



## Роль В-клеток и аутоиммунных антител при ревматоидном артрите

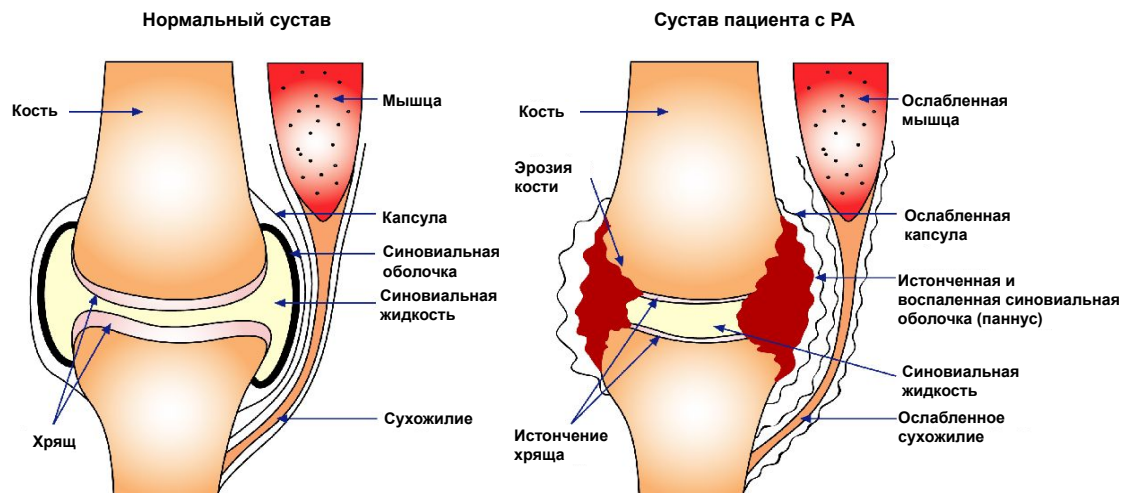
## Содержание

---

- Ревматоидный артрит (РА)
- Предпосылки: нормальное функционирование иммунной системы
- Роль В-клеток в иммунном ответе
- Аутоиммунные В-клетки и аутоиммунные антитела при РА
- Роль аутоиммунных антител при РА: доклинические данные
- Ритуксимаб при РА избирательно воздействует на В-клетки
- Ответ на ритуксимаб у пациентов с РА, серопозитивных в отношении РФ и/или анти-ЦЦП
- Резюме

# Ревматоидный артрит

- Ревматоидный артрит – это хроническое инвалидизирующее аутоиммунное заболевание, обусловленное дисфункцией одного или нескольких собственных защитных механизмов организма
- РА является гетерогенным заболеванием: не все случаи РА обусловлены дисфункцией одного и того же защитного механизма
- У некоторых пациентов аутоиммунные антитела играют важную роль в патогенезе РА
- Для пациентов с вероятным вовлечением В-клеток в патогенез РА, эти клетки представляют собой важную терапевтическую цель при лечении РА



# Предпосылки: нормальное функционирование иммунной системы

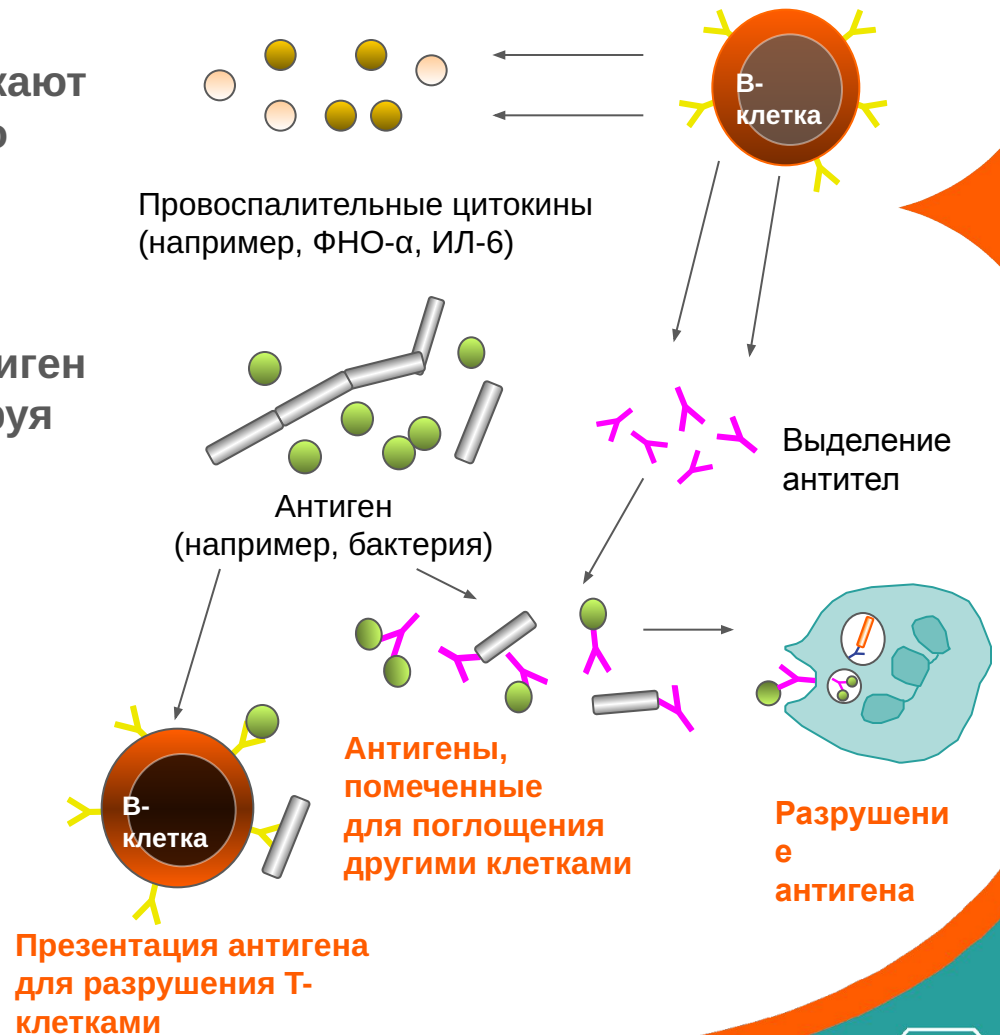
- Иммунная система состоит из множества независимых клеток, тканей и органов, которые совместно работают для защиты организма от инфекции и роста опухолевых клеток
- Иммунный ответ разделяется на два компонента:
  1. Распознавание: инородные (или «не свои») молекулы или антигены обнаруживаются и помечаются для удаления
  2. Защитный ответ: антиген-специфические антитела запускают многоклеточную атаку против инородного антигена
- Конечная цель иммунного ответа состоит в уничтожении инородного антигена путем гибели клетки или поглощения и расщепления

## Типы иммунных клеток

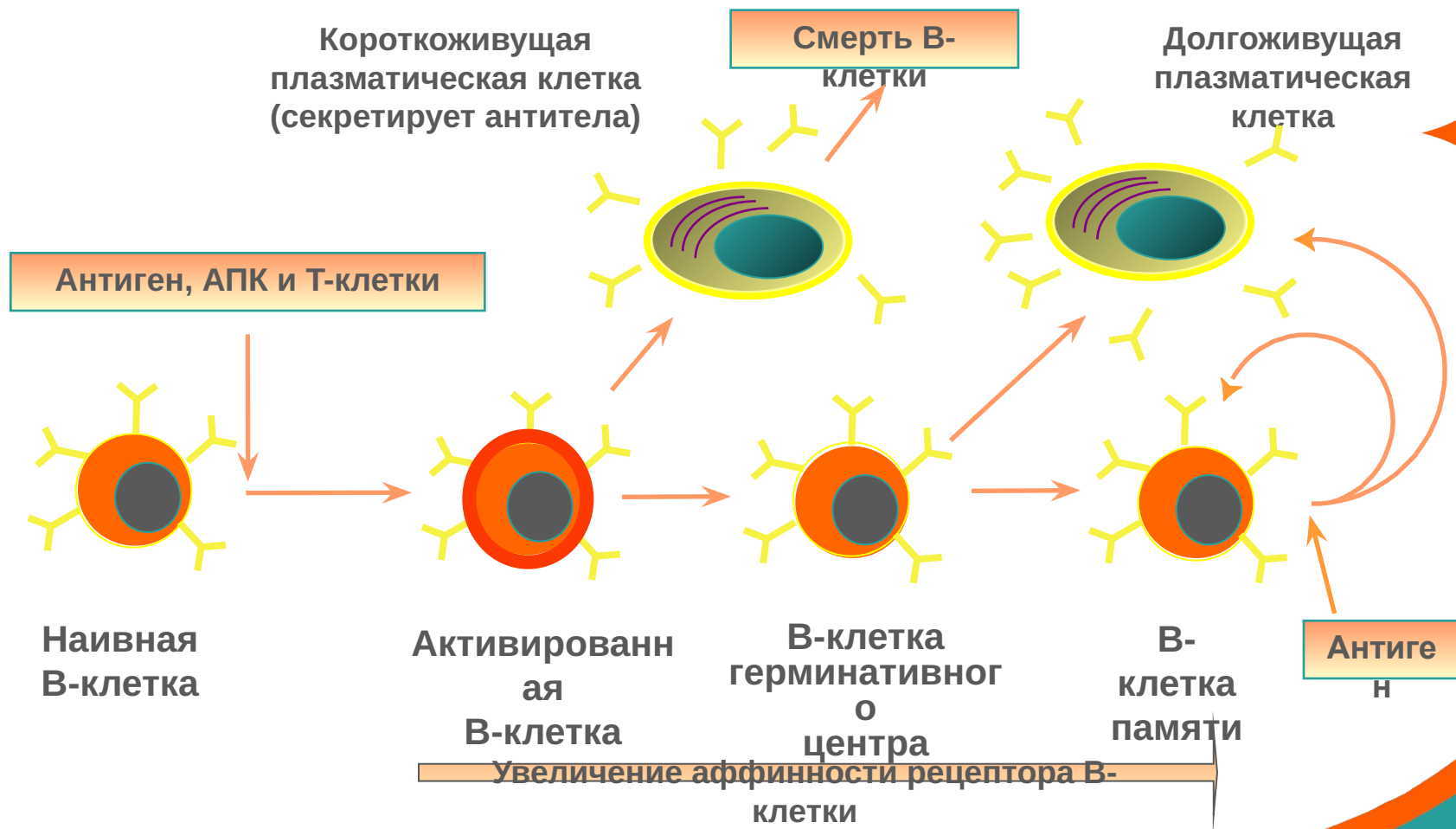
- Основными клетками, вовлеченными в иммунный ответ, являются белые клетки крови (лейкоциты)
- Лимфоциты – существенный компонент белых клеток крови – разделяют на клетки двух типов, которые вместе работают для защиты организма: Т-клетки и В-клетки
- В-клетки обнаруживают чужеродный антиген и продуцируют против них специфические антитела
- Т-клетки уничтожают клетки, пораженные патогенами, а также клетки, которые функционируют неправильно
  - Т-хелперы продуцируют и секретируют химические вещества, которые активизируют продукцию большого количества эффекторных клеток и клеток памяти
  - Цитотоксические Т-клетки элиминируют инфицированные клетки организма и опухолевые клетки

## Роль В-клеток в иммунном ответе

- В-клетки вырабатывают антитела (иммуноглобулины), которые запускают иммунный ответ против инородного антигена
- В-клетки также выступают в роли антиген-презентирующих клеток (АПК), которые представляют антиген Т-клеткам, таким образом активируя их
- В-клетки также вовлечены в выработку провоспалительных цитокинов



# В активированном состоянии В-клетки превращаются в коротко- или долгоживущие антителопродуцирующие плазматические клетки

