25 por 100,000 en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia (1).

La malignidad es una causa significativa de muerte en esta población; el riesgo de malignidad parece estar relacionado con las vías inmunes y genéticas (2). Además, la determinación de ciertas citocinas y marcadores tales como el factor de crecimiento

similar a la insulina 1 (IGF-I), IGF-II, junto al TGF-beta y el BAFF permite tener blancos terapéuticos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes así como en algunos tipos de cáncer (3-6).

La sobreactivación de linfocitos B junto a la producción de autoanticuerpos son características del Lupus Eritematoso Sistémico, mientras que moléculas como el IGF1 no están asociadas con la severidad de la enfermedad ni la producción de autoanticuerpos. Sin embargo, la forma libre del IGF1 ha mostrado una posible utilidad en la regulación a la baja de la activación de linfocitos T y B (5).

Glucocorticoides. Una estrategia terapéutica en el manejo del LES está asociada al uso de glucocorticoides. La actividad inhibitoria de los glucocorticoides está relacionada con la amplificación del proceso inflamatorio por el factor 'nuclear factor-kappa B' (NF-kB). La inhibición de la actividad de NF-kB por glucocorticoides es relevante en la acción antiinflamatoria dando como resultado la inhibición de citoquinas inflamatorias del factor TNF-alfa, Interleucina 1 (IL-1) e citoquina interferón gamma (IFN- γ) - en relación con 'Intercellular adhesion molecule-1' (ICAM-1), Il-2 y 'Activator protein 1' (AP-1) (7-9).

Los glucocorticoides aumentan los niveles de la citoquina interferón beta (IFN- β) y de IL-10 inducidos por la activación de 'Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT-4). El efecto de los glucocorticoides sobre STAT-4 depende de la activación de esta vía de señalización. Estos resultados pueden explicar la acción supresora de los glucocorticoides sobre la respuesta inmune celular 'Type 1 T helper' (Th1) y puede ayudar a explicar el cambio hacia la respuesta inmune humoral Th2 (10,11).

La activación y diferenciación de las células B son orquestadas por algunos miembros del grupo del TNF α ; tres de ellos hacen parte de esta gran familia: 'Tumor necrosis factor-like weak' (TWEAK) - inducer of apoptosis, 'A proliferation inducing factor' (APRIL) y BAFF (4,6,12). El exceso patológico de BAFF rescata las células B autorreactivas de eliminación periférica y les provee el microambiente para una mayor activación (13). Una estrategia utilizada para modular la actividad de BAFF podría estar asociada a glucocorticoides. El objetivo de este trabajo fue determinar cómo las dosis diferentes de Glucocorticoides aplicados en pacientes con LES afectan los niveles de BAFF sérico.

El BAFF está implicado como una citoquina clave que juega un papel significativo en la enfermedad

precancerosa autoinmune del LES. Nuestro estudio es el primero en considerar cómo diferentes dosis de glucocorticoides aplicadas en el tratamiento de pacientes con LES afectan los niveles séricos de BAFF.

MÉTODOS

Pacientes. La investigación se llevó a cabo con 29 pacientes, seleccionados en la consulta de Reumatología (Servicio externo de la Universidad Nacional de Colombia). El parámetro diagnóstico fue el índice de 'Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity' (MEX-SLEDAI), aplicando un puntaje mayor de 3 y menor de 12.

Las pruebas serológicas empleadas para la medición de la actividad lúpica fueron los niveles de complemento sérico (C₃, C₄, CH₅₀), niveles de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anticuerpos antinucleares (ANAS), antígenos nucleares extractables (ENAS) (Ro, La, Sm, RNP), anticuerpos anti-nucleosoma, anti P ribosomal, anticuerpos anti-cardiolipinas IgG e IgM, anti β 2 glicoproteína I de tipo IgG e IgM, según el subgrupo de pacientes con lupus.

Diseño del estudio. Los 29 pacientes seleccionados se dividieron en dos grupos, de acuerdo con el tratamiento que recibieron, así: primer grupo - tratamiento con glucocorticoides (21 pacientes), y segundo grupo - tratamiento convencional (8 pacientes). El primer grupo, se dividió en tres subgrupos, de acuerdo con las dosis de glucocorticoides, así: bajas (<10.0 mg/día), moderadas (10.0-49.0 mg/día) y altas (\leq 50.0 mg/día). Los grupos que se formaron para el estudio se muestran en la Figura 1.

