

Nové smery terapie systémového lupus erythematosus

J. Rovenský, S. Blažíčková

Súhrn

Systémový lupus erythematosus (SLE) je komplexné ochorenie charakterizované polyklonovou aktiváciou B lymfocytov s výraznou rozmanitosťou v klinických prejavoch a priebehu ochorenia. Nové liečebné postupy by sa mali zamerať na zvýšenie efektívnosti terapie a zníženia rizika vzplanutia tohto ochorenia. Tento článok sumarizuje novšie liečebné postupy, ktoré boli použité u pacientov s SLE a tie, ktoré sú predmetom klinických štúdií.

Kľúčové slová

systémový lupus erythematosus – biologiká – B lymfocyty

Summary

New therapies in systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex disease characterised by polyclonal activation B lymphocytes with considerable heterogeneity in clinical manifestations and disease course. Novel therapeutic modalities for SLE should aim at enhancing treatment efficacy and reducing the risk of disease flares. This article summarizes the newer therapeutic modalities that have been used in patients with SLE and those which are undergoing clinical trials.

Keywords

systemic lupus erythematosus – biological agents – B cells

Systémový lupus erythematosus (SLE) ako orgánovo nešpecifické autoimunitné ochorenie je charakterizované výraznými imunologickými abnormalitami, ktorého dôsledky môžu postihnúť prakticky všetky tkanivá a orgány v tele. V popredí je aktivácia B lymfocytov s následnou nadprodukciou autoprotilátok. Na jeho patogenéze sa okrem protilátok podieľajú i dendritické bunky, T lymfocyty a cytokíny. Vzhľadom k jeho veľkej klinickej rozmanitosti sa terapia SLE riadi aktivitou choroby a typom orgánového postihnutia. SLE sa všeobecne považuje za chorobu, pri ktorej za vývoj klinických príznakov zodpovedajú priamo alebo nepriamo protilátky. V skutočnosti ide pri SLE o komplexnejšiu poruchu imunitného systému. Abnormality funkcií, regulácie a interakcií buniek imunitného systému (T lymfocytov, B lymfocytov, makrofágov, dendritických buniek) vedú k ukladaniu vznikajúcich imunokomplexov a následnému poškodeniu tkanív

a orgánov. Najnovšie výskumy poukazujú i na možné prepojenie prirodzenej a adaptívnej imunity [1].

Vzhľadom k veľkej klinickej rozmanitosti, ktorá vychádza zo širokého spektra abnormalít, sa terapia SLE riadi aktivitou choroby a typom orgánového postihnutia. K tradičnej terapii SLE patria glukokortikoidy, cyklofosfamid a cyklosporín A, pri ťažkých formách nachádzajú uplatnenie okrem azatioprínu i vysoké dávky imunoglobulínov.

Intenzívny výskum patogenézy SLE objavil v posledných rokoch ďalšie možné ciele pre terapeutický zásah (obr. 1). Pre SLE je charakteristická nielen polyklonová hyperaktivita B lymfocytov, ale aj výrazná porucha ich homeostázy. Pacienti so SLE majú v periférnej krvi znížený počet B lymfocytov, ale ich abnormálny fenotyp poukazuje na výraznú aktiváciu týchto buniek [2,3]. Zistilo sa, že je výrazne znížený počet najmä naivných B lymfocytov (CD27⁻ bunky), kým počet pamäťových buniek

je zvýšený (CD27⁺ B bunky) [2]. Cielená terapia na ovplyvnenie B lymfocytov (tab. 1) je zameraná na **depléciu B lymfocytov** – blokadou receptorov na B lymfocytoch, inhibíciou kostimulačných receptorov, inhibíciou produkcie cytokínov ovplyvňujúce B lymfocyty a na **elimináciu** autoreaktívnych B lymfocytov.

Za posledné roky sa skrátilo časové obdobie, ktoré uplynie medzi objavom nových cieľových molekúl, vývojom liekov proti takýmto terčom a zavedením týchto liekov do klinickej praxe. Pri SLE sa začali klinické skúšky s monoklonovými protilátkami namierenými proti diferenciačným antigénom B lymfocytov.