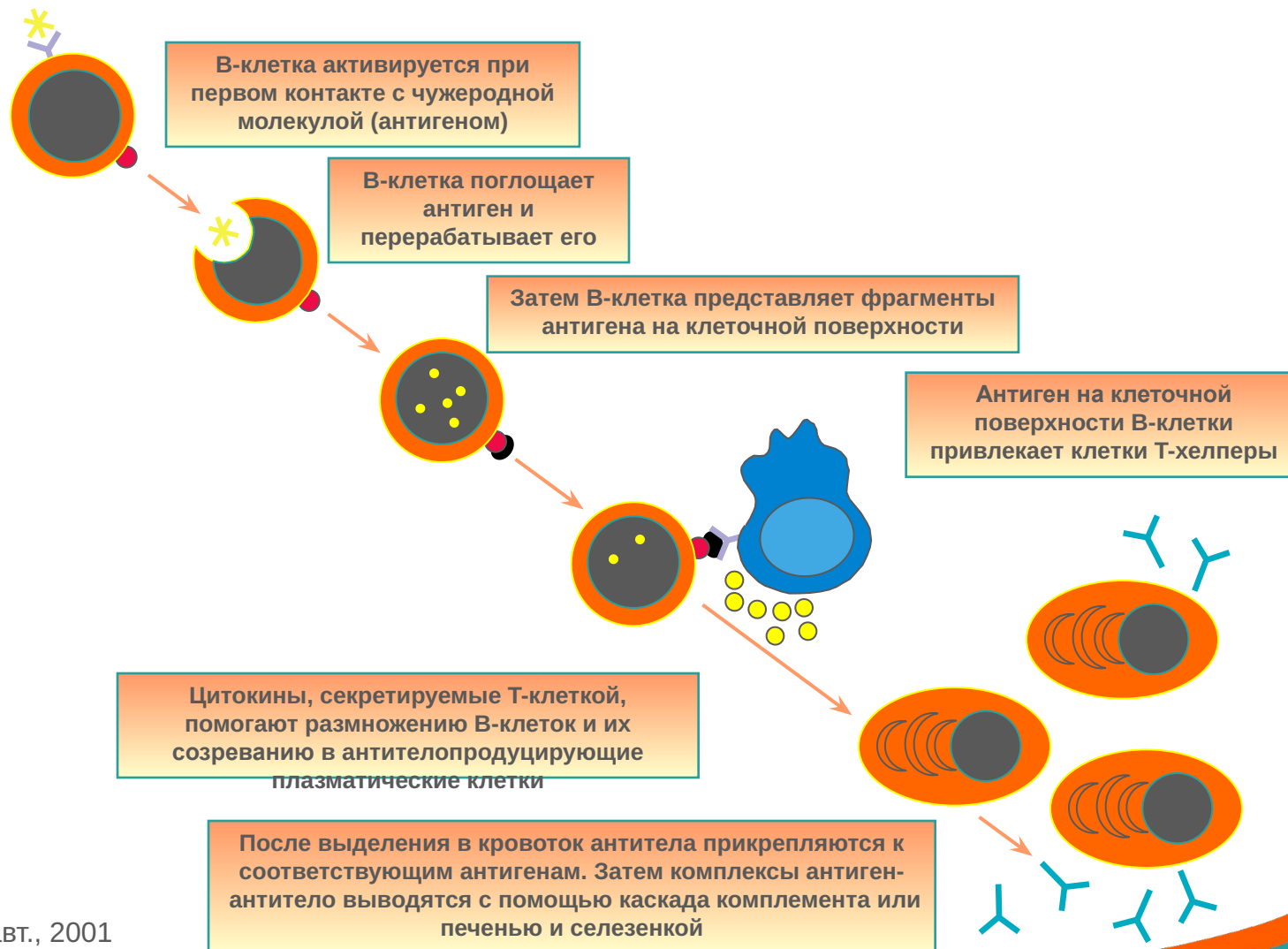


Ahmed и соавт., 2002; Roitt и соавт., 2001; Silverman и Weisman, 2003

# В-клетки обнаруживают чужеродный антиген и выделяют антитела

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Roitt и соавт., 2001



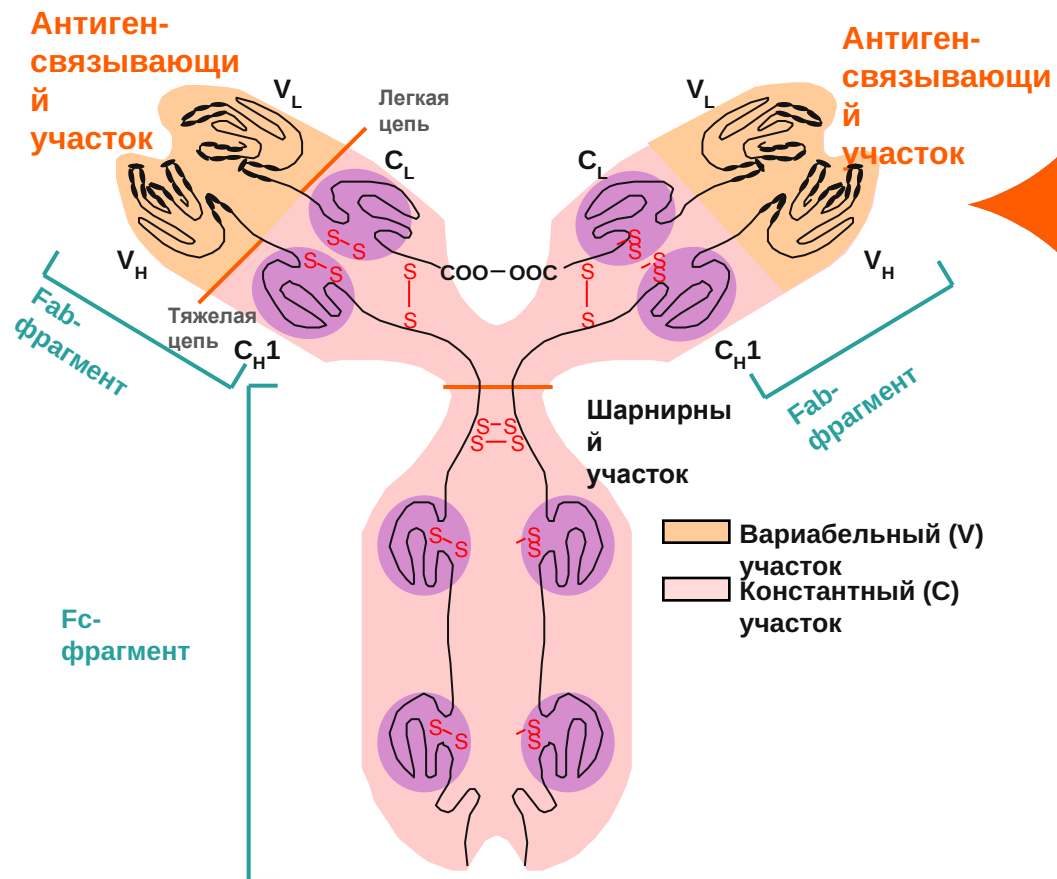


# В-клетки продуцируют антитела, которые помечают молекулы для уничтожения

**MAVTHEORA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

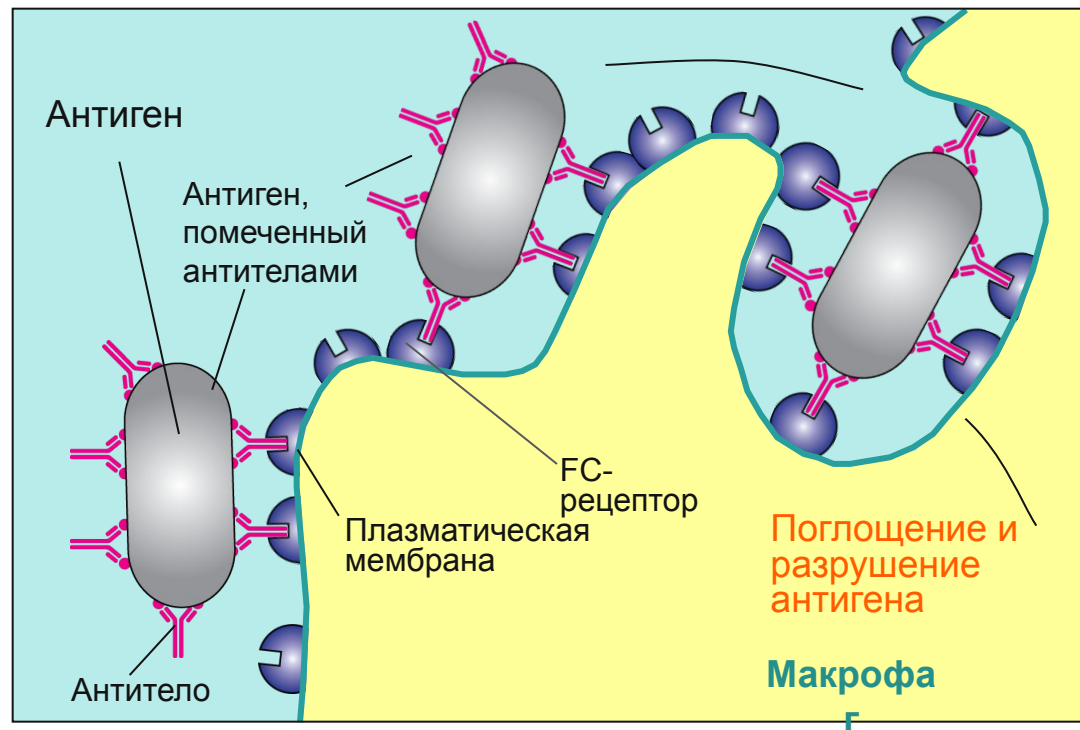
- В-клетки продуцируют антитела после поглощения, расщепления, репликации и презентации антигена
- Антитела управляют иммунным ответом, связываясь с чужеродным антигеном, помечая его таким образом для уничтожения другими иммунными клетками (такими как макрофаги)



Строение антитела

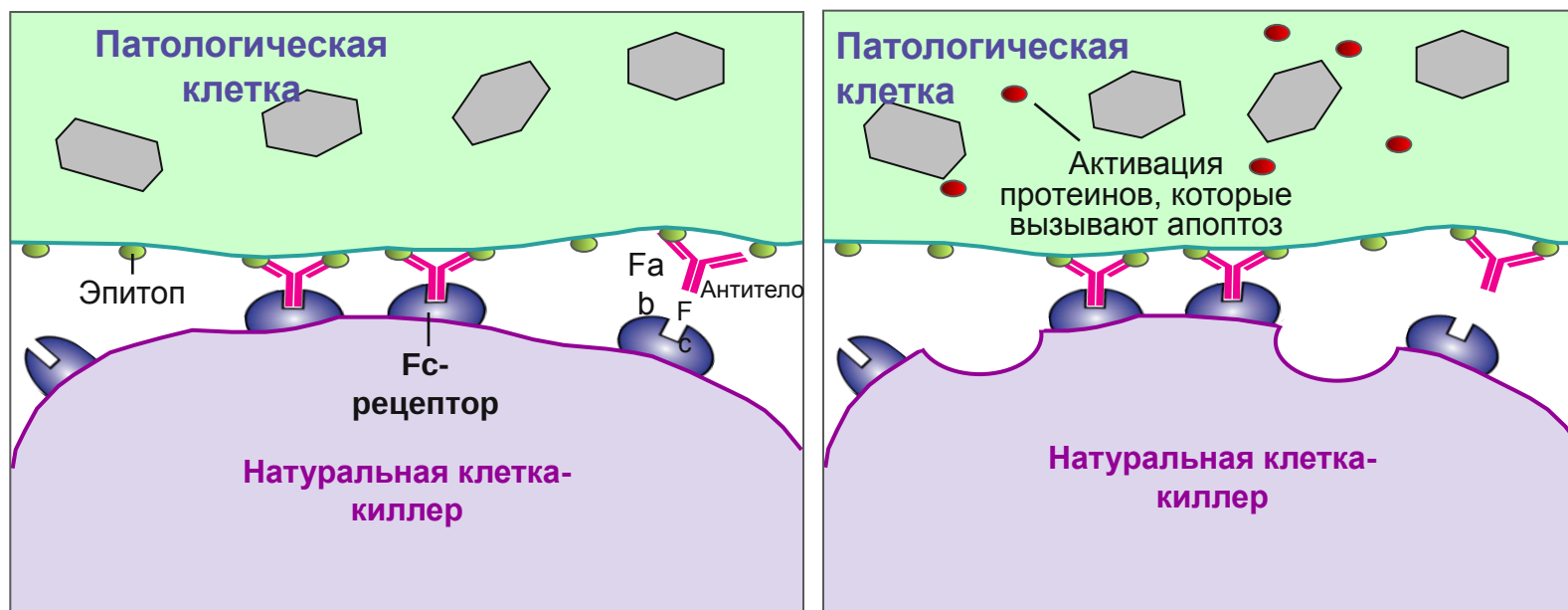
# Связывание антител с антигеном приводит к поглощению и разрушению чужеродных молекул

- Связывание антигена с антителами приводит к образованию иммунного комплекса
- Иммунные комплексы поглощаются, разрушаются и выводятся макрофагами в процессе фагоцитоза



# Связывание антигена с антителами управляет антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью

- Связывание антигена с антителами может также приводить к антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности
- Во время этого процесса антитело связывается с эпитопами чужеродной клетки, позволяя натуральным клеткам-киллерам связаться с антителом
- Натуральная клетка-киллер контактирует с клеткой и высвобождает протеины, которые приводят к гибели (путем апоптоза) инфицированной клетки