Obtención de muestras. Posterior a la firma del consentimiento informado, a cada paciente se le realizó venopunción directa, extrayendo 5 ml de sangre total. Las muestras fueron centrifugadas a 2,500 revoluciones por 5 minutos y almacenadas en

viales de 1ml en refrigerador REVCO® a -20.0 °C hasta completar el número total de muestras para el ensayo.

Procesamiento de muestras. Se utilizó el esruche comercial 'Enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA - Biorbyt® Human BAFF ELISA kit, Catalogo

No. orb50175), sensibilidad <2.0 pg/ml de 96 pozos para la detección cuantitativa de los niveles de BAFF en suero y 'Avidin-Biotin- Peroxidase complex kit' (ABC kit). Se realizó la lectura en fotómetro (Multiskan® FC Microplate photometer) utilizando un filtro de 450.0 nm.

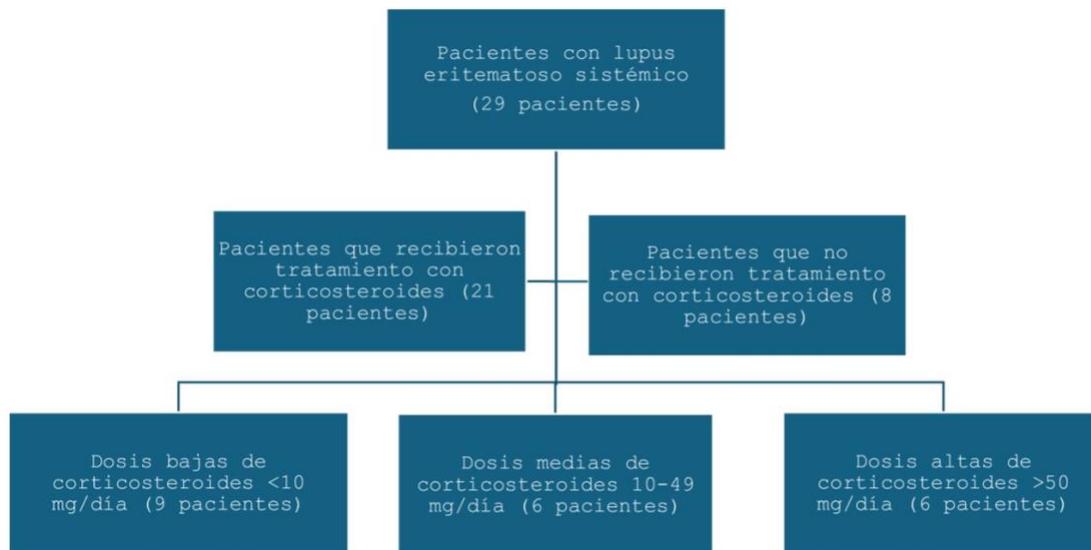


Figura 1. Distribución de pacientes en el estudio.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico, inicialmente se estableció la normalidad de las distribuciones de los niveles séricos de BAFF en los dos grupos, mediante la Prueba de Shapiro – Wilk, teniendo en cuenta que la muestra era inferior a 50 casos.

En concordancia con el resultado anterior, el análisis de la información se llevó a cabo mediante estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencias, medias y medidas de dispersión) y la prueba inferencial de Mann Whitney, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 23. El valor de p para significancia estadística fue establecido como $\leq 0,05$.

Aspectos éticos. Este estudio clínico tuvo como objeto de investigación humanos y fueron realizado acorde a la Declaración de Helsinki (1975). La aprobación del ensayo clínico y el

consentimiento informado fue administrada por la Comisión Bioética de la Universidad Nacional de Colombia. El estatus anónimo de los participantes y la confidencialidad de su información están protegidos por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia - Comité Ética: Autores: Heber Siachoque-Montañez, Milcíades Ibáñez-Pinilla, et al.; Título: "Defectos en la expresión de cadena zeta (ζ) en un grupo de pacientes con lupus, escleroderma y artritis de inicio tardío"; Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, 7 de octubre de 2013. Publicado: Rev. Cienc. Salud. 12 (3): 303-18 / 303. Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes.