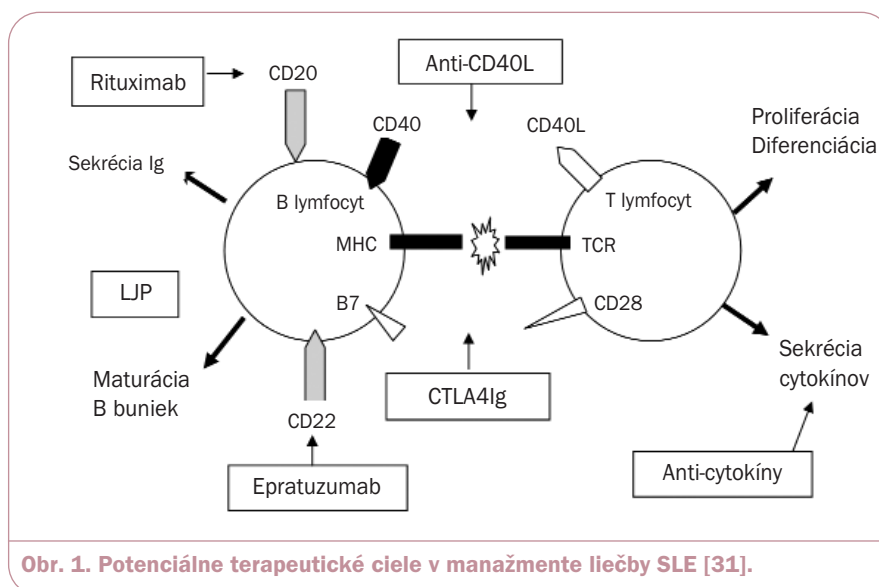
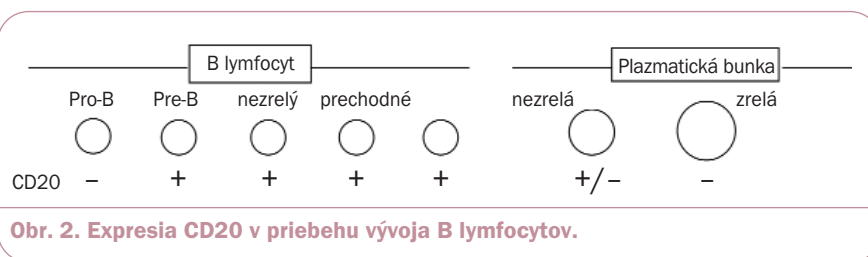
Anti-CD20 monoklonová protilátka

CD20 je receptor exprimujúci sa na nezrelých, naivných i pamäťových B lymfocytoch, ale nenachádza sa na skorých pre-B lymfocytoch alebo plazmatických B lymfocytoch [4] (obr. 2). Rituximab –

anti-CD20 monoklonová protilátka – je chimerická monoklonová protilátka (MoAb), ktorá bola prvý krát použitá v r. 1997 pri liečbe non-Hodgkinových lymfómov [5]. Úspešná deplécia B lymfocytov u takmer 300 000 pacientov s lymfómom [6] predurčila túto protilátku na experimentálne využitie i pri terapii ďalších autoimunitných ochorení s účasťou B lymfocytov v patogenéze. Prvým autoimunitným ochorením, kde sa s úspechom použila, bola chronická idiopatická trombocytopenia [7]. Ďalej sa využíva pri liečbe autoimunitnej hemolytickej anémie neodpovedajúcej konvenčnej terapii [8], dermatomyozitíde [9] a vaskulitíde [10,11]. Prvé štúdie monoterapie rituximabom pri liečbe SLE dávali povzbudivé výsledky. Prvé štúdie z I. a II. fáze terapeutických skúšok [12] uvádzali dobrú klinickú odpoveď u 16 z 18 pacientov. Úspešná deplécia B lymfocytov (počet CD19 < 5 B lymfocytov/ μ L) bola pozorovaná u 10 pacientov a korelovala s klinickým zlepšením, meraným SLAM skórom. Naproti tomu u 6 pacientov, u ktorých sa nedosiahla deplécia B lymfocytov, sa nepozorovala štatisticky významná zmena v SLAM skóre. Hladina komplementu a hladina anti-dsDNA protilátok na počas terapie rituximabom sa v celej skupine 18 pacientov výraznejšie nemenila. Podobne v ďalšej štúdi, pri monoterapii rituximabom, sa pozorovala 99% deplécia B lymfocytov u 6 zo 7 liečených pacientov a korelovala s klinickým zlepšením, ale nie so serologickými parametrami [13]. V štúdií Looneya a spol. [14] pretrvávalo u väčšiny pacientov, s efektívnou depléciou B lymfocytov, zlepšené SLAM skóre 12 mesiacov po jednorázovej aplikácii rituximabu. Rituximab je dobre tolerovaný pacientmi. Následne, dlhotrvajúce, otvorené štúdie u 24 pacientov s refraktórnou formou SLE a kombinovanou imunosupresívnou terapiou (cyklofosamid, perorálne kortikosteroidy) s rituximabom ukázali signifikantné zlepšenie hodnotené BILAG skórom, poklesom hladiny zložky komplementu C3 a dsDNA po 6 mesiacov, po dosiahnutí deplécie B lymfocytov. Súčasne