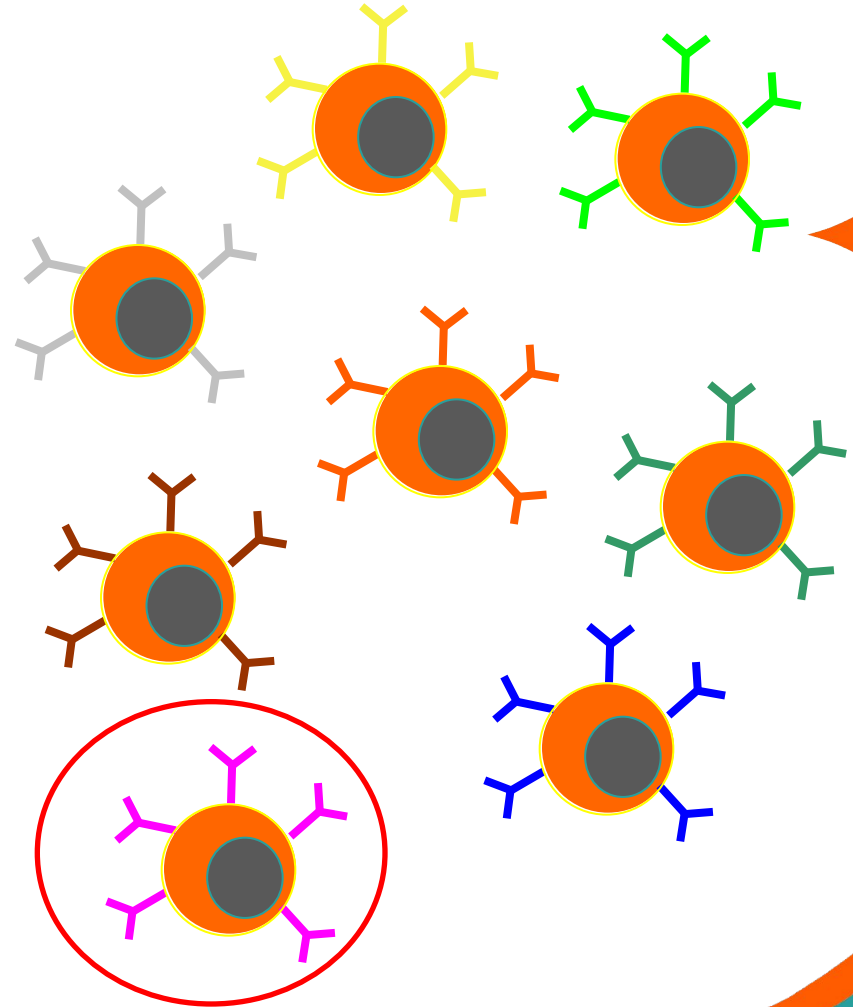


# В-клетки могут продуцировать аутоиммунные антитела

**MABTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

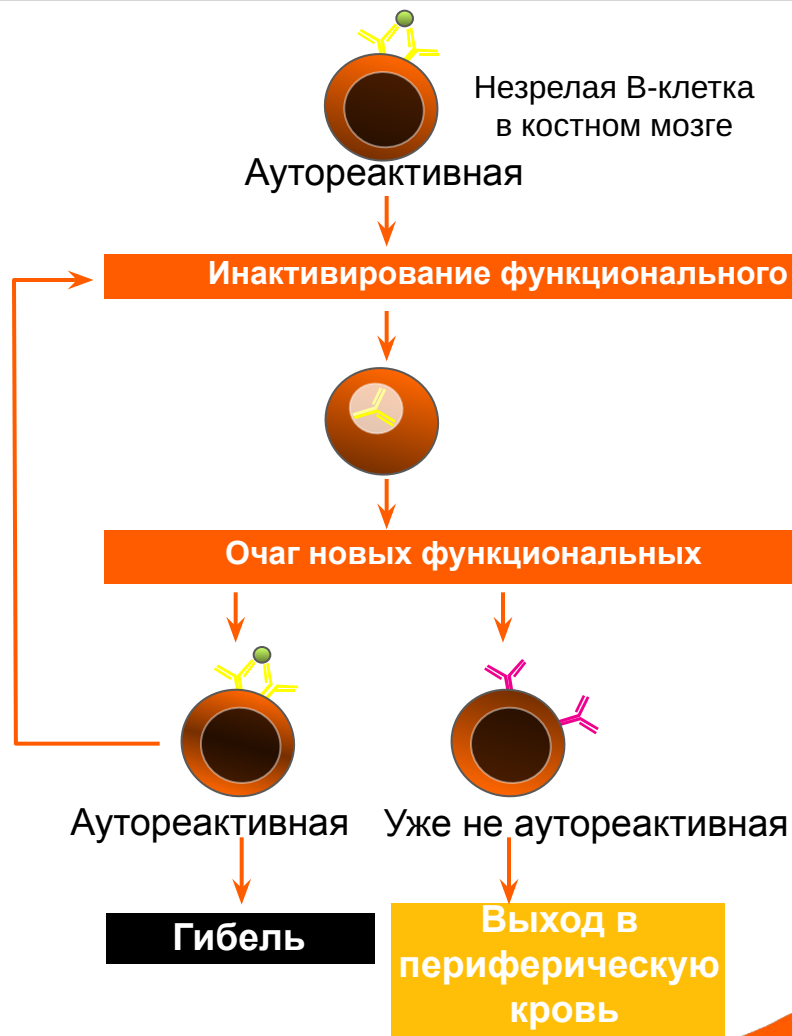
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- В-клетки продуцируют антитела против чужеродных, «не своих» молекул
- Иногда В-клетки продуцируют антитела, направленные против клеток собственных тканей хозяина, они называются аутоиммунными антителами (аутоантителами)
- Аутоиммунные антитела могут направить собственную иммунную систему организма против него самого



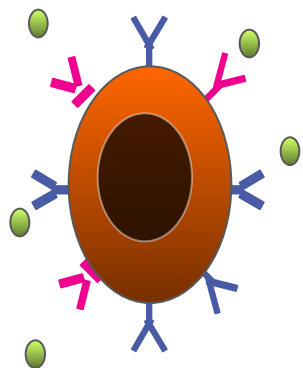
# Продукция антител тщательно контролируется, чтобы избежать продуцирования потенциально разрушительных аутоиммунных антител

- Если антитело специального типа (IgM) связывается с поверхностью В-клетки, наблюдается редактирование рецептора аутоэпитопа
- При успешном редактировании рецептора (не аутоспецифичная клетка), полностью зрелая В-клетка покидает костный мозг
- Если клетка остается аутоспецифичной, происходит апоптоз, приводящий к гибели клетки

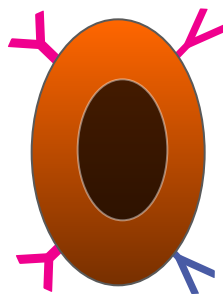


# Аутоиммунные антитела в норме распознаются и ликвидируются путем апоптоза

Аутореактивная В-клетка впервые сталкивается с аутоантигеном

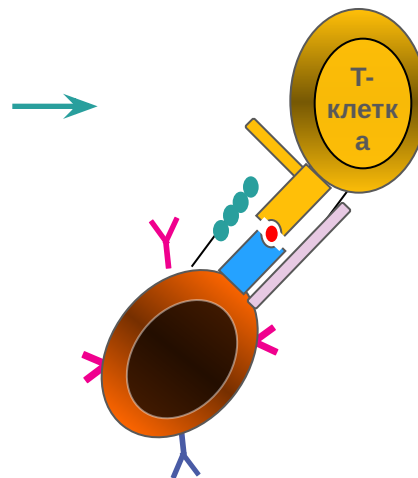


Аутореактивная В-клетка становится анергичной

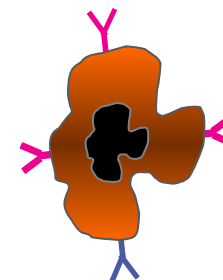


Анергичная В-клетка

Последующая встреча анергичной В-клетки и Т-клетки особого типа приводит к каскаду сигналов в клетке



Клеточные сигналы запускают апоптоз, разрушающий аутореактивную В-клетку



# Если аутореактивные В-клетки выживают и продуцируют аутоиммунные антитела, это может привести к аутоиммунным заболеваниям, таким как РА

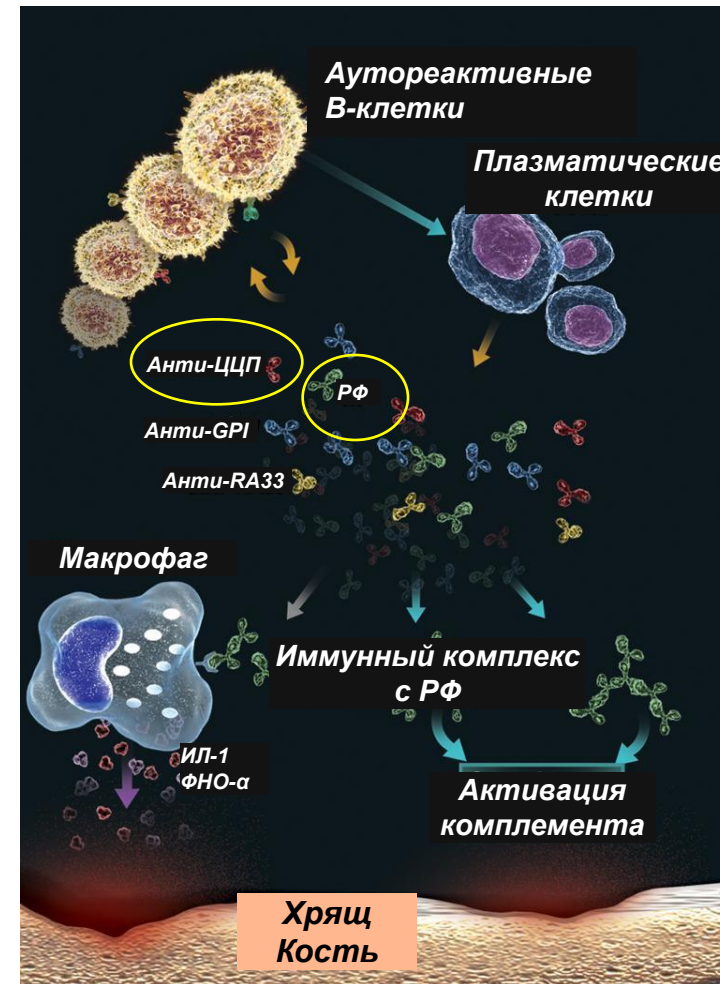
**MAbTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

- Некоторые В-клетки, которые продуцируют аутоантитела, могут избежать этих механизмов элиминации и продолжить существование
- Эти В-клетки дифференцируются в аутоиммунные плазматические клетки, которые продуцируют большое количество аутоиммунных антител
- Продуцирование большого количества аутоиммунных антител может привести к аутоиммунным заболеваниям, таким как РА
- Роль аутореактивных В-клеток в патофизиологии РА в настоящее время хорошо исследована

# Аутореактивные В-клетки и аутоиммунные антитела при РА

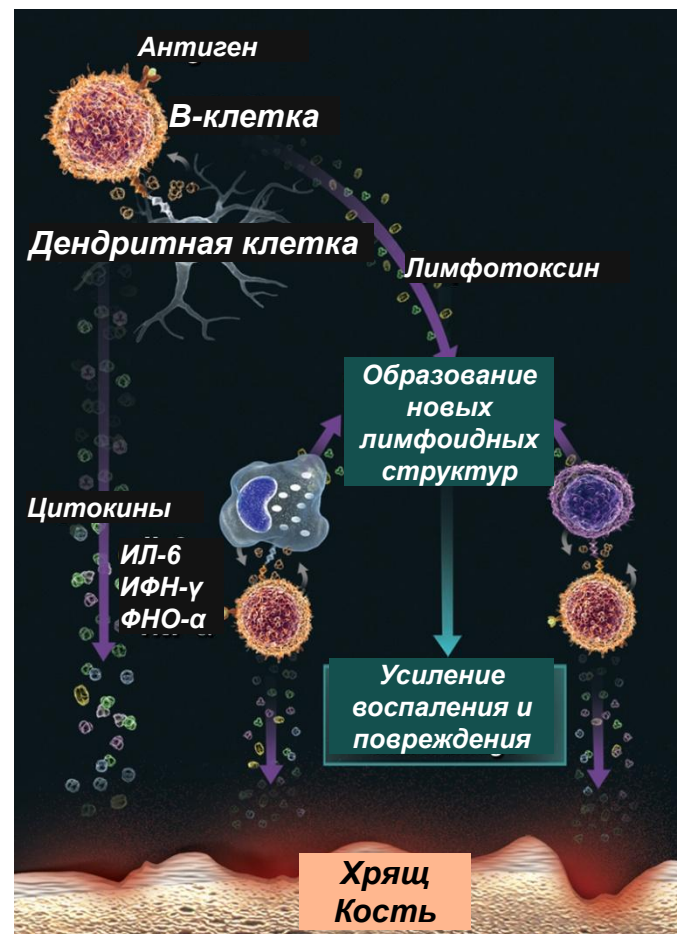
- Аутоиммунные антитела передают сигнал другим клеткам, таким как плазматические клетки и макрофаги, на выделение провоспалительных цитокинов
- Два наиболее широко выделяемых и лучше всего изученных аутоиммунных антитела, связанных с РА, – это ревматоидный фактор (РФ) и антитело к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-ЦЦП)





# В-клетки также являются непосредственным источником провоспалительных цитокинов

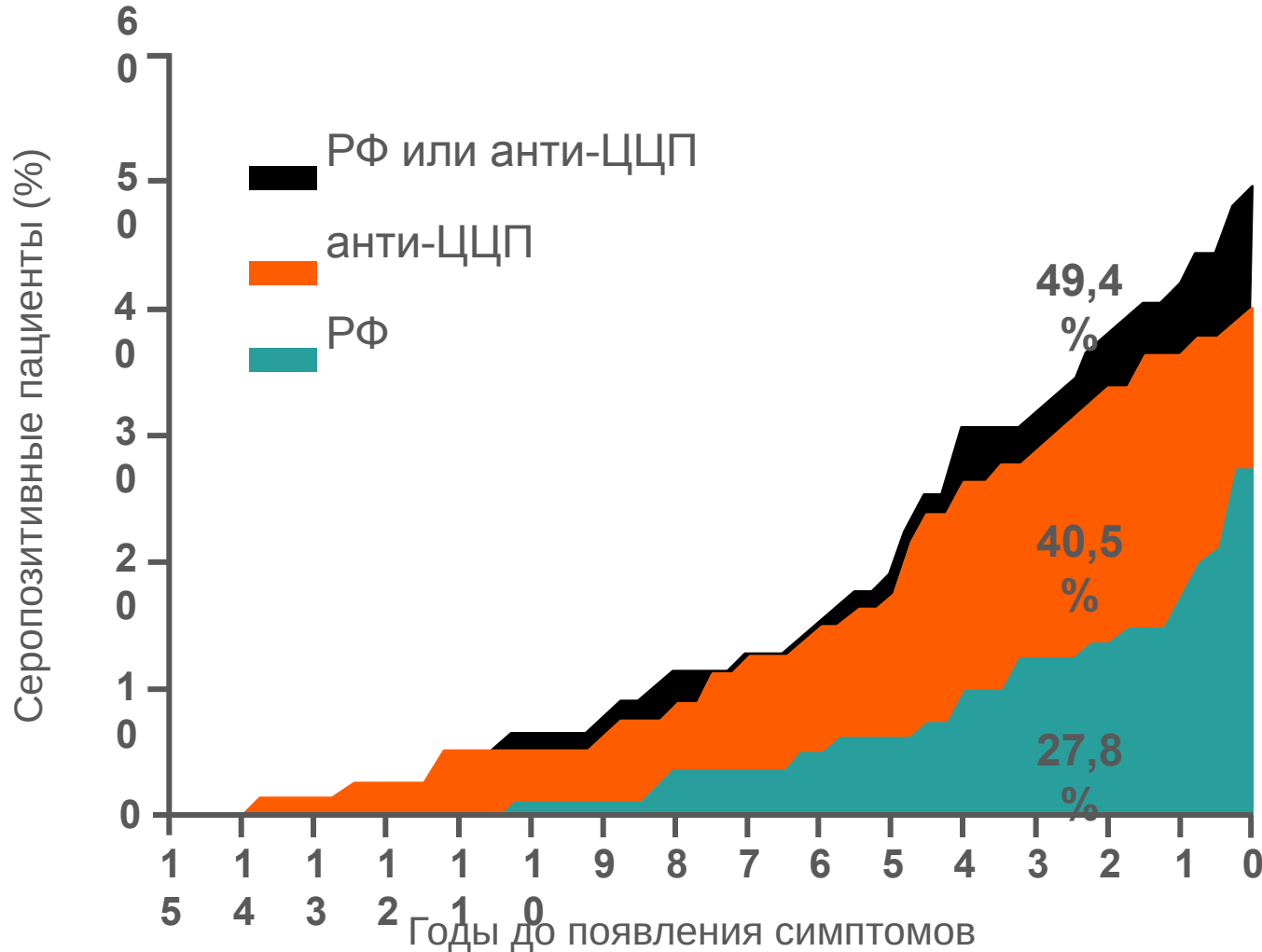
- Активированные В-клетки продуцируют цитокины (например, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лимфотоксин- $\alpha$ ), которые, как известно, стимулируют воспаление и повреждение сустава при РА
- Лимфотоксин стимулирует образование новых лимфоидных структур в синовиальной оболочке, способствуя таким образом поддержанию аутоиммунных реакций



