

AGENȚI TERAPEUTICI BIOLOGICI ÎN TERAPIA LUPUSULUI ERITEMATOS

NOVEL THERAPEUTIC BIOLOGIC AGENTS FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

COSTESCU MONICA, ANA FACA*

Rezumat

Ultimele descoperiri în tratamentul lupusului eritematos (LES) sistemic au fost ciclofosfamida și metilprednisolonul. Studiile în imunologie, oncologie și endocrinologie au dus la descoperirea unor noi terapii în LES. Aceste terapii includ noi agenți de imunosupresie, medicație biologică, agenți de toleranță, tehnici de imunoablație și medicație hormonală. Câteva dintre aceste terapii sunt în momentul de față aplicate în clinicile de specialitate (microfenolat mofetil), iar altele așteaptă să intre în studiile clinice (anticorpi monoclonali anti BLYS). Datorită abilităților lor de a induce debutul și semnele de debut în LES, celulele B sunt considerate a avea rol cheie în patogeneza acestei boli, și prin urmare atenția s-a concentrat în descoperirea unor terapii care vizează aceste celule țintă. Noile abordări în terapia LES se focalizează pe celulele B, modulatori și costimulatori ai celulelor T, citokine inhibitorii și complement. Unii dintre agenții biologici descoperiți în tratamentul LES, au adus multă speranță și unele rețineri, ceea ce ne face să reflectăm mai mult la instaurarea unei terapii de acest gen.

În acest articol revizuim terapiile bazate pe celule B, focalizându-ne pe depleția celulelor B, toleranță lor, semnale de costimulare și citokine care afectează supraviețuirea și activitatea acestor celule.

Cuvinte cheie: terapie biologică, lupus eritematos sistemic, noi agenți imunosupresanți.

Summary

The last significant breakthrough in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) was the use of cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. Recent advances in immunology, oncology, and endocrinology have resulted in many potential therapies for SLE. These therapies include new immunosuppressants, biologic medications, tolerizing agents, immunoablation techniques, and hormonal medications. Some therapies are currently in use in clinical practice (mycophenolate mofetil) and others are entering phase trials (anti-BLYS monoclonal antibody). Owing to their ability to promote the onset and flares of systemic lupus erythematosus (SLE), B-cells are now established as key players in the pathogenesis of the disease, and, therefore, have become a major therapeutic focus in SLE. New therapeutic approaches are focused on B-cell targets, T-cell downregulation and co-stimulatory blockade, cytokine inhibition, and the modulation of complement. Several biological agents have been developed, but this encouraging news is associated with several disappointments in trials and provide a timely moment to reflect on biologic therapy in SLE. In this article, we review the literature on B-cell-directed therapies for SLE focusing on B-cell depletion, B-cell tolerance, costimulatory signals, and cytokines that affect B-cell survival and activation.

Key words: Biologics, systemic lupus erythematosus, new immunosuppressants.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 399-412

* Spitalul Clinic „Prof. Dr. Scarlat Longhin”, București / Clinical Hospital for Dermatology „Prof. Dr. Scarlat Longhin”, Bucharest.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o afecțiune autoimună, multisistemică, cu perioade de remisiune și de recădere, care se caracterizează prin producerea de anticorpi împotriva componentelor nucleare. În patogeneza acestei boli au fost incriminați factori genetici, de mediu, hormonal, dar cauza majoră rămâne încă nedescoperită.

LES este o boală autoimună tipică, care afectează multiple organe și care se caracterizează prin producerea de numeroși autoanticorpi. În tabloul clinic al bolii diferitele semne sunt corelate cu afectarea diferitelor organe ceea ce duce în final la deficiența de organ. Tratatamentul constă în folosirea terapiei cortizonice, clorochine, azatioprină și ciclofosfamidă, cu ajutorul cărora prognosticul bolii a fost mult îmbunătățit în ultimele decenii. Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu nefrită lupică a ajuns la 90%. Totuși morbiditatea datorită insuficienței renale și mortalitatea datorată bolii active sau inițial a infecțiilor și apoi a evenimentelor cardiovasculare rămân încă adevărate probleme importante. În ultimele decenii au fost descoperite noi tratamente de succes și multe altele încep să se cotozească. Multe dintre aceste noi terapii iau în considerare patogeneza maladiei.

Autoanticorpi împotriva antigenelor nucleare, citoplasmice și de membrană joacă un rol important în patogeneza bolii. În afara producerii de autoanticorpi, celulele B joacă un rol cheie în activarea sistemului imun, prin diferitele citokine și ca celule prezentatoare de antigen (APC) [24]. O parte importantă a activării celulelor B depinde de celulele T. Aceste cunoștințe și alte informații din studiile efectuate pe animale au dus la descoperirea de noi medicamente în tratarea diferitelor forme de LES.

LES, prototipul bolii autoimune, este asociat cu multiple anomalii în dezvoltarea, maturarea și funcționarea celulelor B. Dereglările sistemului imun în LES, sunt asociate cu pierderea toleranței față de autoantigenele omniprezente și sunt amplificate de interacțiunile între sistemul imun înăscut și cel dobândit, culminând în final cu deficiența de organ. Celulele imature, celulele cu memorie și celulele plasmice se extind în periferie, iar celulele autoreactive sunt incomplet

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune, multisystemic, relapsing and remitting disease that is characterized by the production of antibodies against nuclear antigens. The pathogenesis includes genetic, environmental, and hormonal factors, but the cause of SLE remains unclear.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a typical autoimmune disease that affects many different organs and is characterized by numerous autoantibodies. In the clinical course of the disease flares are frequently observed, with disease activity in different organs leading to increasing disability and organ damage. Treatment has included the use of corticosteroids, chloroquine, azathioprine, and cyclophosphamide, and in the last decades the prognosis has markedly improved. The 5-year survival of patients with lupus nephritis has exceeded 90%. Nevertheless morbidity, especially renal failure, and mortality from active disease or infections initially, and cardiovascular events later on, are still an important issue. In the last decade new treatment strategies have been developed, while others are just emerging. Many of the new therapeutic approaches have been generated taking into account the pathogenesis of the disease.