RESULTADOS

Pacientes. En la Figura 1 se presenta la distribución de los pacientes que recibieron glucocorticoides (21 pacientes) y los que no recibieron glucocorticoides (8 pacientes).

Primer grupo, integrado por pacientes en tratamiento con glucocorticoide prednisona (21 pacientes): dosis bajas <10.0 mg/día (9 pacientes), dosis moderadas 10.0 - 49.0 mg/día (6 pacientes), dosis altas \geq 50.0 mg/día (6 pacientes) y un segundo

grupo conformado por pacientes que no recibieron tratamiento con corticosteroides (8 pacientes). Ver Métodos (Diseño del estudio). Fuente: Figura - elaborado por los autores.

En la Tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes estudiados: el 31.0 % recibió menos de 10.0 mg/día, el 20.7 % entre 10.0 y 49.0 mg/día y el 20.7 % más de 49.0 mg/día. El 27.6 % (8 pacientes), no recibió glucocorticoides y se utilizó como grupo control.

Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados, según dosis administrada de glucocorticoide*

Grupo de edad (años)	Niveles de concentración de BAFF				Total
	Menos de 1,000 pg/ml	1,000 a 1,999 pg/ml	2,000 a 2,999 pg/ml	3,000 o más pg/ml	
Menores de 30	0	2	1	1	4
30 a 39	0	3	3	1	7
40 a 49	1	1	0	2	4
50 y más	0	3	1	2	6
Total	1	9	5	6	21

*Del total de 29 pacientes del estudio, el 31.0 % recibió menos de 10 mg/día, el 20.7 % entre 10.0 y 49.0 mg/día y el 20,7 % más de 49.0 mg/día. El 27.6 % (8 pacientes), no recibió corticosteroides y se utilizó como grupo control. Niveles de concentración de BAFF medida en pg/ml; se observa un incremento de los niveles de BAFF a una concentración entre 1,000 a 1,999 pg/ml. Fuente: Ver Resultados (Pacientes). Tabla - elaborado por los autores.

Niveles de BAFF. De los pacientes que recibieron glucocorticoides, los que presentaron mayores niveles de BAFF están entre los 30 y 39 años. Se observa que las dosis de BAFF que se libera con mayor frecuencia se encuentran en una concentración entre 1,000 a 1,999 pg/ml (Tabla 1);

siendo notorio que, en quienes no se administró glucocorticoides no se reportaron concentraciones por encima de los 2,000 pg/ml (Tabla 2 y Figura 2). La figura muestra los valores máximo y mínimo, en la caja los valores de los percentiles 75 y 25 y la mediana.

Tabla 2. Niveles de concentración de BAFF sérico, por grupos de edad*

Grupo de edad (años)	Niveles de concentración de BAFF		Total
	Menos de 1,000 pg/ml	1,000 a 1,999 pg/ml	
Menores de 30 años	3	2	5
30 a 39 años	0	2	2
50 años o más	1	0	1
Total	4	4	8

*No se reportaron concentraciones por encima de los 2,000 pg/ml. Fuente: Ver Resultados (Niveles de BAFF). Tabla - elaborado por los autores.