# РФ и/или анти-ЦЦП у некоторых лиц можно обнаружить за 14 лет до появления симптомов РА

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Nielen и соавт., 2004

# РФ и анти-ЦЦП являются специфичными и чувствительными диагностическими маркерами при РА

**MAbTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

	анти-ЦЦП	РФ
Чувствительность, % (95%-ный ДИ)	67 (62-72)	69 (65-73)
Специфичность, % (95%-ный ДИ)	95 (94-97)	85 (82-88)
Положительный коэффициент вероятности (диапазон)	12,46 (9,72-15,98)	4,86 (3,95-5,97)
Отрицательный коэффициент вероятности (диапазон)	0,36 (0,31-0,42)	0,38 (0,33-0,44)

Метаанализ 37 исследований антител к ЦЦП и 50 исследований РФ; данные получены с помощью метода случайных эффектов DerSimonian-Laird

Nishimura и соавт., 2007



# РФ и анти-ЦЦП являются ключевыми прогностическими факторами быстрого рентгенологического прогрессирования РА

**Статус РФ/анти-ЦЦП**

	-/-	+/- или -/+	+/+
	47	69	78
	24	44	58
	19	37	49
	22	42	54
	9	29	29
	7	16	23
	16	32	43
	6	14	21
	6	11	17

Риск быстрого рентгенологического прогрессирования

- ≥ 50%
- 20-50%
- 10-20%
- < 10%

В таблице показан риск быстрого рентгенологического прогрессирования в зависимости от прогностического фактора, что указывает на то, что РФ и анти-ЦЦП были значимыми независимыми предикторами быстрого рентгенологического прогрессирования

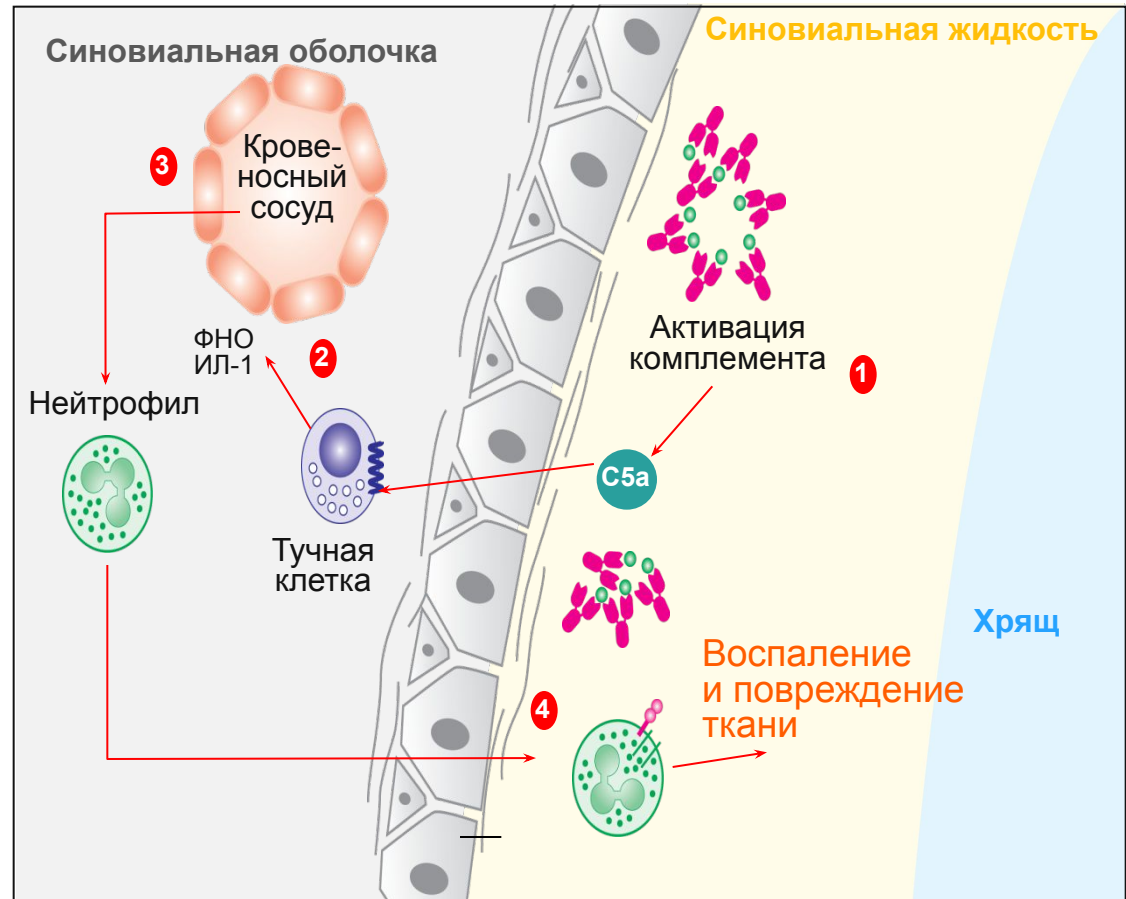
Из Visser и соавт., 2009, с изменениями

# Потенциальный патогенетический механизм действия аутоиммунных антител при РА

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

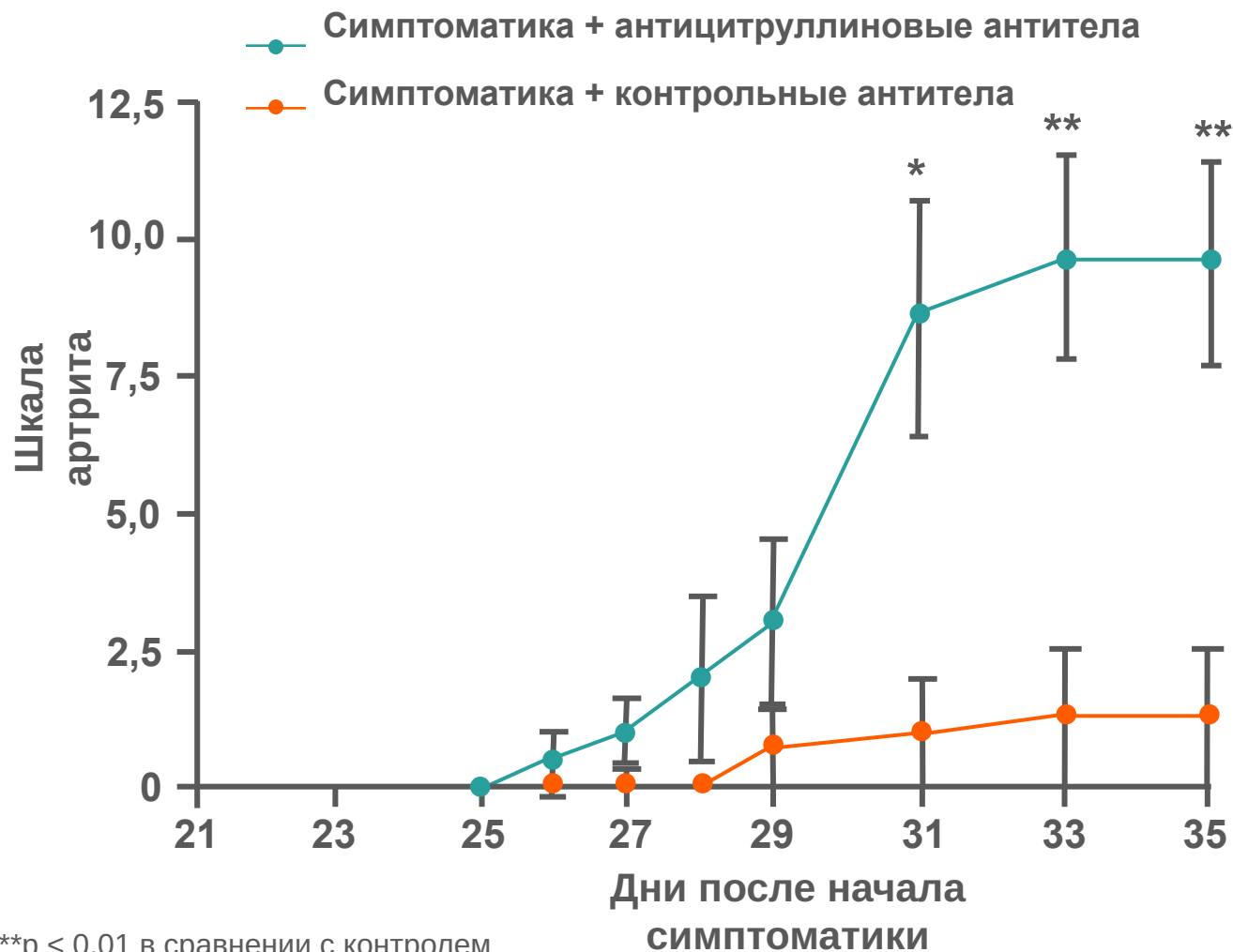
- Аутоантитела в синовиальной жидкости активируют систему комплемента, что ведет к высвобождению медиаторов воспаления (таких как ФНО и ИЛ-1) из тучных клеток
- Аутоантитела также могут активировать нейтрофилы, которые находятся в синовиальной жидкости, вызывая воспаление, повреждение ткани и разрушение хряща
- Образование иммунных комплексов с РФ в синовиальной оболочке приводит к продуцированию провоспалительных цитокинов путем:
  - Активации комплемента
  - Активации макрофагов



# Доклинические признаки: роль аутоиммунных антител при РА

- Предварительные данные доклинических моделей говорят о прямой роли аутоиммунных антител в патогенезе РА
  - Внутривенное введение аутоантител вызывает воспалительный артрит у мышей
  - Богатая аутоантителами плазма или сыворотка, полученная от пациентов с активным РА, может вызывать у мышей воспаление и гистологические поражения, соответствующие артриту

# Внутривенное введение аутоиммунных антител вызывает артрит у мышей: увеличение показателя по шкале артрита



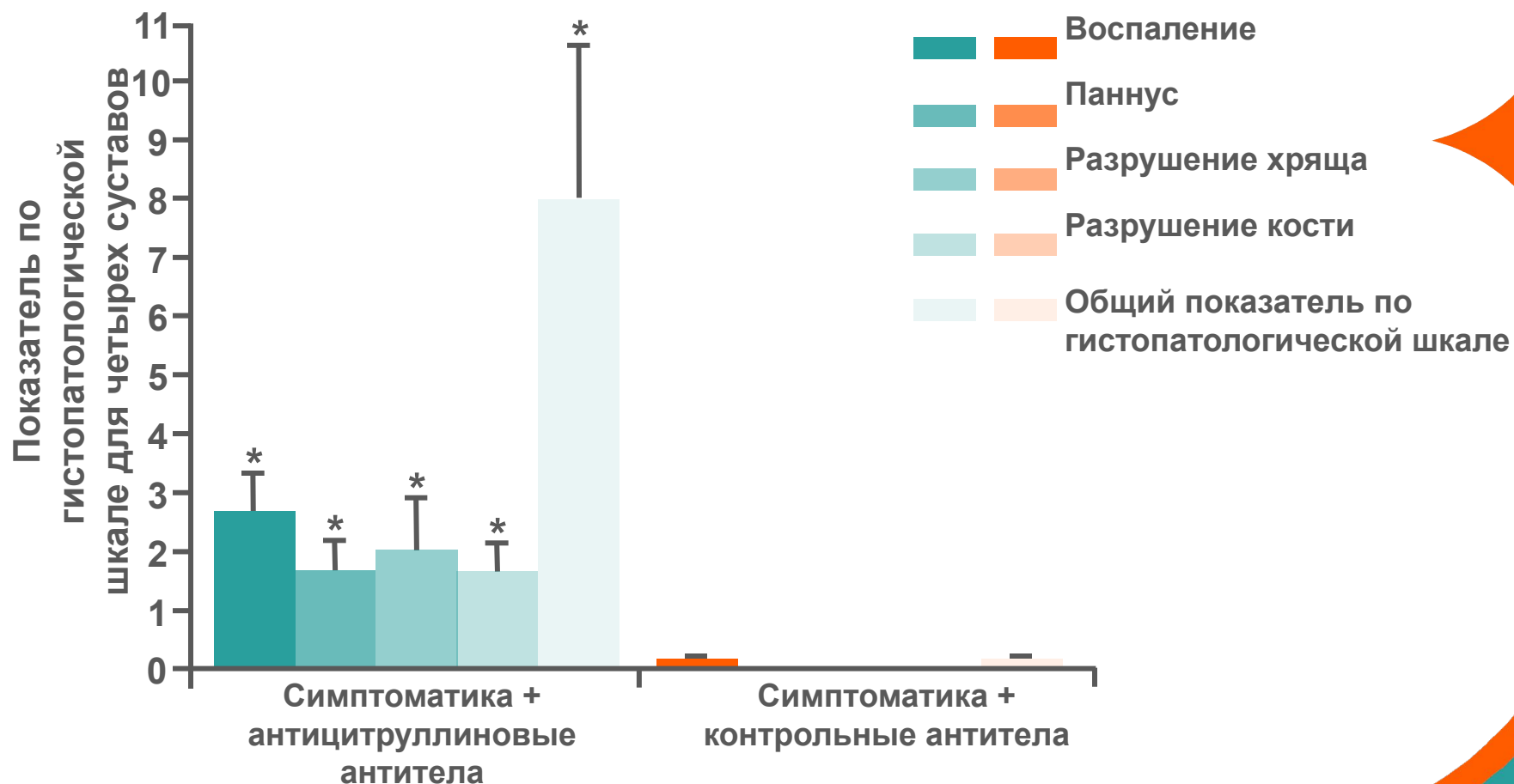
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  в сравнении с контролем