Autoantibodies against nuclear, cytoplasmic, and membrane antigens play an important pathogenetic role. Beside autoantibody production, B-cells are the key for the activation of the immune system, particularly through cytokines and as antigen-presenting cells (APC) [24]. An important part of B-cells are activated in a T-cell dependant manner. This knowledge, and other insights from animal models, have been the driving force for the development of new drugs for patients with different forms of SLE.

SLE, the prototypic autoimmune disease, is associated with numerous abnormalities in B-cell development, maturation, and function. Immune deregulations in SLE are characterized by loss of tolerance to ubiquitous self antigens and are propagated by multiple interactions between innate and adaptive immune pathways, culminating in end-organ damage. Immature transitional cells, memory cells, and plasma cells expand in the periphery, and autoreactive cells

înlăturate în măduva osoasă a pacienților cu LES. Reacțiile centrului germinativ (CG), dependent de celule T produc extinderea unui număr mare de celule B cu memorie și celule plasmatică. Odată ce toleranța este învinsă, celulele B autoreactive pot propaga boala, nu numai prin producerea de autoanticorpi și depunerea de complexe imune, ci și prin alte funcții efectoare. Astfel de funcții ale celulelor B includ producerea de citokine, prezentarea antigenelor către celulele T, răspândire de epitopi și amplificarea răspunsurilor auto-imune ale diferitelor țesuturi.

Terapiile actuale prevăd folosirea corticoterapiei, hidroxichlorochinei și a diferiților agenți imunosupresori (ex. azatioprina, microfenolat și ciclofosfamida). Ciclofosfamida și glucocorticoizii au fost terapia de bază, gold standard, în tratamentul LES în ultimele patru decenii.

Totuși nu toți pacienții intră în remisiune cu această combinație de medicamente, iar cei care totuși o fac, adesea prezintă recăderi care impun reluarea terapiei. Mai mult efectele secundare ale ciclofosfamidei: infertilitatea, citopenia, infecțiile, leziunile la nivelul vezicii, și neoplasmale ca și efectele adverse ale terapiei îndelugate cu glucocorticoizi sunt cauzele majore ale unei boli trenante și chiar deces.

În ultima decadă au fost descoperite noi strategii de tratament.

Managementul bolilor autoimune ale pielii este complex. În prezent, terapia de bază a bolilor deja catalogate ca boli autoimune ale pielii, este reprezentată de cure medii până la lungi perioade de administrare a medicației imunosupresoare. Deși terapia imunosupresoare a scăzut mult fatalitatea bolilor autoimune ale pielii, există multe capcane în administrarea pe termen lung a acestui gen de medicație. Din acest punct de vedere este o necesitate să se încorporeze în managementul acestor boli, terapii noi, cu mai puține efecte secundare. Înfrângerea toleranței imune sau evitarea ei sunt probleme încă incomplet elucidate. Terapiile în bolile autoimune ar trebuie extinse până la nivelul celor mai fine mecanisme ale toleranței imune. În principal, strategiile terapeutice au ca țintă diferitele etape care se desfășoară în sistemul imun și care duc la dezechilibrul acestuia, la înfrângerea toleranței

are incompletely deleted in the bone marrow of SLE patients.

Overactive T-cell-dependent germinal center (GC)-like reactions produce expanded and largely unregulated numbers of memory B cells and plasma cells. Once tolerance is broken, autoreactive B cells can perpetuate disease, not only through autoantibody production and immune complex deposition, but also by multiple other effector functions. Such B-cell functions include production of cytokines, antigen presentation to T cells, induction of epitope spreading, and amplification of tissue-specific autoimmune responses

The current treatment options include the use of corticosteroids, hydroxychloroquine and other immunosuppressive medications (e.g. azathioprine, mycophenolate and cyclophosphamide). Cyclophosphamide and glucocorticoids have been the standard therapy for remission induction for nearly four decades.

However, not all patients have a remission with this combination of drugs, and those who do often have disease flares that require repeated treatment. Moreover, side effects of cyclophosphamide, including infertility, cytopenias, infections, bladder injury, and cancer, as well as the multiple adverse effects of lengthy courses of glucocorticoid treatment, are major causes of long-term disease and death.

In the last decade new treatment strategies have been developed.

The medical management of autoimmune skin disorders is complex. At present, the mainstay of therapy of most of the previously characterized autoimmune skin diseases is based on mid- to long-term administration of immunosuppressive drugs. Although therapeutic immunosuppression took away the fatality of many autoimmune skin disorders, there are several pitfalls associated with longterm immunosuppression. Under this light, there is an urgent need to incorporate novel efficient therapeutic applications which harbor fewer side effects in the medical management of autoimmune skin diseases.