Tab. 1. Biologická terapia zameraná na B lymfocyty.

Terapeutický cieľ	Liečivá
Deplécia B lymfocytov	AntiCD20 – rituximab AntiCD22 – epratuzumab AntiCD19 AntiCD25 – alemtuzumab
Inhibícia cytokínov	AntiBLys – Lymphostat – B, TACI-Ig, BAFFR-Ig
Blokáda kostimulačných molekúl	AntiCD154 – ruplizumab
Eliminácii autoreaktívnych lymfocytov	Abetimus sodný LJP 394


Obr. 1. Potenciálne terapeutické ciele v manažmente liečby SLE [31].

Obr. 2. Expresia CD20 v priebehu vývoja B lymfocytov.

bolo možné redukovať dávku kortikosteroidov [15]. Podobné výsledky dosiahli i Lindholm a spol. [16]. Vo svojej 22 mesiacov trvajúcej štúdií sledovali 31 SLE pacientov s aktívnou lupus nefritídou (LN) (n=17), trombocytopeniou (n=10) a hemolytickou anémiou (n=4), ktorí neodpovedali na konvenčnú terapiu. U všetkých sledovaných pacientov dosiahli úplnú deplécia B lymfocytov. U 11 zo 17 pacientov s LN bola

pozorovaná úplná alebo čiastočná odpoveď po 6–12 mesiacoch. Anti-CD20 terapia bola vysoko účinná u pacientov s autoimunitnou trombocytopeniou, ktorým štatisticky významne stúpol počet trombocytov do 6 mesiacov od začiatku terapie. Terapia rituximabom je pacientmi dobre tolerovaná. Reakcia po infúzii bola pozorovaná u 10 % pacientov, u 4 % pacientov sa opakovala i pri druhej infúzii [17]. Vhod-

ná je premedikácia metylprednisolonom i. v. resp. perorálnymi kortikosteroidmi. Plne humanizovaná anti-CD20 MoAb je v súčasnosti vo vývine. Frekvencia výskytu infekcií (35 %) je porovnateľná s výskytom infekcií v skupine pacientov s placebom (28 %) [18].

Anti-CD22 monoklonová protilátka

Najnovšie sa do liečby zavádza humanizovaná MoAb anti-CD22 epratuzumab. Podobne ako anti-CD20 MoAb je asociovaná s depléciou B lymfocytov, ale môže pôsobiť dow-regulačne na signalizáciu B lymfocytových receptorov inhibíciou CD22 membránovej molekuly. V otvorenej pilotnej štúdií [19] u 14 SLE pacientov s humanizovanou MoAb anti-CD22 (v štyroch dávkach 360 mg/m² v týždňových intervaloch s paracetamolom a antihistaminikami ako premedikácia) sa dosiahla 60% deplécia B lymfocytov a viac ako 50% zlepšenie vyjadrené BILAG skórom, resp. u 77 % sledovaných pacientov sa znížilo BILAG skóre viac ako o 50 %, po 6 týždňoch, po skončení terapie [28]. Hladiny sledovaných autoprotílátok (ANA a anti-dsDNA) sa nezmenili. Infúzie boli dobre tolerované u všetkých sledovaných pacientov, u jedného pacienta bola terapia epratuzumabom prerušená po 2 infúziách pre herpes zoster.

Rituximab a epratuzumab pôsobia na B lymfocyty rozdielne, čo umožní ich vzájomnú kombináciu [20,21].