Kuhn и соавт., 2006

# Внутривенное введение аутоиммунных антител мышам: увеличение показателя по гистопатологической шкале

**MABTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



\* $p < 0,05$  в сравнении с контролем

Kuhn и соавт., 2006

Группа  
лечения





# Резюме: доклинические признаки, поддерживающие гипотезу о роли аутоиммунных антител при РА

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

- Внутривенное введение антицитруллиновых аутоиммунных антител вызывает воспалительный артрит у мышей
- Эти доклинические данные говорят о том, что наличие аутоиммунных антител связано с развитием у мышей воспаления, соответствующего РА
- Нацеленность на продуцирование аутоиммунных антител при клиническом лечении пациентов с серопозитивным РА может оказаться эффективной терапевтической стратегией

# Обобщенные доказательства роли аутореактивных В-клеток при РА

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

- В синовиальной оболочке суставов, пораженных РА, наблюдается избыток В-клеток
- В-клетки являются источником аутоиммунных антител, таких как РФ и анти-ЦЦП
- Появление аутоиммунных антител часто предшествует началу РА, они удобны для постановки диагноза РА, и их наличие связано с агрессивной формой РА с плохим прогнозом
- Внутривенное введение аутоиммунных антител мышам вызывает РА-подобный ответ

## Важные вопросы

---

- Влияет ли направленное на В-клетки лечение на профиль аутоантител при РА?
- Приводит ли лечение серопозитивных пациентов препаратами, направленными на В-клетки, к лучшим клиническим исходам в сравнении с серонегативными пациентами?

# Ритуксимаб селективно снижает число В-клеток, вовлеченных в патогенез РА

**MAbTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

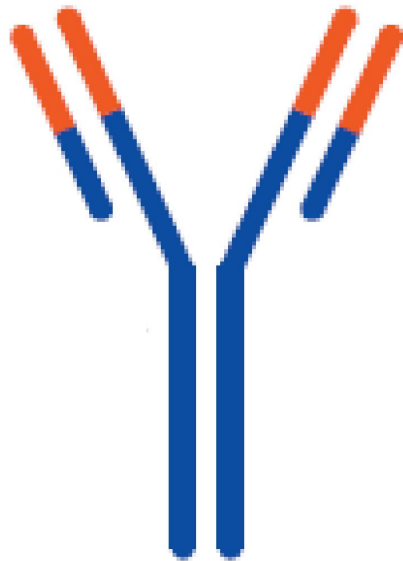
- Ритуксимаб (Мабтера<sup>®</sup>) – это генно-инженерный биологический препарат, который селективно действует и уменьшает количество В-клеток, вовлеченных в патогенез РА
- Ритуксимаб эффективно уменьшает количество В-клеток, на клеточной поверхности которых представлен антиген CD20
  - CD20 экспрессируется во время созревания на В-клетках, но не на стволовых клетках и не на зрелых плазматических клетках, что делает их идеальной терапевтической мишенью

# Ритуксимаб селективно воздействует на CD20-положительные В-клетки

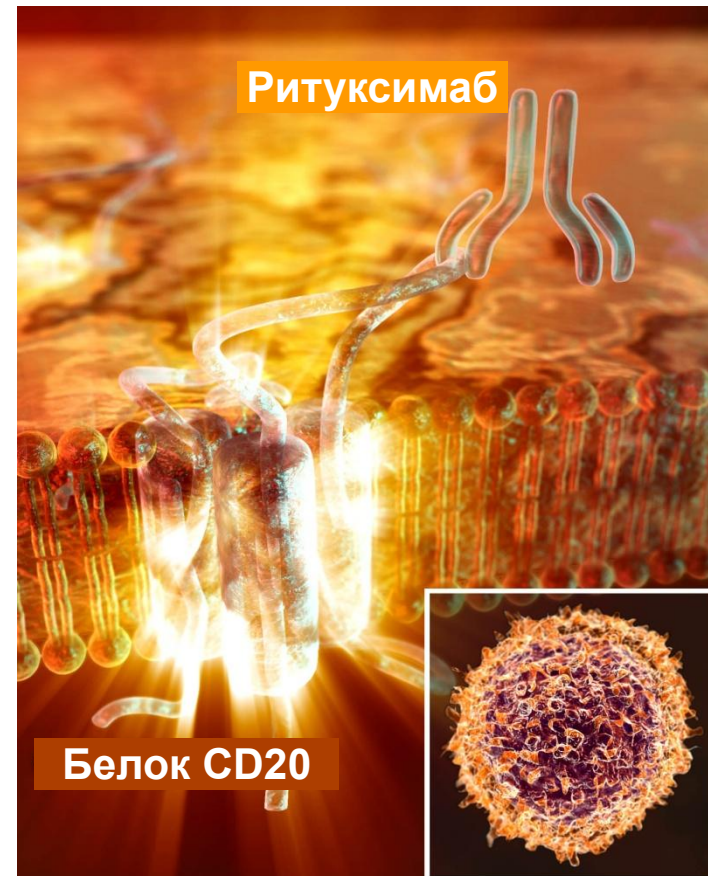
**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

Мышиный участок ритуксимаба связывается с поверхностным антигеном CD20 на В-клетке



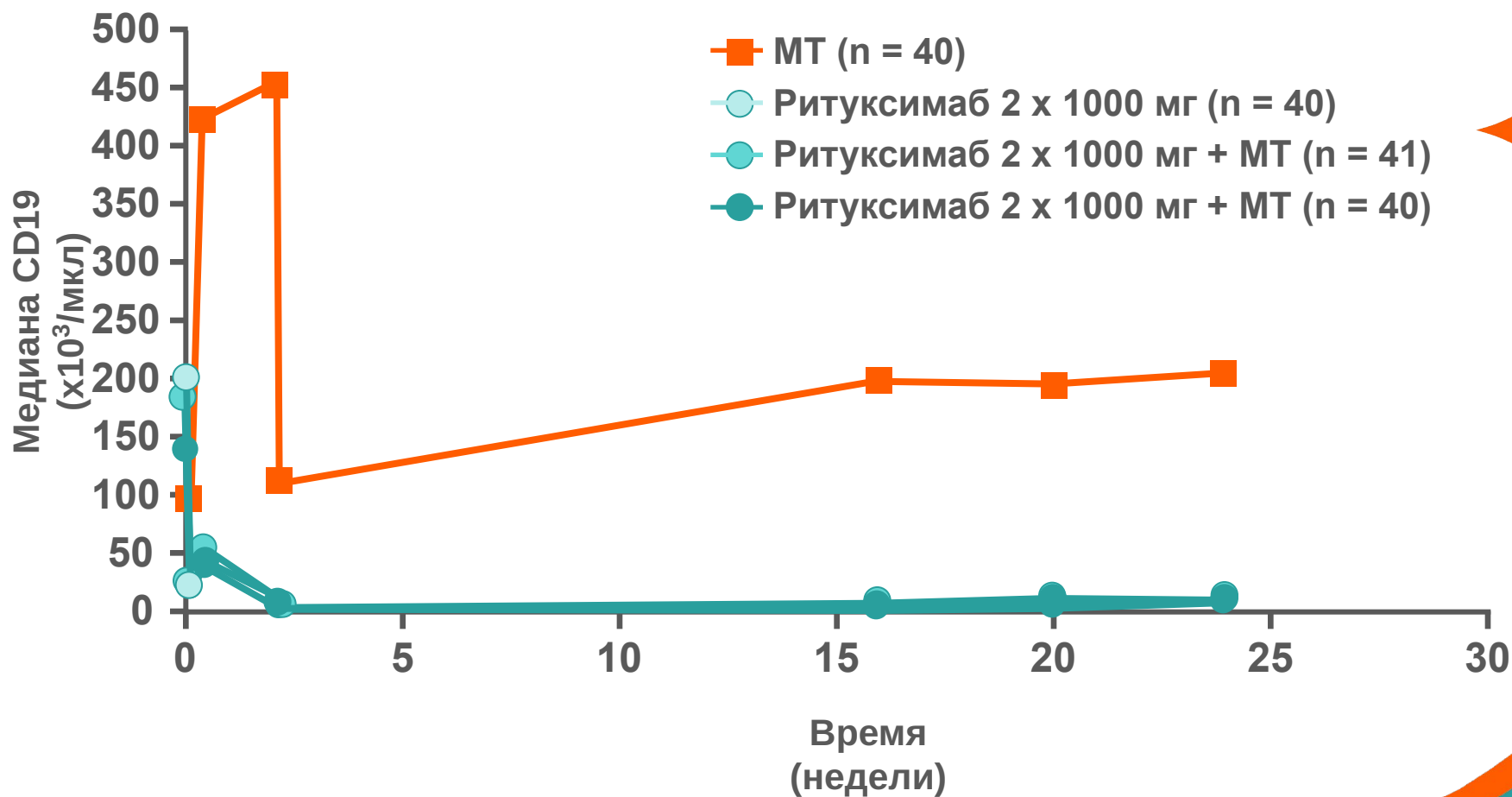
Человеческий участок ритуксимаба активирует клеточные механизмы, запускающие истощение В-клеток



# Ритуксимаб приводит к полному удалению периферических CD19+ В-клеток у пациентов с РА

**MAVThera**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

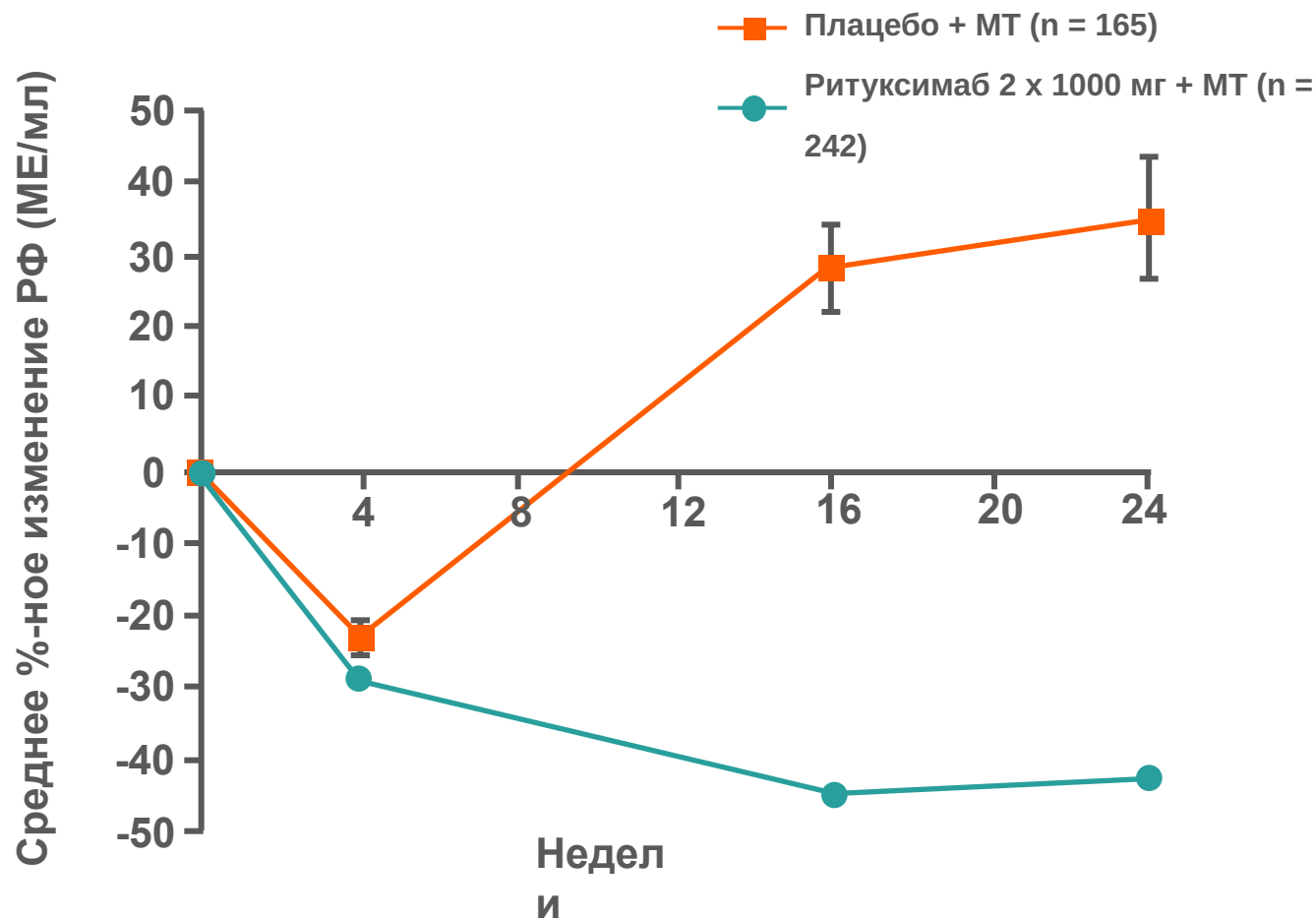
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