Immunological tolerance and breakdown of or escape from self-tolerance are incompletely understood. Deeper insight into immune mechanisms of selftolerance should extend the

autoimune și în final la instalarea unei afecțiuni autoimune [27]. Aceste strategii includ ablația măduvei osoase, imunosupresie generală, modularea recunoașterii autoantigenelor, funcția citokinelor, producerea și degradarea autoanticorpilor și inhibarea răspunsului imun celular.

În ultimii ani, descoperirea terapiei biologice, care acționează pe diferitele etape ale imunopatogenezei bolilor autoimune, au schimbat tactica în aplicarea terapiei.

În acest articol vom trece în vedere terapiile biologice și vom lua în discuție alte potențiale metode terapeutice.

Cunoașterea amănunțită a patogenezei LES a dus la descoperirea unor noi metode terapeutice care au drept țintă molecule specifice.

În afară de producerea de autoanticorpi, celulele B sunt cheia activării sistemului imun, mai ales prin intermediul diverselor citokine și prin funcția lor de celule prezentatoare de antigen.

O parte importantă de celule B sunt activate de către celulele T.

Au trecut mai mult de 50 de ani până când un nou medicament a fost aprobat de Food and Drug Administration (FDA) în tratamentul lupusului. Recent a fost aprobat pentru tratarea LES, **belimumab** [14].

Deși mai mulți agenți biologici au fost supuși cercetării și în prima fază de studiu au anunțat rezultate promitatoare, în studiile clinice randomizate (RCT-randomised controlled trials) nu au avut suficiente efecte benefice pentru a trece de criteriile științifice ale FDA. Genetica și heterogenitatea fenotipică caracteristică în LES, precum și activitatea ondulantă a bolii au făcut dificilă obținerea unui răspuns terapeutic benefic al acestor terapii, mai ales ca multe efecte erau aceleași cu cele ale terapiilor imunosupresoare.

Primul agent biologic împotriva celulelor B, folosit în tratamentul LES, a fost **rituximab**, un anticorp monoclonal himeric murin/uman împotriva CD 20. CD 20 este exprimat încă din primele etape ale dezvoltării limfocitelor B. Administrarea de rituximab a dus la depleția rapidă a limfocitelor B CD 20 pozitive [1, 11, 19]. După administrare de rituximab, o parte dintre

posibilități pentru intervenții terapeutice specifice în bolile autoimune. Principally, therapeutic strategies are targeted to distinct steps in the sequence of events which lead to a misbalance in immune function and/or break of tolerance and eventually to overt autoimmune disease. These include bone marrow ablation, general immunosuppression, modulating autoantigen recognition, cytokine function, autoantibody production and degradation, gene transcription or inhibiting cellular immune responses.

During the past several years the development of biologic agents interfering with key steps in the immunopathogenesis of autoimmune diseases have profoundly changed the way of treating autoimmune disorders.

This article will review the rationale of biologic therapies in SLE, and discuss potential therapeutic options.

Advanced knowledge of the pathogenesis of SLE has led to new therapeutic approaches targeting specific molecules. Beside autoantibody production, B-cells are the key for the activation of the immune system, particularly through cytokines and as antigen-presenting cells. An important part of B-cells are activated in a T-cell dependant manner. It has been more than 50 years since a new medication was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of lupus [14]. More recently, **belimumab** was approved by the FDA for SLE treatment.

Although several of the examined biologics have yielded promising results in open-label studies, none showed a considerable effect in randomized controlled trials (RCT), sufficient to pass the rigorous scientific FDA standards of approval. The genetic and phenotypic heterogeneity characteristic of systemic lupus erythematosus (SLE), the frequently undulating disease activity causing difficulties capturing a response, and the confounding effect of background immunosuppressive treatments are considered the main reasons for this failure.

The first B-cell depleting biological used in SLE was **rituximab**, a chimeric murine/human monoclonal antibody against CD20. CD 20 is expressed early in the development of B-lymphocytes.

pacienți au reconstituit celule B native și au intrat în remisiune. La alții, în schimb, nu s-a reușit depleția totală a limfocitelor B, ceea ce a dus la formarea de celule B cu memorie, și au avut nevoie de readministrare de rituximab [18]. Două studii recente au confirmat că administrarea în cure repetate de rituximab, are efect favorabil în tratamentul lupus eritematos refractar, inducând perioade mai lungi de remisiune și fiind destul de sigur de folosit [23, 26].

Rituximab a fost folosit în studii deschise și s-a observat o îmbunătățire în ceea ce privește evoluția bolii [11, 19]. În plus s-a observat că e sigur de folosit și bine tolerat. Două studii mari multicentrice placebo-controlate în care s-a folosit rituximab la pacienți cu forme moderate și severe de lupus eritematos (EXPLORER) [18] și la pacienți cu nefrită lupică proliferativă (LUNAR) [10] nu au putut demonstra efectul benefic al medicamentului comparat cu placebo. Folosirea pacienților cu forme mai blânde de LES, folosirea concomitentă de steroizi și medicație imunosupresoare, precum și durata scurtă a studiilor ar putea explica eșecul acestora în demonstrarea eficienței rituximabului [19-21]. În ciuda acestor studii, rituximab a fost folosit la pacienți cu forme refractare de boală a dus la îmbunătățirea stării acestora într-un procent de până la 89% [18].

Efectele adverse ale folosirii rituximabului sunt de cele mai multe ori ușoare, dar accidente de perfuzare (30-35%), neutropenie (8%), și anticorpi umani antihimerici (9%), au fost totuși raportate [19]. Au fost însă raportate două cazuri fatale de leucoencefalopatie multifocală progresivă (encefalita fatală produsă de polio-mavirus JC) la pacienții tratați cu rituximab [17].