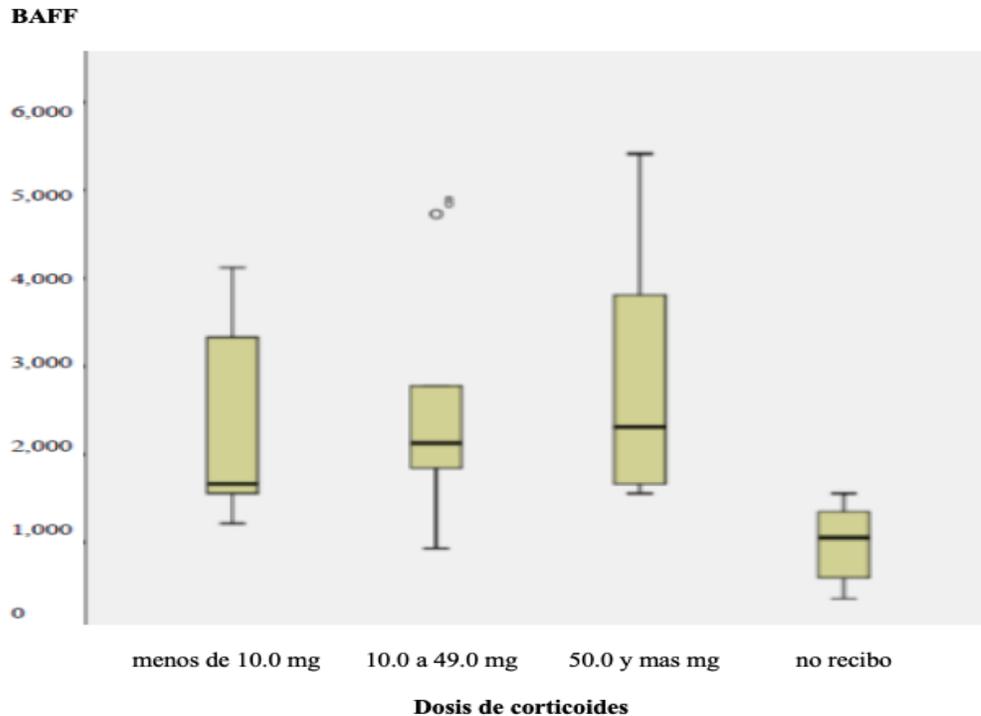


Figura 2. Distribución de los niveles de BAFF por dosis de corticosteroide en pacientes con LES. Fuente: Ver Resultados (Niveles de BAFF). Figura - elaborado por los autores.

BAFF y glucocorticoides. En las Tablas 3 y 4 se presentan las medias de BAFF: para el primer grupo, los valores oscilaron entre 2,844 pg/ml en los pacientes que recibieron más de 49.0 mg/día y 2,280 pg/ml en los que recibieron menos de 10.0 mg/día, con una media global de 2,482 pg/ml.

Un análisis de varianza, con las limitaciones de normalidad que presentan las distribuciones, mostró que las diferencias son estadísticamente significativas con una $p = 0,022$. En el grupo control, la media de BAFF fue notablemente más baja 0,990 pg/ml.

Tabla 3. Niveles de concentración de BAFF (pg/ml), según dosis de corticosteroide recibida

Dosis de corticosteroide	Media BAFF (pg/ml)	Pacientes	Desviación estándar
Menos de 10.0 mg/día	2,278	9	1,102
10.0 a 49.0 mg/día	2,422	6	1,281
50.0 o más mg/día	2,844	6	1,494
No recibió	0,990	8	0,439

Fuente: Ver Resultados (BAFF y glucocorticoides). Tabla - elaborado por los autores.

Tabla 4. Niveles de concentración de BAFF en pg/ml, según grupo de tratamiento*

Grupos de tratamiento	Pacientes	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Con corticosteroide	21	2,482	1,230	0,268
Sin corticosteroide	8	0,990	0,439	0,155

* Prueba de Mann Whitney para diferencias entre medias $p < 0,001$. Fuente: Ver Resultados (BAFF y glucocorticoides). Tabla - elaborado por los autores.

Mediante la Prueba de Mann Whitney para dos colas se estableció que la diferencia entre las medias del grupo que recibió Glucocorticoides y el

que no lo recibió es estadísticamente significativa, con una $p = <0,001$ (Tabla 5).

Tabla 5. Prueba de Mann Whitney para diferencias entre medias de muestras independientes

Hipótesis nula	Prueba	Sigma = p	Decisión
La distribución de los valores de BAFF es la misma en los dos grupos de estudio	Mann Whitney para muestras independientes, dos colas	0,0000	Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la Hipótesis alternativa

Fuente: Ver Resultados (BAFF y corticosteroides). Tabla - elaborado por los autores.

Puntos clave. El trabajo presentado ha demostrado que la terapia con Glucocorticoides se asocia con una marcada tendencia al aumento de los niveles séricos de BAFF utilizando dosis más altas de Glucocorticoides. Además, el valor del nivel de BAFF se convierte en el marcador diagnóstico en este tipo de terapia.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede concluir que existe una asociación muy significativa entre el tratamiento con glucocorticoides y los niveles de BAFF sérico. Se aprecia una clara tendencia de mayores valores de BAFF con mayores dosis de glucocorticoides en relación con citocinas (Tabla 5).