# Лечение ритуксимабом сопровождается снижением уровня РФ

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

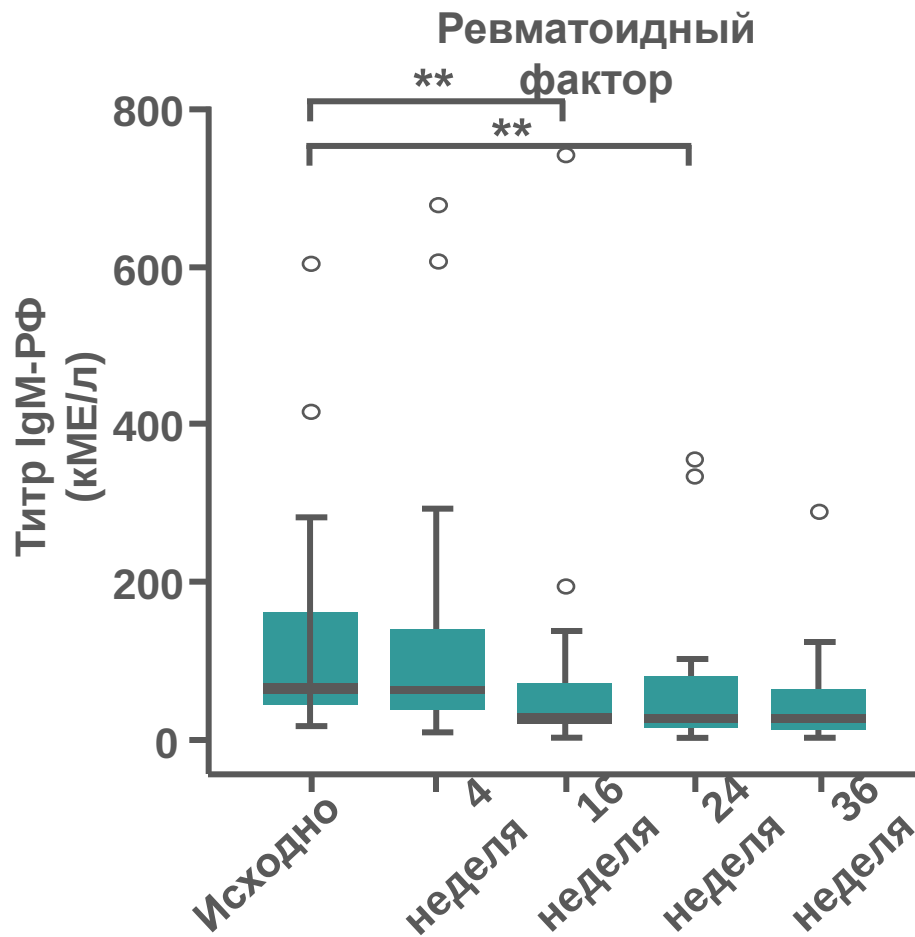


Cohen и соавт., 2006

# Значительное снижение уровня РФ после лечения ритуксимабом

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Окружности отображают выбросы; \*\* $p < 0,01$

Thurlings и соавт., 2008

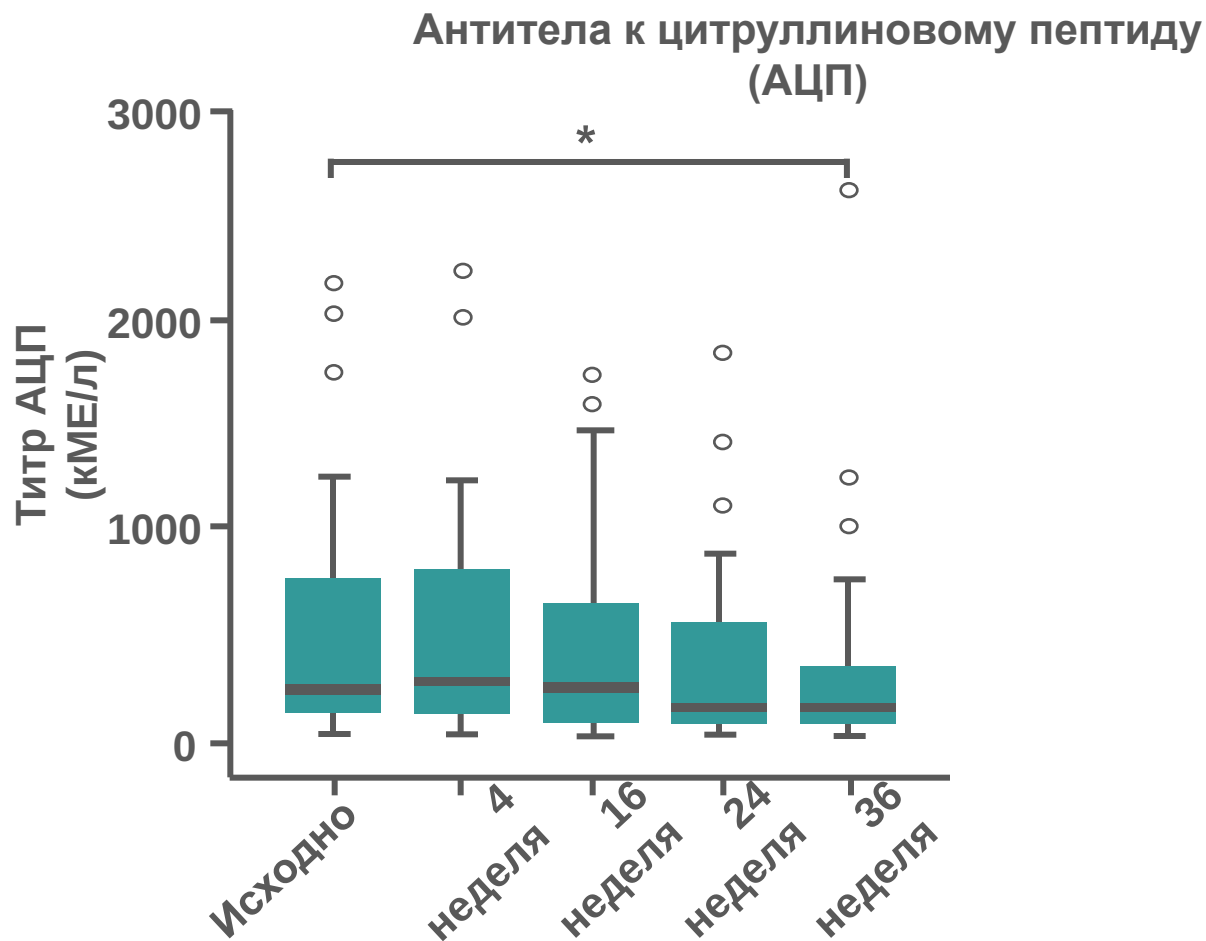




# Значительное снижение уровня антител к ЦЦП после лечения ритуксимабом

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



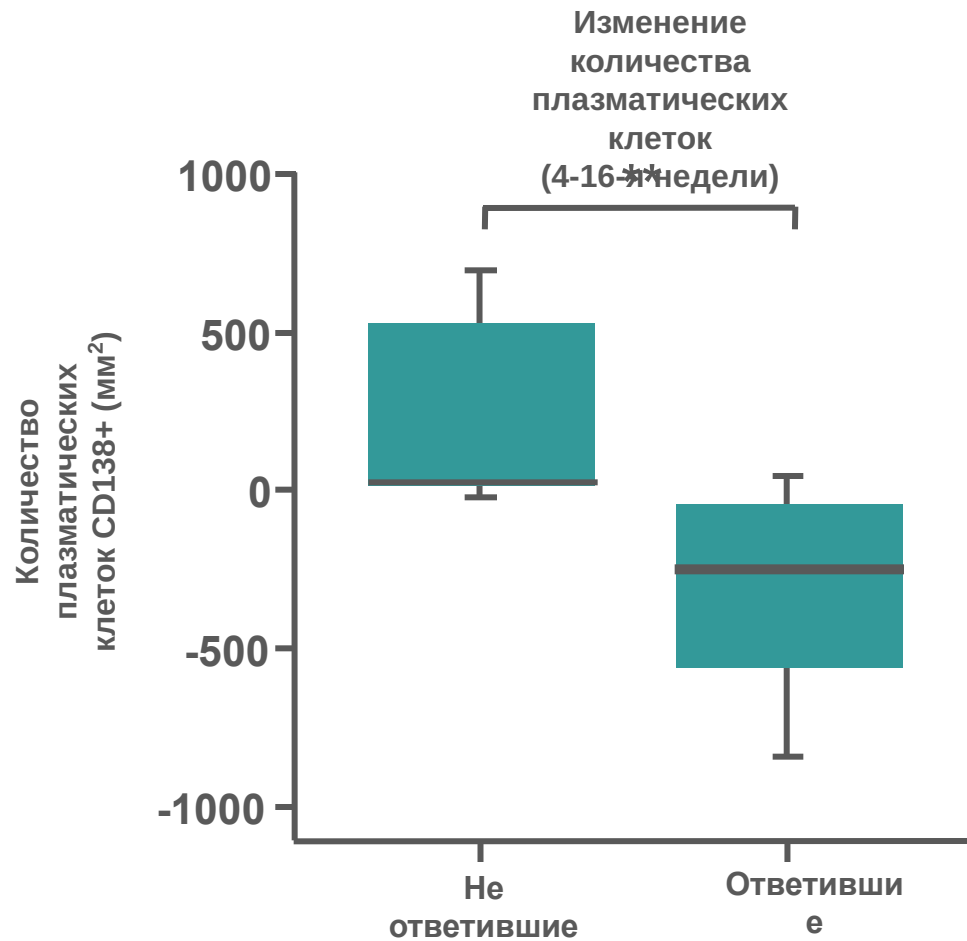
Окружности отображают выбросы \* $p < 0,05$

Thurlings и соавт., 2008

# Изменение количества плазматических клеток CD138+ в синовиальной оболочке - прогностический фактор клинического ответа на лечение РТ

**MABTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



\* $p < 0,05$

Thurlings и соавт., 2008

# Ответ на ритуксимаб у пациентов с РА, серопозитивных в отношении РФ и/или анти-ЦЦП

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

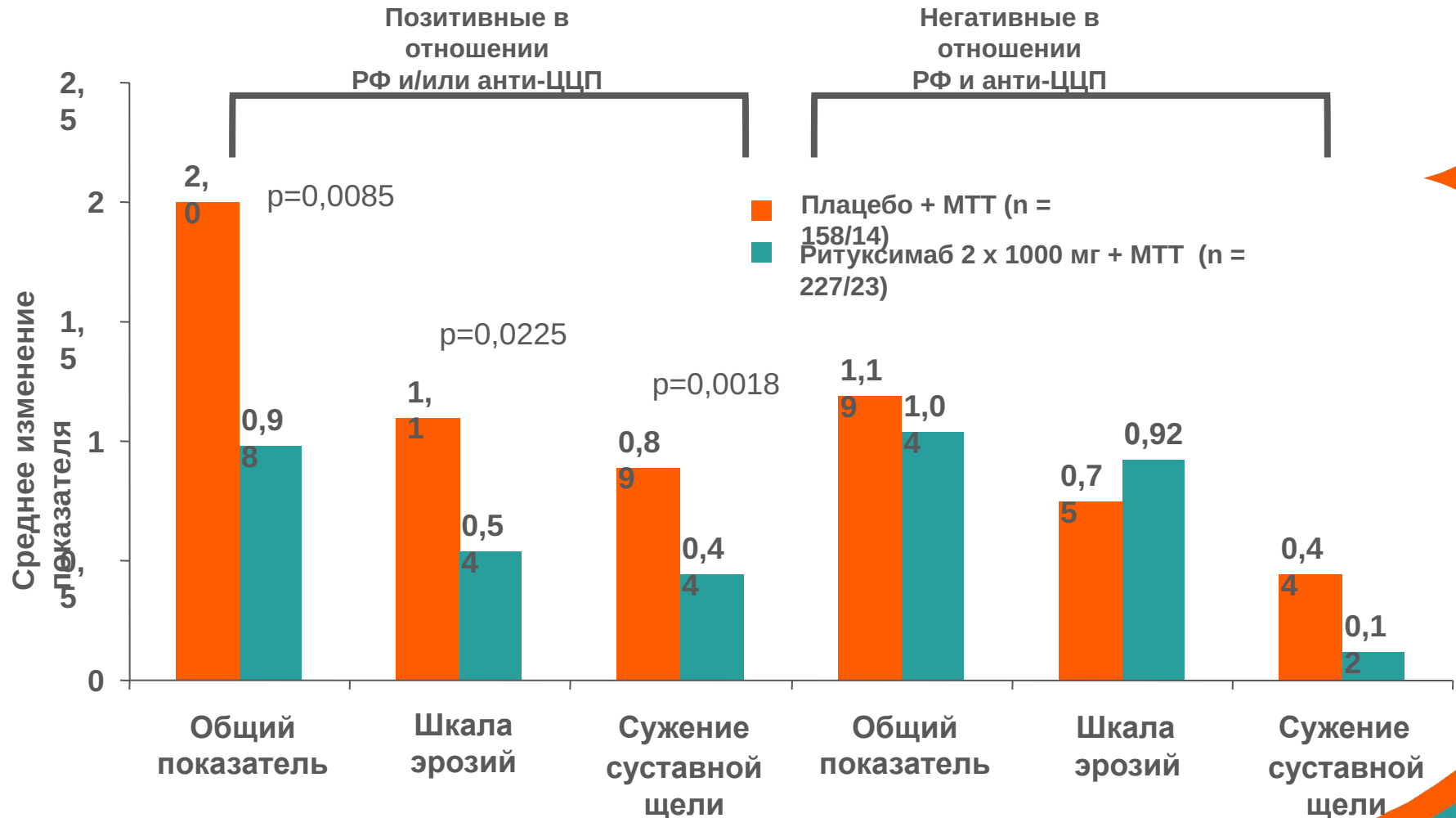
- Серопозитивные (РФ и/или анти-ЦЦП) пациенты с большей вероятностью отвечают и, при наличии ответа, показывают лучший ответ на лечение ритуксимабом
- Это было показано в нескольких клинических исследованиях
  - REFLEX
  - DANCER
  - SERENE и MIRROR (объединенная выборка)
  - IMAGE