Inhibícia cytokínov

V posledných rokoch sa záujem sústredil na ovplyvnenie produkcie cytokínov, ktoré ovplyvňujú B lymfocyty, resp. blokujú ich aktiváciu. Pozornosť sa sústredila na neutralizáciu rastového faktora B lymfocytov (BAFF – B cell activating factor) syntetizovaného makrofágmi. BAFF patrí do TNF rodiny, má efekt na prežívanie B lymfocytov, stimuluje diferenciáciu plazmatických buniek, a môže vplývať aj na diferenciáciu autoreaktívnych B lymfocytov. Zvýšené hladiny BAFF v sére pacientov s SLE pozitívne korelujú s hladinou autopro-

tilátok a koncentráciou IgG [22,23]. Belimumab je plne ľudská monoklonová protilátka špecificky sa viažuca na BAFF. Výsledky prospektívnej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie 449 pacientov so SLE ukazujú, že belimumab je dobre tolerovaný. Dosiahlo sa 12–47% zníženie CD20⁺ lymfocytov [24].

Inhibícia kostimulácie

Ďalšou možnosťou selektívnej deplécie B lymfocytov je inhibícia dráhy CD40-CD40L, najmä u pacientov s proliferatívnou lupus nefritídou. CD40 a CD40L boli detegované v proximálnych tubuloch a glomeruloch u pacientov s lupus nefritídou. Blokádou spojenia CD40-CD40L je inhibovaná aktivácia T lymfocytov. Výsledky prvých štúdií terapeutického zásahu pomocou monoklónovej protilátky anti-CD40L (anti-CD154) ruplizumabom s malým počtom pacientov (n=5) uvádzali úspešné zníženie autoreaktívnych B lymfocytov produkujúcich anti-dsDNA a výrazné zníženie abnormálnych populácií B lymfocytov [25,26]. Avšak ďalšie klinické štúdie boli pozastavené pre zistenú trombogenocitu [29].

Alternatívou na inhibíciu kostimulácie u pacientov so SLE je blokáda molekuly B7 na lymfocytoch. CTLA-4 je exprimovaný na T lymfocytoch po aktivácii bunky a má vysokú afinitu k antigénu B7 na B lymfocyte a antigén prezentujúcej bunke.

Zatiaľ využívaný iba v terapii reumatoidnej artritídy je inhibítor kostimulačnej dráhy – **abatacept**, ktorý inhibuje spojenie CD28 a CTLA4 a jeho B bunkového ligandu B7.

Eliminácia autoreaktívnych lymfocytov

Okrem selektívnej deplécie B buniek sa pozornosť venuje i eliminácii autoreaktívnych lymfocytov. **Edratide** TV4710 je peptid, odvodený z 16/6 CDR1 sekvencie, inhibuje antigén špecifickú proliferáciu, IL-2 produkciu periférnych lymfocytov pacientov s SLE. **Abetimus** sodný LJP 394 je syntetická molekula, schop-

ná cez cross-link BCR na DNA-špecifických B lymfocytoch navodiť anergiu alebo apoptózu. Výsledky III. fázy randomizovanej, kontrolovanej štúdie 394 pacientov so SLE ukazujú, že abetimus neštatisticky významne predlžuje čas renálneho vzplanutia, odďaľuje použitie vysokých dávok kortikosteroidov alebo cyklofosfamidu, znižuje hladinu anti-dsDNA protílátok. Redukcia hladiny autoprotílátok je asociovaná so zvýšením hladiny C3 zložky komplementu a podporuje hypotézu, že zníženie anti-dsDNA protílátok je asociované so znížením rizika renálneho a/alebo SLE vzplanutia. Terapia abetimusom (v dávke 100 mg/týždenne) trvala 22 mesiacov a bola dobre tolerovaná [27].

Aktivácia komplementu

Eculizumab je monoklonálna protilátka namierená proti C5 zložky komplementu zabraňujúca štiepeniu C5 zložky na neutrofilový a monocytový, chemotaktický faktor C5b a vytvoreniu membránu atakujúceho komplexu (MAC) C5b-9, ktorý spôsobuje tkanivovú deštrukciu. Prvé výsledky II. fázy klinických skúšok ukazujú bezpečnosť a dobrú toleranciu tejto terapie bez závislosti od dávky [30].