Una explicación al aumento de BAFF relacionado con el uso de glucocorticoides estaría asociado a dos eventos importantes. El primero, es la síntesis de BAFF inducida en las células presentadoras de antígenos (CPAs) a través de estímulos pro inflamatorios: interferones tipo I (α , β) e interferones tipo II (γ) e interleucina-10 (IL-10), y también otros factores como 'Granulocyte colony-stimulating factor' (G-CSF) y células dendríticas (14). El segundo evento está asociado con un aumento en la actividad lúpica, en el que las células presentadoras de antígenos activadas liberan citoquinas como INF- γ , IL-10, IL-12, las cuales inducen un incremento en la síntesis de BAFF

(14,15). La acción de los glucocorticoides y las modificaciones transcripcionales inducido por citoquinas como i.e. Los INFs y la IL-10 pueden estar implicadas en modificaciones transcripcionales que involucran síntesis de factores como BAFF (16-18).

En cuanto al tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico se refiere, en paralelo a los glucocorticoides, se han propuesto otros tratamientos como inhibidores del factor IGF-I. El tratamiento de enfermedades precancerosas y malignas que expresan IGF-I utilizando los inhibidores dirigidos a IGF-I, especialmente la tecnología anti - gen IGF-I (IGF-I antisens y triple hélice), es el más eficiente en el tratamiento actual del cáncer (19).

El Lupus Eritematoso Sistémico puede estar relacionado con un mayor riesgo de tumores malignos como el hígado, el cáncer de colon o la leucemia (20). El vínculo probable implica IGF-I como un estimulante general, sinergizado por las citocinas inflamatorias múltiples (i.e. TNF) así como la patogénesis relacionada con causas virales, vías inmunes y genéticas y fármacos inmunosupresores (2,19).

CONCLUSIÓN

El artículo presenta resultados originales preliminares de una investigación científica para

pronta difusión, especialmente para médicos que tratan Lupus Eritematoso Sistémico. Muestra una recopilación de los tratamientos más relevantes y actuales de Lupus Eritematoso Sistémico con glucocorticoides que deben ser considerados como tratamiento de medicina personal debido a los diferentes niveles de BAFF. En pacientes tratados con mayores dosis de glucocorticoides se observa una tendencia en el aumento de BAFF. El valor del nivel de BAFF se convierte en el marcador diagnóstico de terapia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. H.T. Duc (INSERM, Centro del Cáncer, Villejuif), recientemente fallecido, el compañero de trabajo en este artículo, Dr. N. Tellez (Universidad del Rosario, Bogotá) y Dr. A. Iglesias (Universidad Nacional de Colombia, Bogotá). Agradecemos también a los pacientes participantes en este ensayo y a los padres de los pacientes que permitieron la recolección de los datos personales.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: M.M.:

Concepción y diseño del estudio, redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final, responsable de la veracidad e integridad del artículo. **C.S.:** revisión crítica y aprobación de versión final, responsable de la veracidad e integridad del artículo **J.S.:** redacción del borrador del artículo, revisión crítica. **A. A.:** redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final. **J. T.:** Concepción y diseño del estudio. **H.O.S., Y-C.L., G.Q., A.A., J.T.:** aprobación de versión final.

CONFLICTOS DE INTERESES: los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN: Los autores recibieron el apoyo de las subvenciones del Programa de Ciencia del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia, y de la Sociedad GTF SA, Colombia y EE.UU.