Belimumab este un anticorp monoclonal în întregime uman care se leagă de BlyS și îi inhibă activitatea. Într-un studiu multicentric cu două faze au fost studiate eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța folosirii belimumabului în terapia LES [19, 20, 21]. După 52 de săptămâni de analiză administrarea de belimumab a fost asociată cu o scădere a activității bolii și scădere a numărului de recurențe. Două încercări ale fazei trei ale studiilor (BLISS-52 și BLISS-76) au arătat că administrarea de belimumab a dus la o îmbunătățire semnificativă a răspunsului la tratament

Rituximab administration results in rapid depletion of CD20-positive B-lymphocytes [1, 19, 20]. After rituximab treatment some patients reconstitute with naive B cells and enter remission. Others, however, do not deplete B cells completely and they reconstitute with memory B cells and might therefore benefit from rituximab retreatment [18]. Two recent open-label studies confirmed that repeated cycles of rituximab are effective in treating refractory SLE, may produce a sustained clinical response and have a favorable safety profile [23, 26].

Rituximab has been used in open trials and improvements in disease activity has been observed [11,19]. In addition it has been shown to be safe and well-tolerated.

Two large multicenter randomized placebo-controlled trials with rituximab in moderately to severely active SLE (EXPLORER) [18] and in proliferative lupus nephritis patients (LUNAR) [10] could not demonstrate a significant benefit of rituximab when compared to placebo. The inclusion of milder forms of SLE, the ethnic background of patients, the concomitant use of steroids and other immunosuppressive drugs and the short follow-up could explain in part why no benefit could be demonstrated for rituximab in these studies [19-21]. Despite the lack of evidence in randomized trials, rituximab has been used in refractory patients and improvement in up to 89% of the patients has been observed [18].

Adverse events associated with the use of rituximab are most often mild, but infusion reactions (30–35%), neutropenia (8%) and human anti-chimeric antibodies (9%) production have been observed. In addition, two cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (lethal encephalitis caused by the polyomavirus JC) in SLE patients after rituximab treatment have been reported [17].

Belimumab is a fully human monoclonal antibody that binds to BlyS and inhibits its biological activity. Efficacy, tolerability and safety of three different doses of belimumab in SLE were evaluated in a multicenter phase II study [19,20,21]. After 52 weeks of analysis, belimumab was associated with a reduction in activity and new flares. Two Phase III trials (BLISS-52 and BLISS-76) showed that belimumab plus standard

a pacienților cu LES, și a crescut perioada de timp până la instalarea recăderii, comparativ cu pacienți din lotul placebo care au primit numai terapie standard [19, 20, 21]. Bazându-se pe aceste rezultate FDA a aprobat recent folosirea belimumab în tratamentul LES [14]. Belimumab este primul și singurul agent biologic care a demonstrat eficiența în tratamentul LES.

O alternativă în blocarea BlyS este **atacicept** (cunoscut ca TACI-Ig). Este un receptor transmembranar activator solubil, calciu dependent și un ligand interactiv al ciclofilinei care leagă BlyS și April cu efecte antagoniste. Faza II/III a unui studiu pe lupusul eritematos sistemic generalizat cu scopul de a reduce semnele de apariție a bolii este în derulare; altă fază II/III a unui studiu pe nefrita lupică, în care atacicept a fost adugat la MMF, cu scopul de a îmbunătăți răspunsul renal la tratament, a fost terminat [7].

Ocrelizumab un anticorp monoclonal anti-CD20 recombinat umanizat a fost studiat în faza III a unor studii pe LES extrarenal [8] și pe nefrita lupică [4]. Dozarea ocrelizumabului a fost oprită mai întâi în studiul BEGIN [8] datorită rezultatului negativ obținut într-un studiu similar cu anticorpul anti-CD20, rituximab (vezi mai sus) și mai recent s-a oprit și în studiul BELONG [4], datorită apariției unor infecții serioase, chiar oportuniste, la pacienții tratați cu ocrelizumab și terapie standard comparativ cu cei tratați numai cu terapie standard și datorită rezultatelor neconcludente ale rituximabului în nefrita lupică.

Noi anticorpi monoclonali anti CD20 au fost descoperiți, unii complet umanizați - **ofatumumab** și **GA-101-R05072759** sau 90% umanizați - **veltumumab** [24]. Au fost administrați doar în limfoame și în artrita reumatoidă. Nu există date cu privire la administrarea acestora în LES.

Concluzii

Progresul tehnologic a dus la descoperirea mai multor terapii care au drept țintă celulele B. Spre deosebire de medicația imunosupresoare, noile terapii care țintesc anumite funcții ale celulelor B au făcut posibilă descoperirea unui tratament în unele forme de lupus eritematos.

care a obținut o îmbunătățire semnificativă în rata de răspuns la tratament și timp până la recădere comparativ cu placebo plus îngrijire standard [19,20,21]. Pe baza acestor rezultate, FDA a aprobat Belimumab pentru tratamentul LES [14]. Belimumab este primul și singurul biologic să demonstreze o eficiență constantă în LES.

O alternativă la blocarea BlyS este **atacicept** (cunoscut ca TACI-Ig). Este un activator transmembranar și modulator al calciului și un ligand interactiv al ciclofilinei (TACI) receptor și se leagă de BlyS și APRIL cu efecte antagoniste. A Phase II/III study in generalized systemic lupus erythematosus with the aim to reduce flares is recruiting; another Phase II/III study in lupus nephritis where atacicept has been added to MMF, with the aim to improve renal response, has been terminated [7].