**Как при ранних, так и при развившихся формах заболевания**

# REFLEX: у серопозитивных пациентов (РФ и/или анти-ЦЦП), получавших лечение РТ, наблюдались лучшие рентгенологические исходы на 56 неделе

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



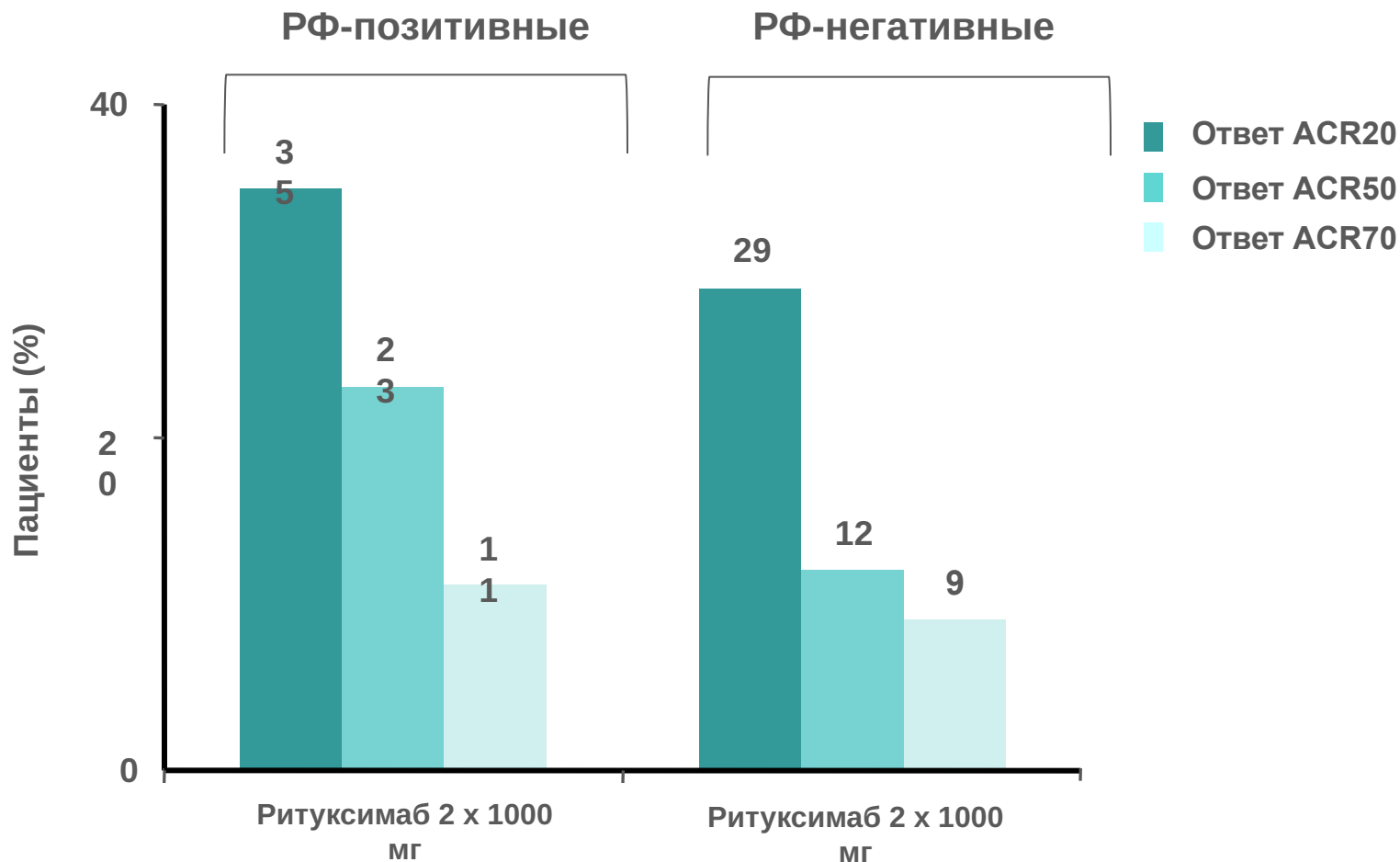
Неопубликованные данные компании «Рош»



# REFLEX: частота ответов на РТ по критериям ACR с коррективкой по плацебо на 24 неделе была выше у РФ-позитивных пациентов

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Частота ответов по критериям ACR с коррективкой по плацебо (n = 234)

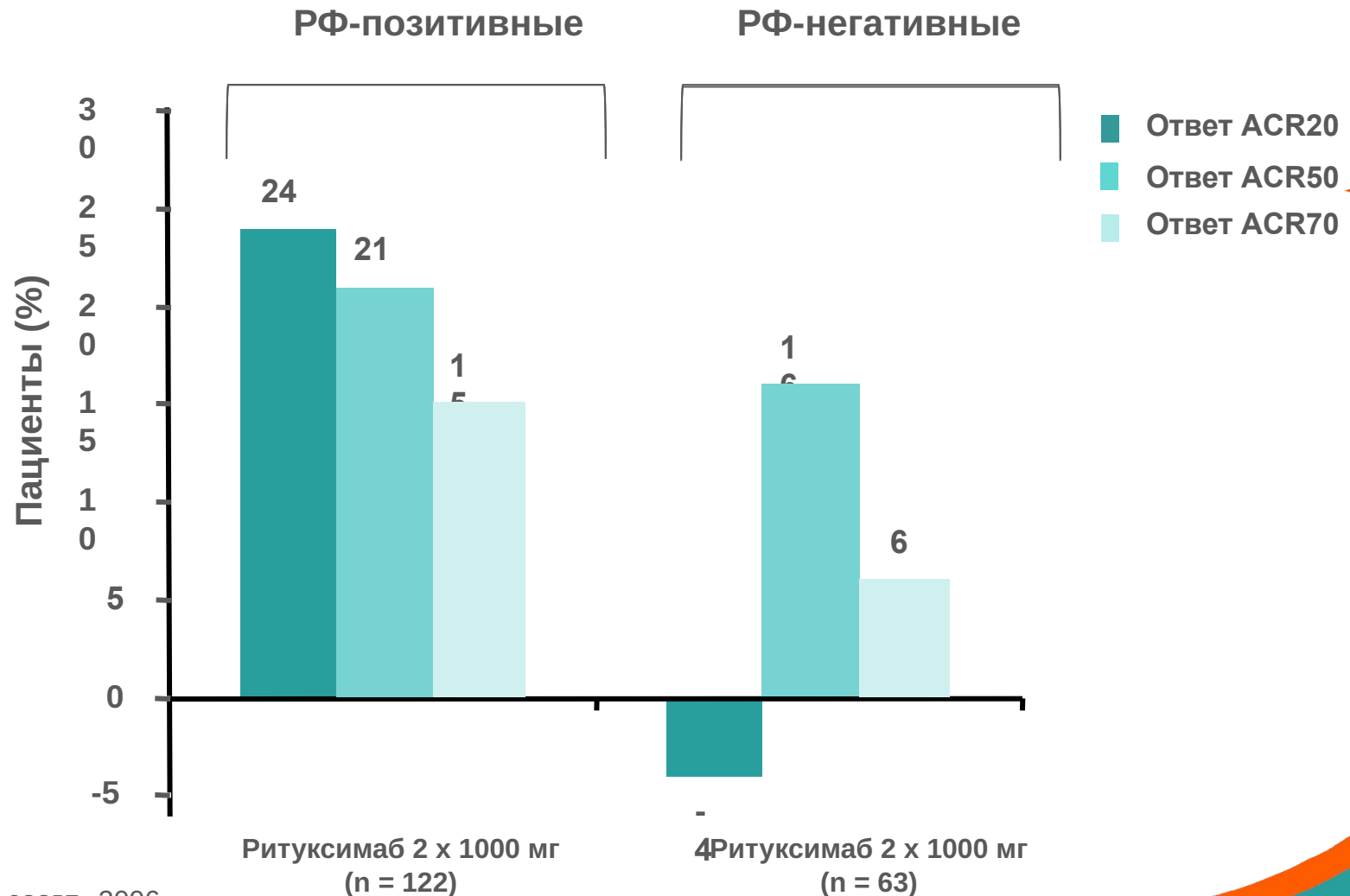
(n = 64)

Cohen и соавт. 2006; Tak и соавт. 2007

# DANCER: частота ответов по критериям ACR с коррективкой по плацебо при лечении РТ на 24 неделе была выше у РФ-позитивных пациентов

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Emery и соавт., 2006

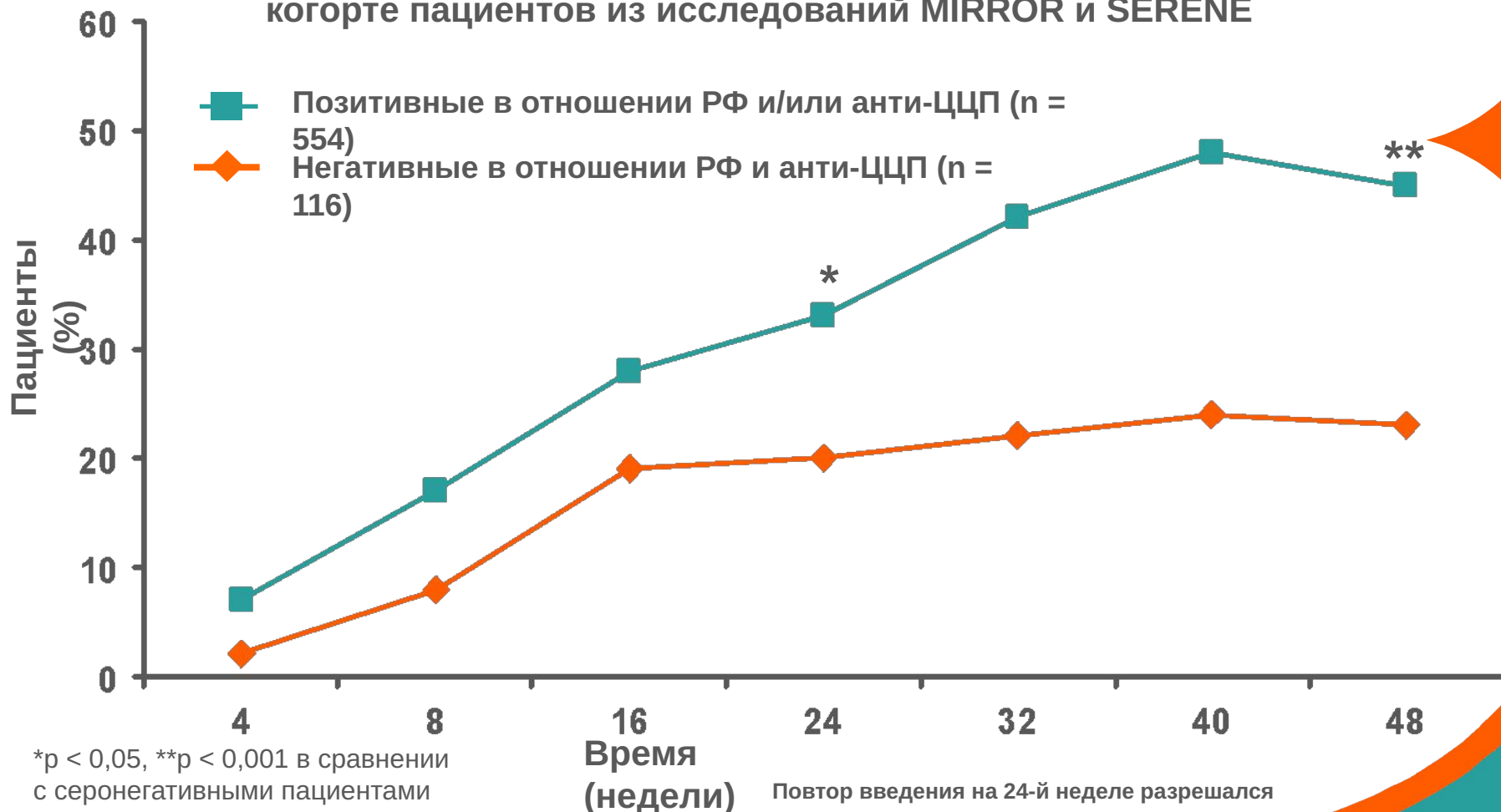


# MIRROR и SERENE: на 24 и 48 неделях значительно большее количество серопозитивных (РФ и/или анти-ЦЦП) пациентов достигли ответа ACR50 в сравнении с серонегативными пациентами

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Частота ответов ACR50 в зависимости от серотипа в объединенной когорте пациентов из исследований MIRROR и SERENE