REFERENCIAS

- Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol.* [Internet]. 2021;73(6):991-996. <http://dx.doi:10.1002/art.41632>
- Ladouceur A, Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Hansen JE, et al. Cancer and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North A.* [Internet]. 2020;46(3):533-550. <http://dx.doi:10.1016/j.rdc.2020.05.005>
- Trojan J, Johnson TR, Rudin S, Ilan Ju, Tykocinski M, Ilan J. Treatment and prevention of rat glioblastoma by immunogenic C6 cells expressing antisense insulin-like growth factor I RNA. *Science.* [Internet]. 1993;259:94-97. <http://dx.doi:10.1126/science.8418502>
- Lahiri A, Pochard P, Le Pottier L, Tobón GJ, Bendaoud B, Youinou P, et al. The complexity of the BAFF TNF-family members: Implications for autoimmunity. *J Autoimmun.* [Internet]. 2012;39(3):189-198. <http://dx.doi:10.1016/j.jaut.2012.05.009>
- Waldron J, Raymond W, Ostli-Eilertsen G, Nossent J. Insulin-like growth factor-1 (IGF1) in systemic lupus erythematosus: relation to disease. *Lupus.* [Internet]. 2018;27(6):963-970. <http://dx.doi:10.1177/0961203318756288>
- Ware CF. APRIL and BAFF connect autoimmunity and cancer. *J Exp Med.* [Internet]. 2000;192(11): F35-38. <http://dx.doi:10.1084/jem.192.11.f35>
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science.* [Internet]. 1995;270(5234):286-290. <http://dx.10.1126/science.270.5234.286>
- Vacca A, Felli MP, Farina AR, Martinotti S, Maroder M, Screpanti I, et al. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med.* [Internet]. 1992;175(3):637-646. <http://dx.doi:10.1084/jem.175.3.637>
- Cippitelli M, Sica A, Viggiano V, Ye J, Ghosh P, Birrer MJ, et al. Negative transcriptional regulation of the interferon-gamma promoter by glucocorticoids and dominant negative mutants of c-Jun. *J Biol Chem.* [Internet]. 1995; 270(21):12548-12556. <http://dx.doi:10.1074/jbc.270.21.12548>

10. Fahey AJ, Robins RA, Kindle KB, Heery DM, Constantinescu CS. Effects of glucocorticoids on STAT4 activation in human T cells are stimulus-dependent. *J Leukoc Biol.* [Internet]. 2006;80(1):133–144. <http://dx.doi:10.1189/jlb.0605296>
11. Ramirez F. Glucocorticoids induce a Th2 response in vitro. *Dev Immunol.* [Internet]. 1998;6(3-4):233–243. <http://dx.doi:10.1155/1998/73401>
12. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol.* [Internet]. 2009;9(7):491-502. <http://dx.doi:10.1038/nri2572>
13. Meyer-Bahlburg A, Andrews SF, Yu KO, Porcelli SA, Rawlings DJ. Characterization of a late transitional B cell population highly sensitive to BAFF mediated homeostatic proliferation. *J Exp Med.* [Internet]. 2008;205(1):155-168. <http://dx.doi:10.1084/jem.20071088>
14. Flammer JR, Rogatsky I. Minireview: glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms. *Mol Endocrinol.* [Internet]. 2011;25(7):1075–1086. <http://dx.doi:10.1210/me.2011-0068>
15. Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. *Cytokine Growth Factor Rev.* [Internet]. 2003;14(3-4):311-324. [http://dx.doi:10.1016/s1359-6101\(03\)00023-6](http://dx.doi:10.1016/s1359-6101(03)00023-6)
16. Kamhieh-Milz J, Ghosoun N, Sterzer V, Salama A. Effect of glucocorticoid treatment on BAFF and APRIL expression in patients with immune thrombocytopenia (ITP). *Clin Immunol.* [Internet]. 2018;188:74-80. <http://dx.doi:10.1016/j.clim.2017.12.010>
17. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* [Internet]. 2020;23(4):465-471. <http://dx.doi:10.1111/1756-185X.13817>
18. Sobieszczuk E, Szczudlik P, Kubiszewska J, Szyluk B, Lipowska M, Dutkiewicz M, et al. Lower BAFF levels in myasthenic patients treated with glucocorticoids. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2021;69(1):22. <http://dx.doi:10.1007/s00005-021-00626-5>
19. Trojan A, Kasprzak H, Gutierrez O, Penagos P, Briceno I, Siachoque H, et al. Neoplastic brain, glioblastoma and immunotherapy. In: LR Morgan, FB Sarica. *Brain and Spinal Tumors - Primary and Secondary.* Ed. InTechOpen, UK. 2020, Ch. 11. [Internet]. <http://dx.doi:10.5772/intechopen.84726>; ISBN: 978-1-78984-158-9
20. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* [Internet]. 2018;20(1):270-280. <http://dx.doi:10.1186/s13075-018-1760-3>