Ocrelizumab a recombinant humanised monoclonal anti-CD20 antibody has been studied in Phase III trials in extrarenal SLE (BEGIN study) [8] and lupus nephritis (BELONG study) [4]. Dosing of ocrelizumab has been stopped in trials of SLE, firstly in the BEGIN study [8] following the negative outcome of a similar study design with the anti-CD20 antibody rituximab (see above), and more recently in the BELONG study [4], due to an imbalance in serious (including opportunistic) infections with ocrelizumab in combination with standard of care (compared to standard of care alone), and following the negative outcome of the rituximab lupus nephritis study.

New monoclonal antibodies targeting CD20 have been developed which are fully humanized - **ofatumumab** and **GA-101-R05072759** - or 90% humanized - **veltumumab** [24]. They have mainly been applied to patients with lymphoma or rheumatoid arthritis. No data regarding SLE are available.

Conclusions

Progress in technology has led to the variety of B-cell-directed therapies. In contrast to general immunosuppressants, novel treatments that interfere with specific aspects of B-cell functions create the possibility of developing targeted therapeutic approaches for specific sub-populations of lupus patients.

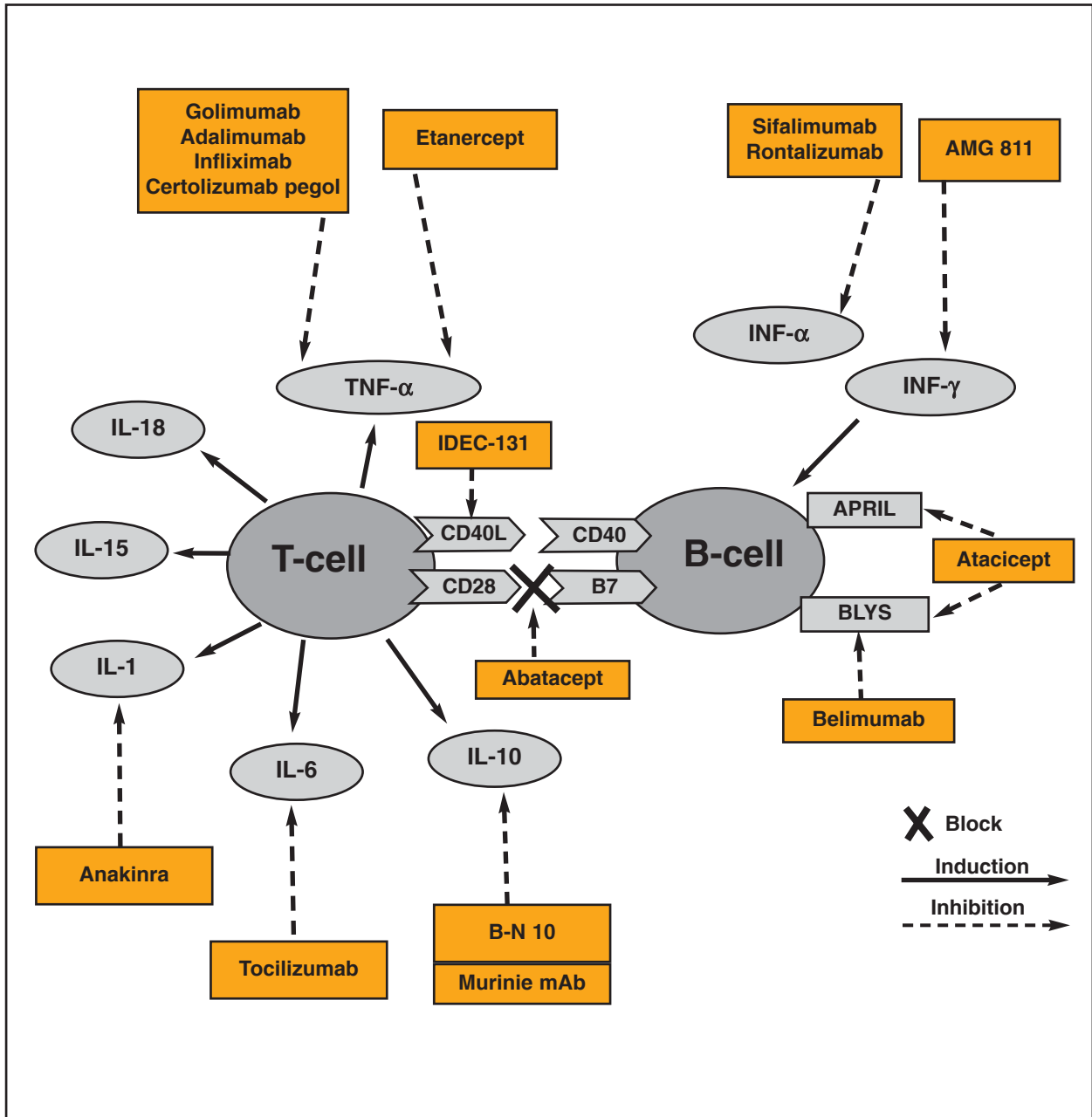


Figura 1: Ținte posibile și medicamente eficiente asupra celulelor B și T în terapia LES [23].