Nezávisle od budúcich perspektív v liečbe SLE si bude zložitosť a heterogénna povaha tohto ochorenia vždy vyžadovať individuálne prispôbenú liečbu. Kombinovaná terapia s rôznymi biologickými látkami môže zvyšovať pravdepodobnosť úspešného zásahu do siete poškodených imunitných mechanizmov pri SLE. Netreba pri tom zabúdať i na koincidenciu kardiovaskulárnych chorôb, predčasnej artériosklerózy, ktoré sú hlavnou príčinou mortality pacientov s SLE. Dôležitý je terapeutický zásah (podávanie acylpyrínu, statínov a inhibítorov angiotensín-konvertujúceho enzýmu) v tejto oblasti, a tým i zníženie kardiovaskulárnych príhod u pacientov so SLE [31]. Analýza klinického obrazu pacienta so SLE ostane aj v budúcnosti ústredným bodom pri voľbe správnej liečby.

Literatúra

1. Buc M, Rovenský J. Systémový lupus erythematosus – súčasný pohľad na genetickú determináciu, imunopatogenézu a liečbu. *Epidem Mikrobiol Imunol* 2009; 58: 3–14.
2. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000; 165: 5970–5979.
3. Anolik J, Sanz I, Looney RJ. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2005; 5: 350–356.
4. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R et al. Characterisation of a human B lymphocyte specific antigen. *J Immunol* 1980; 125: 1678–1685.
5. Hainsworth JD, Burris HA, Morrissey LH. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2000; 95: 3052–3056.
6. Leget GA, Czuczman MS. Use of rituximab the new FDA approved antibody. *Curr opin Oncol* 1998; 10: 548–551.
7. Stasi R, Pagano A, Stipa E et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 952–957.
8. Perrotta S, Locatelli F, la Manna A. AntiCD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening haemolytic anaemia in a patients with systemic lupus erythematosus. *J Haematol* 2002; 116: 465–467.
9. Levine TD. A pilot study of rituximab therapy for refractory dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(supl 9): 1299..
10. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2836–2840.
11. Smith KGC, Jones RB, Burns SM et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970–2982.
12. Looney RJ, Anolik JH, Sanz I. B lymphocytes in systemic lupus erythematosus: lessons from therapy targeting B cells. *Lupus* 2004; 13: 381–390.
13. Albert DA, Khan SR, Stanberry J et al. A phase I trial of rituximab for treatment of systemic lupus. American College of Rheumatology Annual Meeting 2003; abstract 9.
14. Looney RJ, Anolik JH, Campbell B. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3580–3590.
15. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC et al. B cell depletion in treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology Oxford* 2005; 44: 1542–1545.
16. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zendjanchi K et al. Long-term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2008; 35: 826–833.
17. Sabahi R, Anolik JH. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. *Drug* 2006; 66: 1933–1948.
18. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–1400.
19. Kaufmann J, Wegener WA, Horak ID. Initial clinical study of immunotherapy in SLE using epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody). *Arthritis and Rheumatology* 2004; 50: 447.
20. Anolik JH, Campbell B, Felgar RE et al. The relationship of Fcγ3 genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 455–459.
21. Ramanujam M, Davidson A. BAFF blockade for systemic lupus erythematosus: will the promise be fulfilled? *Immunol Rev* 2008; 223: 156–174.
22. Stohl W, Metyas S, Tan SM. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48: 3475–3486.
23. Petri M, Stohl W, Chatham W. BlyS plasma concentration correlates with disease activity and levels of anti-dsDNA autoantibodies and immunoglobulins (IG) in SLE observations study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 655.
24. D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587–596.
25. Huang W, Sinha J, Newman J. The effect of anti-CD40ligand antibody on B cells in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1554–1562.
26. Grammer A, Slota R, Fischer R. Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus by blockade of CD154-CD40 interactions. *J Clin Invest* 2003; 112: 1506–1520.
27. Cardiel MH, Tumlin JA, Furie RA et al. Abetimus sodium for renal flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2008; 58: 2470–2480.
28. Dornier T, Kaufmann J, Wegener WA et al. Initial clinical study of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of SLE. *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8: R74.
29. Boumpas DT, Furie R, Manzi S et al. BG9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (antiCD40 ligand antibody) improves serological activity and decrease hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 719–727.
30. Moc CC. Therapeutic advances in systemic lupus erythematosus. *APLAR Journal of Rheumatology* 2006; 9: 18–23.
31. Haubitz M. Exploring new territory: the move towards individualised treatment. *Lupus* 2007; 16: 227–231.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP¹,
doc. Ing. Stanislava Blažičková, Ph.D.^{1,2}

¹Národný ústav reumatických chorôb
Piešťany

²Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce,
Trnavská univerzita, Trnava