Figure 1. Potential targets and relevant drugs in connection with B and T-cells in the management of SLE [23]

Abrevieri: TNF α - Factorul alpha de necroză tumorală; IFN α/γ - Interferonul alpha și gamma; IL- interleukina; mAb- anticorp monoclonal; BLYS- stimulatorul limfocitului B; APRIL- ligantul indus de proliferare; CTLA-4- antigenul 4 asociat limfocitului T citotoxic.

Abbreviations: TNF- α : tumor necrosis factor alpha, IFN- α/γ : interferon alpha and interferon gamma, IL: interleukin, mAb: monoclonal antibodies, BLYS: B lymphocyte stimulator, APRIL: proliferation inducing ligand, CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4.

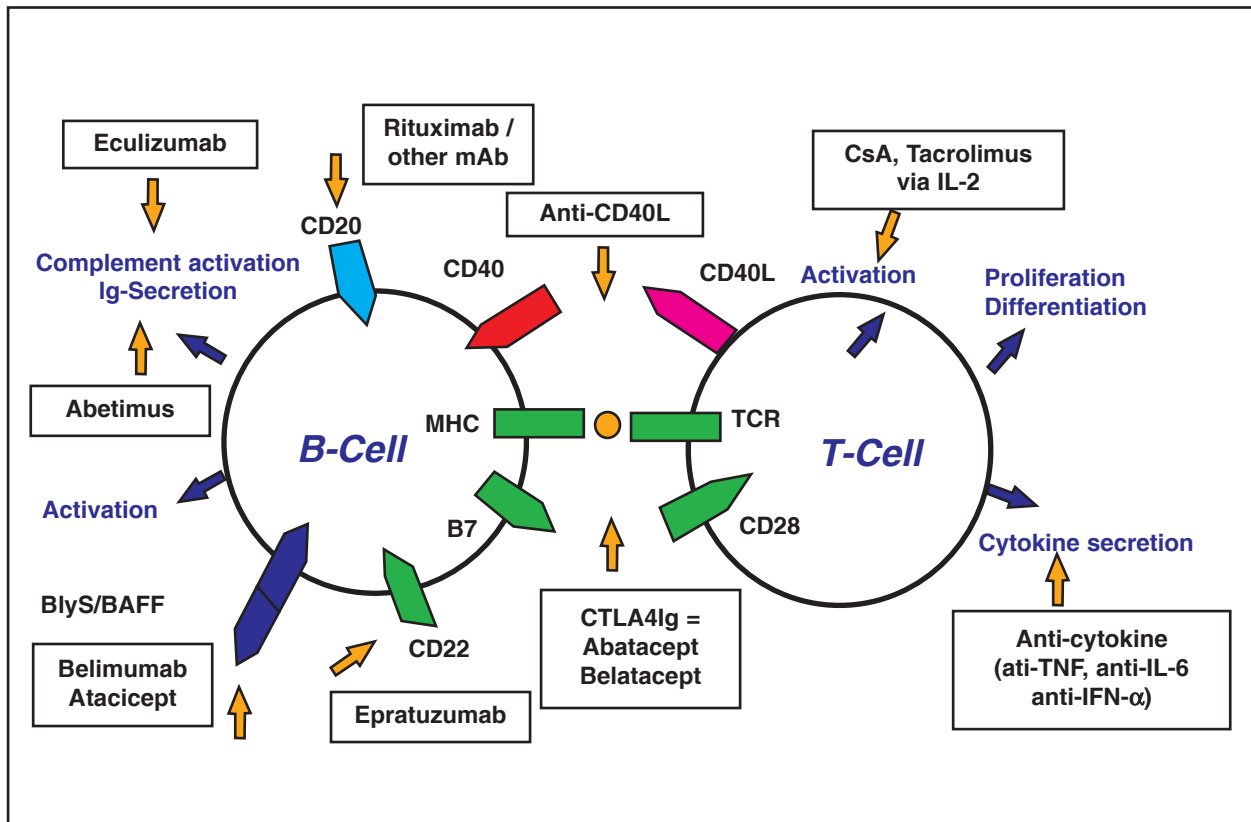


Figura 2: Potențiale ținte viitoare și medicamente eficiente asupra celulelor B și T în terapia LES [15]

Figure 2. Potential future targets and relevant drugs in connection with B-cells and T-cells in the management of systemic lupus erythematosus (SLE) [15].

Abrevieri: MHC- complexul major de histocompatibilitate; CsA- ciclosporina A; IL-2- interleukina 2; mAb- anticorp monoclonal; IFN- interferon; TNF- factor dr necroza tumoral; BAFF- factorul de activare a celulelor B; BlyS- stimulatorul limfocitelor B

Abbreviations: MHC, major histocompatibility complex; CsA, cyclosporin A; IL-2, interleukin-2; mAb, monoclonal antibodies; IFN, interferon; TNE, tumor necrosis factor; BAFF, B-cell activating factor; BlyS, B lymphocyte stimulator

Deși există numeroase medicamente biologice, cu țintă specifică pe diversii receptori ai limfocitelor, doar câteva și-au dovedit utilitatea. Dintre acestea, belimumabul a fost singurul medicament biologic care a reușit să modereze activitatea bolii lupice. Sunt numeroase încercări de tratament în care se asociază medicația „clasică” (corticoizi și citostatice) cu doze prin tatonare cu biologice. Asta înseamnă că nici o medicație actuală nu este pe deplin satisfăcătoare pentru a induce o remisiune stabilă și solidă a lupusului.

Although there are many biological agents, which are targeting -specific cell receptors, few have proven useful. Of these, belimumab was the only biological medicine that has managed to moderate lupus disease activity. There are many trials in which treatment is an association between classical therapy "(corticosteroids and chemotherapy) and exploratory biological dose. This means that any current medication is not fully satisfactory to induce solid and stable remission in lupus eritematosus disease.

Intrat în redacție: 4.10.2011

Received: 4.10.2011

Tabelul 1. Terapii biologice și locul lor de acțiune (Sybille Thoma-Uszynski and Rudiger Eming)

SUBSTANȚA	ȚINTA	TIP
Inhibitori ai activării limf T		
Alefacept (LFA3TIP)	CD2-LFA-3-interacțiune	proteină de fuziune
CTLA4-Ig (BMS 188667)	CD80/CD86 costimulare	proteină de fuziune himerică
IDEC 114	CD80 costimulare	mAb primar
Inhibitori ai migrației limf T		
Efalizumab (hu1124)	CD11a umanizat (LFA-1-ICAM-interacțiune)	IgG1, mAb
CDP 850	E-selectin humanized	mAb
Bimosiamose (TBC-1269)	anti-selectină-pan	moleculă mică
Efomycine M	P- si E-selectine	moleculă mică
Scăderea activității limf T		
DAB398IL-2 (denileukin diftotox)	IL-2R	proteina de fuziune
Siplizumab/MEDI-507	CD2	mAb umanizat
OKT3	CD3	gG2a mAb murin
Visilizumab	CD3	mAb umanizat
HuMax-CD4	CD4	mAb uman
OKTcdr4a	CD4	IgG4 mAb umanizat
Basiliximab	CD25	IgG1 mAb umanizat
Daclizumab	CD25	umanizat
Depleția celulelor B		
IgG1mAb		
Rituximab	CD20	IgG1 mAb himeric
Tolerogeni ai celulelor B		
Belimumab	BLyS blocați	mAB complet uman
Depleția limfocitelor		
Campath-1H/Alemtuzumab	CD52 umanizat	IgG1 mAb
Blocați ai activității citokinelor inflamatorii		
Infliximab	TNF α	IgG1 mAb himeric
Atlizumab	IL-6R	mAb umanizat
Etanercept	TNF α	proteină de fuziune
ABX-IL8	IL-8	mAb uman
HuZAF/Fontolizumab	IFN γ	mAb umanizat

Table 1. Biologic therapies and their sites of action (Sybille Thoma-Uszynski and Rudiger Eming)

SUBSTANCES	TARGET	TYPE
Inhibition of T cell activation		
Alefacept (LFA3TIP)	CD 2-LFA-3-interaction	fusion protein
CTLA4-Ig (BMS 188667)	CD 80/CD86 costimulation	chimeric fusion protein
IDEC 114	CD 80 costimulation	primatized mAb
Inhibition of T cell migration		
Efalizumab (hu1 124)	CD 11a humanized (LFA-1-ICAM-interaction)	IgG1, mAb
CDP 850	E-selectin humanized	mAb
Bimosiamose (TBC-1269)	anti-pan-selectin	small molecule
Efomycine M	P- and E-selectin	small molecule
Reduction of activated T cells		
DAB398IL-2 (denileukin diftitox)	IL-2R	fusion protein
Siplizumab/MEDI-507	CD2	humanized mAb
OKT3	CD3	murine IgG2a mAb
Visilizumab	CD3	humanized mAb
HuMax-CD4	CD4	human mAb
OKTcdr4a	CD4	humanized IgG4 mAb
Basiliximab	CD25	chimeric IgG1 mAb
Daclizumab	CD25	humanized IgG1mAb
Depletion of B cells		
Rituximab	CD20	chimeric IgG1 mAb
B-lymphocyte tolerogens		
Belimumab	BLyS blockers	fully human mAb
Depletion of lymphocytes		
Campath-1H/Alemtuzumab	CD52 humanized	IgG1 mAb
Blocking the activity of inflammatory cytokines		
Infliximab	TNF α	chimeric IgG1 mAb
Atlizumab	IL-6R	humanized mAb
Etanercept	TNF α	fusion protein
ABX-IL8	IL-8	human mAb
HuZAF/Fontolizumab	IFN γ	humanized mAb

Tabelul 2. Terapii biologice propuse pentru tratamentul LES [23]

AGENȚI BIOLOGICI	REZULTATE PRINCIPALE
Celule B țintă	
Anticorp Anti-CD20	Eficient în tratamentul LES refractar
Rituximab	Îmbunătățiri în activitatea bolii Nici un efect pe nefrita lupică proliferativă
Ocrelizumab	Nici un efect pe nefrita lupică
Anticorp Anti-CD22	Îmbunătățiri în studiul BILAG
Epratuzumab	Reducerea dozelor de corticoizi, profil mai sigur
Tolerogeni ai limf B	Nici un beneficiu pe termen lung la pacienții cu nefrită lupică
Abetimus	
Edratid	Nici un rezultat obținut BLYS blocanți
Belimumab	Reducerea activității bolii și a unor noi recăderi
Atacicept	Scăderi semnificative ale titrurilor de anticorpi IgM și IgG
Celule T țintă și blocanți costimulatori	
Abatacept	Îmbunătățiri în LES cu manifestări care nu amenință supraviețuirea
IDEC-131	Nici un efect clinic la pacienții cu LES
Efalizumab	Reducerea manifestărilor cutanate în LES
AMG557	Nici un rezultat obținut
Sirolimus	Sigur de folosit și eficient în LES refractar
Inhibitori ai citokinelor	
Anti-TNF- α	Beneficiu pe termen lung în nefrita lupică
Anti-IFN- α /- γ	
Infliximab	Nici un rezultat obținut
Sifalimumab	Nici un rezultat obținut
Rontalizumab	Nici un rezultat obținut
AMG 811	
Anti-IL-1	Îmbunătățiri în artrita lupică
Anakinra	
Anti-IL-6	Îmbunătățirea răspunsului clinic și serologic
Tocilizumab	
Anti-IL-10	Îmbunătățiri în activitatea bolii
B-N10a	

Table 2. Biological therapies proposed for SLE treatment [23]

BIOLOGIC DRUG	MAIN RESULTS
B-cell targets	
Anti-CD20 antibody	Effective in treating refractory SLE
Rituximab	Improvements in disease activity No benefit in proliferative lupus nephritis
Ocrelizumab	No benefit in lupus nephritis
Anti-CD22 antibody	Improvement in BILAG scores
Epratuzumab	Reduction in corticosteroid doses with a good safety profile
B-lymphocyte tolerogens	No long-term benefit in patients with lupus nephritis
Abetimus	
Edratide	No results released
BLyS blockers	Reduction in activity and new flares
Belimumab	
Atacept	Significant decrease in IgM and IgG levels
T-cell target and co-stimulatory blockers	
Abatacept	Improvements in non-life-threatening SLE manifestations
IDEC-131	No clinically effective in human SLE
Efalizumab	Reduction in cutaneous SLE manifestations
AMG557	No results released
Sirolimus	Safe and effective for refractory SLE
Cytokine inhibition	
Anti-TNF- α	Long-term efficacy for lupus nephritis
Anti-IFN- α/γ	
Infliximab	No results released
Sifalimumab	No results released
Rontalizumab	No results released
AMG 811	
Anti-IL-1	Improvements in SLE arthritis
Anakinra	
Anti-IL-6	Improvements in clinical and serologic responses
Tocilizumab Anti-IL-10	Improvements in disease activity
B-N10a	

Bibliografie/Bibliography

1. Abud-Mendoza C, Moreno-Valdés R, Cuevas-Orta E, et al. Treating severe systemic lupus erythematosus with rituximab. An open study. *Reumatol Clin*. 2009; 5: 147-52.
2. Aringer M, Smolen JS. TNF inhibition in SLE: where do we stand? *Lupus*. 2009;18:5-8.
3. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 3253-65.
4. Clinical Trials. gov. A Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients With Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus (BELONG) (NCT00626197).
5. Clinical Trials. gov. A Study to Evaluate the Tolerability, Safety and Effectiveness of Edratide in the Treatment of Lupus (PRELUDE) (NCT00203151).
6. Clinical Trials. gov. Study of LJP 394 in Lupus Patients with History of Renal Disease (ASPEN) (NCT00089804).
7. Clinical Trials. gov. Ataccept Phase II/III in Generalized Systemic Lupus Erythematosus (April SLE) (NCT00624338).
8. Clinical Trials. gov. Study to Evaluate Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus (BEGIN) (NCT00539838).
9. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after ataccept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4142-50.
10. Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind Phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 Suppl 10: 1149.
11. Gayed M, Gordon C. Novel treatments for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11: 1256-64.
12. GlaxoSmithKline and Human Genome Sciences announce positive results in second of two phase 3 trials of Benlysta in systemic lupus erythematosus. *BLISS 76 Study*. Available from: http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10121.htm.
13. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, Cai W, Corcoran M, Zhong J, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006; 91: 586-99.
14. Human Genome Sciences. Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline announce FDA priority review designation for Benlysta (belimumab) as a potential treatment for systemic lupus erythematosus. <http://www.hgsi.com/belimumab.html>.
15. Haubitz M. New and emerging treatment approaches to lupus. *Biologics: Targets & Therapy* 2010; 4 263-271
16. Haubitz M. Is individualized therapy the future of lupus treatment? *Future Rheumatol*. 2008; 3: 143-151.
17. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B-cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 201-210.
18. Lapsiwala A, Parhizgar A, Ghahramani N. A systematic review and meta-analysis of rituximab in refractory lupus nephritis. *Am Soc of Nephrol*. 2009; Abstract F-PO 1289.
19. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 222-233.
20. Navarra S, Guzman R, Gallacher A, et al. Belimumab, a BlyS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares and prednisone use in patients with active SLE: efficacy and safety results from the Phase 3 BLISS-52 study. American College of Rheumatology 2009, Abstract LB1.
21. Navarra SV, Guzmán R.M., et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (registered with, number). *The Lancet*, Pages 721-731.
22. Neradova A, Stam F, van den Berg JG, Bax WA. Etanercept-associated SLE with lupus nephritis. *Lupus*. 2009; 18: 667-668.

23. Postal Mariana, Appenzeller Simone. Biological therapy în systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatology* Volume 2011.
24. Robak E, Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Drug Target.* 2009; 10: 26–37.
25. Vital, E. M., Dass, S., Buch, M. H., Henshaw, K., Pease, C. T., Martin, M. F., Ponchel, F., Rawstron, A. C. and Emery, P. (2011), B cell biomarkers of rituximab responses în systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 63: 3038–3047. doi: 10.1002/art.30466
26. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab în patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1168–1178.
27. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 303-12

Adresă de corespondență: Dr. Costescu Monica

Corresponding address: Spitalul Clinic de Dermatologie „Prof.Dr. S. Longhin” Bucuresti