Isaacs и соавт., 2009

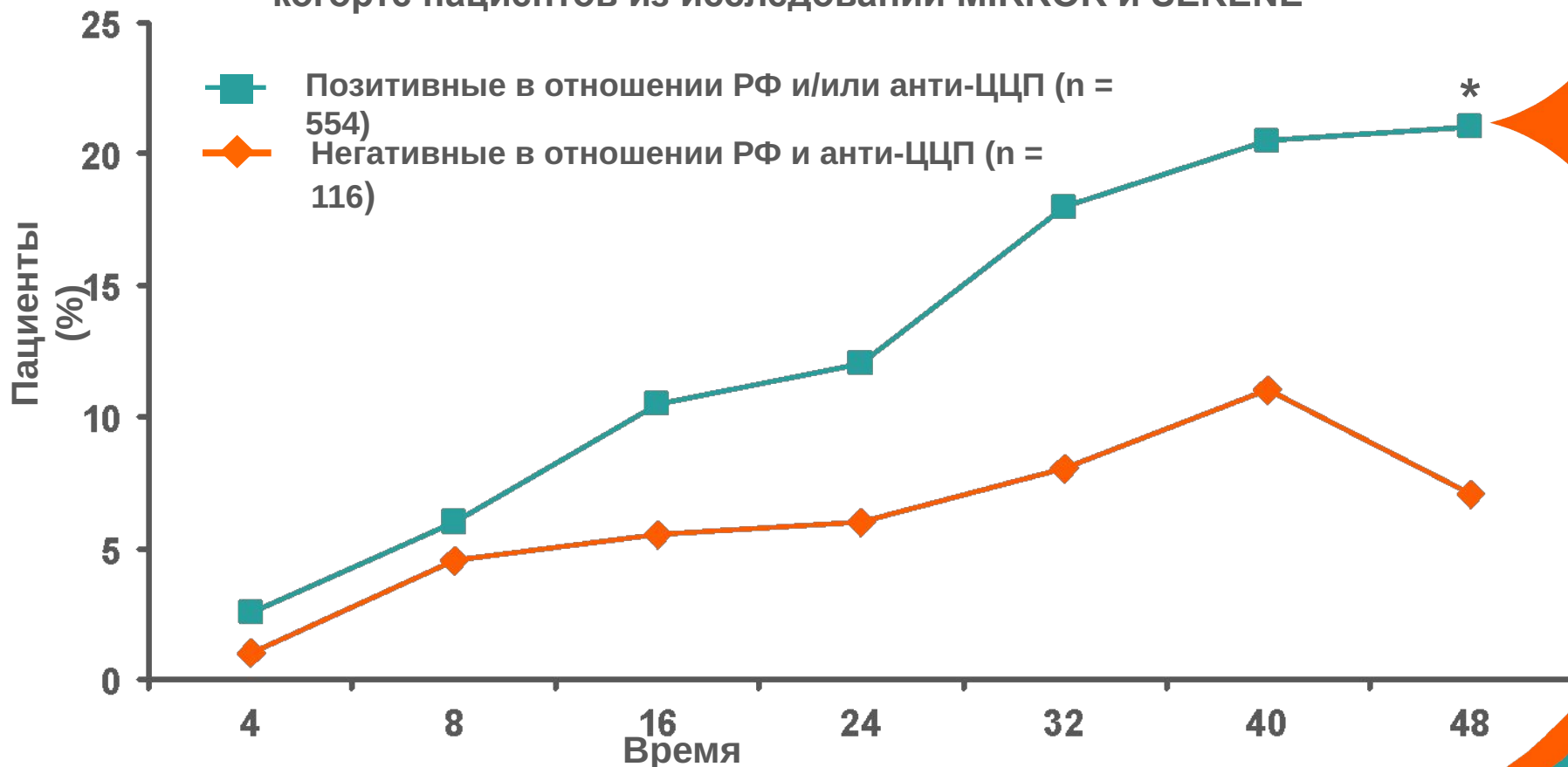


# MIRROR и SERENE: на 48 неделе значительно большее количество серопозитивных (РФ и/или анти-ЦЦП) пациентов достигли ответа ACR70 в сравнении с серонегативными пациентами

**MAVTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Частота ответов ACR70 в зависимости от серотипа в объединенной когорте пациентов из исследований MIRROR и SERENE



\* $p < 0,05$  в сравнении с серонегативными пациентами  
Isaacs и соавт., 2009

Повтор введения на 24-й неделе разрешался в соответствии с индивидуальными критериями исследования



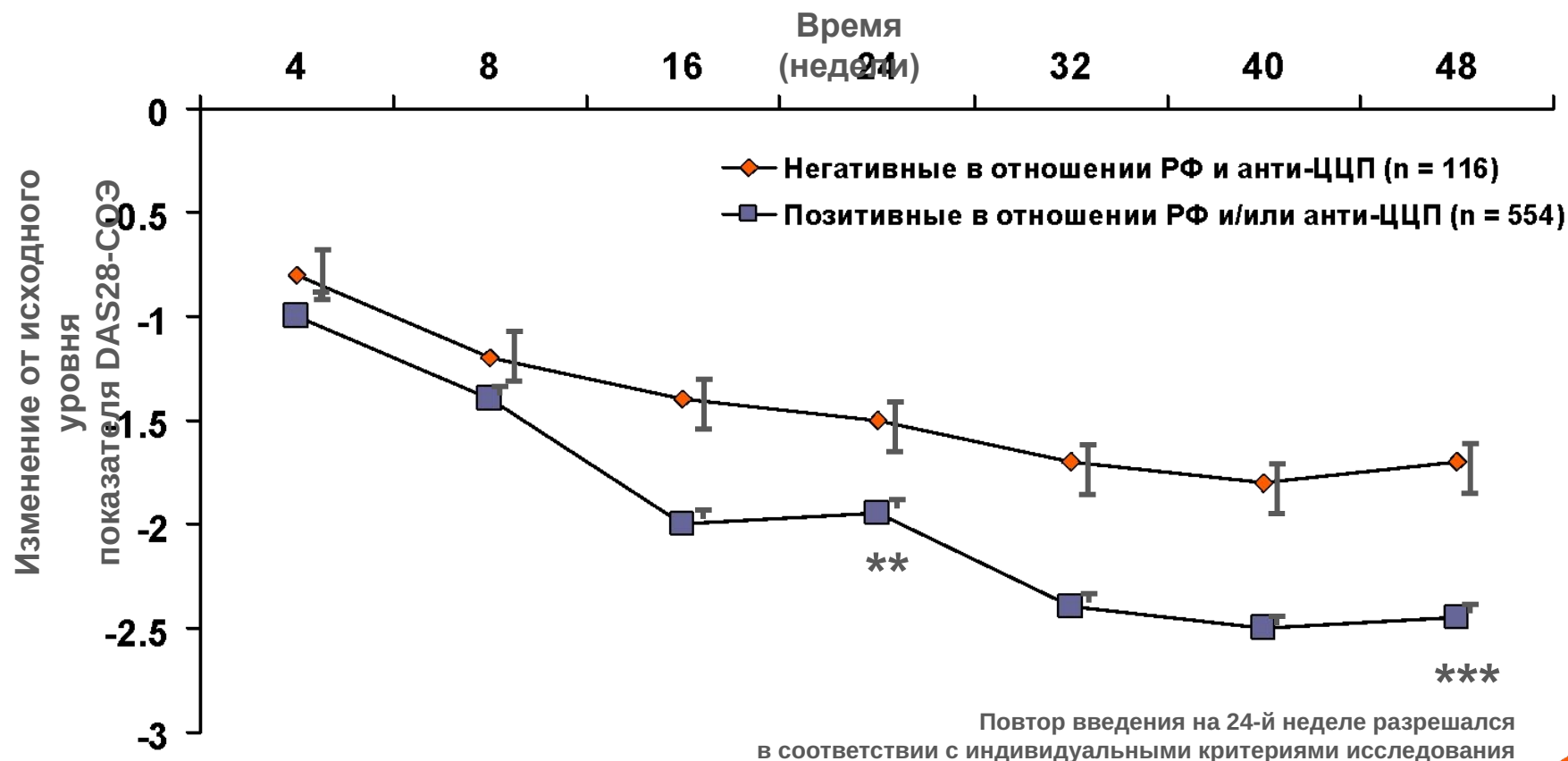


# серопозитивных пациентов наблюдались значительно большие изменения от исходного уровня DAS28-СОЭ в сравнении с серонегативными пациентами

**MAbTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Изменения от исходного уровня показателя DAS28-СОЭ в зависимости от серотипа в объединенной когорте пациентов из исследований MIRROR и SERENE



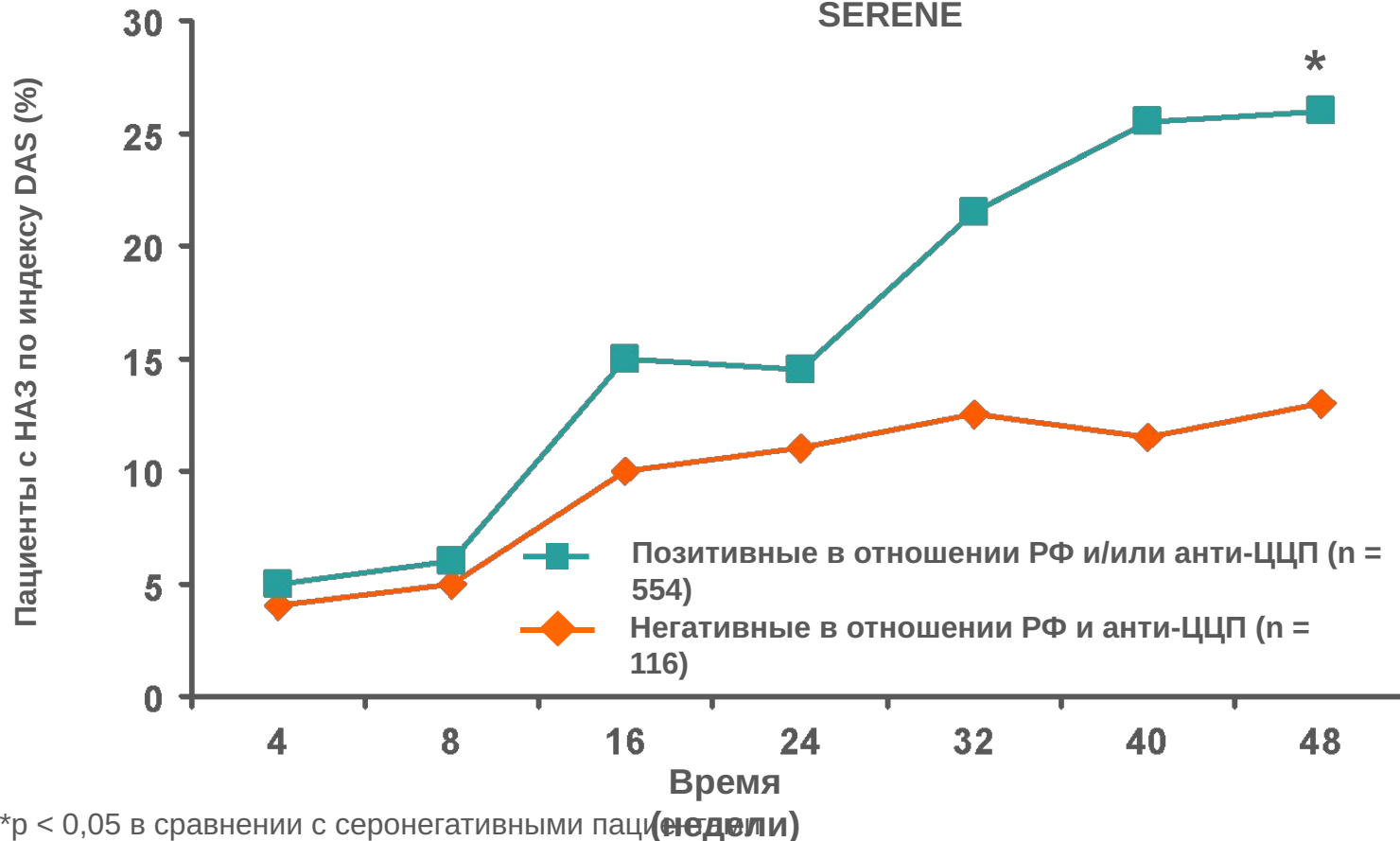
\*\*p < 0,001, \*\*\*p < 0,0001 в сравнении с серонегативными пациентами

Isaacs и соавт., 2009

Roche

# MIRROR и SERENE: на 48 неделе значительно больше серопозитивных пациентов достигли низкой активности заболевания по индексу DAS в сравнении с серонегативными пациентами

Процентная доля пациентов с НАЗ по индексу DAS (DAS28 2,6-3,2) в зависимости от серотипа в объединенной когорте пациентов из исследований MIRROR и SERENE



НАЗ – низкая активность заболевания

Isaacs и соавт., 2009

# MIRROR и SERENE: на 48 неделе большая вероятность достижения клинического ответа наблюдалась у серопозитивных (РФ и/или анти-ЦЦП) пациентов, чем у серонегативных

Объединенная когорта пациентов из исследований MIRROR и SERENE

Категория

48  
неделя

n

Нижняя граница  
доверительного  
интервала

Рас-  
четный  
показа-  
тель

Верхняя  
граница  
доверительного  
интервала

ACR20

\*

504

1,382

2,225

3,582

ACR50

\*\*

504

1,575

2,720

4,628

ACR70

\*

504

1,390

3,296

7,818

HA3

\*

497

1,197

2,290

4,380

Ремиссия

\*

497

0,902

2,334

8,038

0,1 0,2 0,5 1 2 3 4 5 10 20

Отношение  
шансов

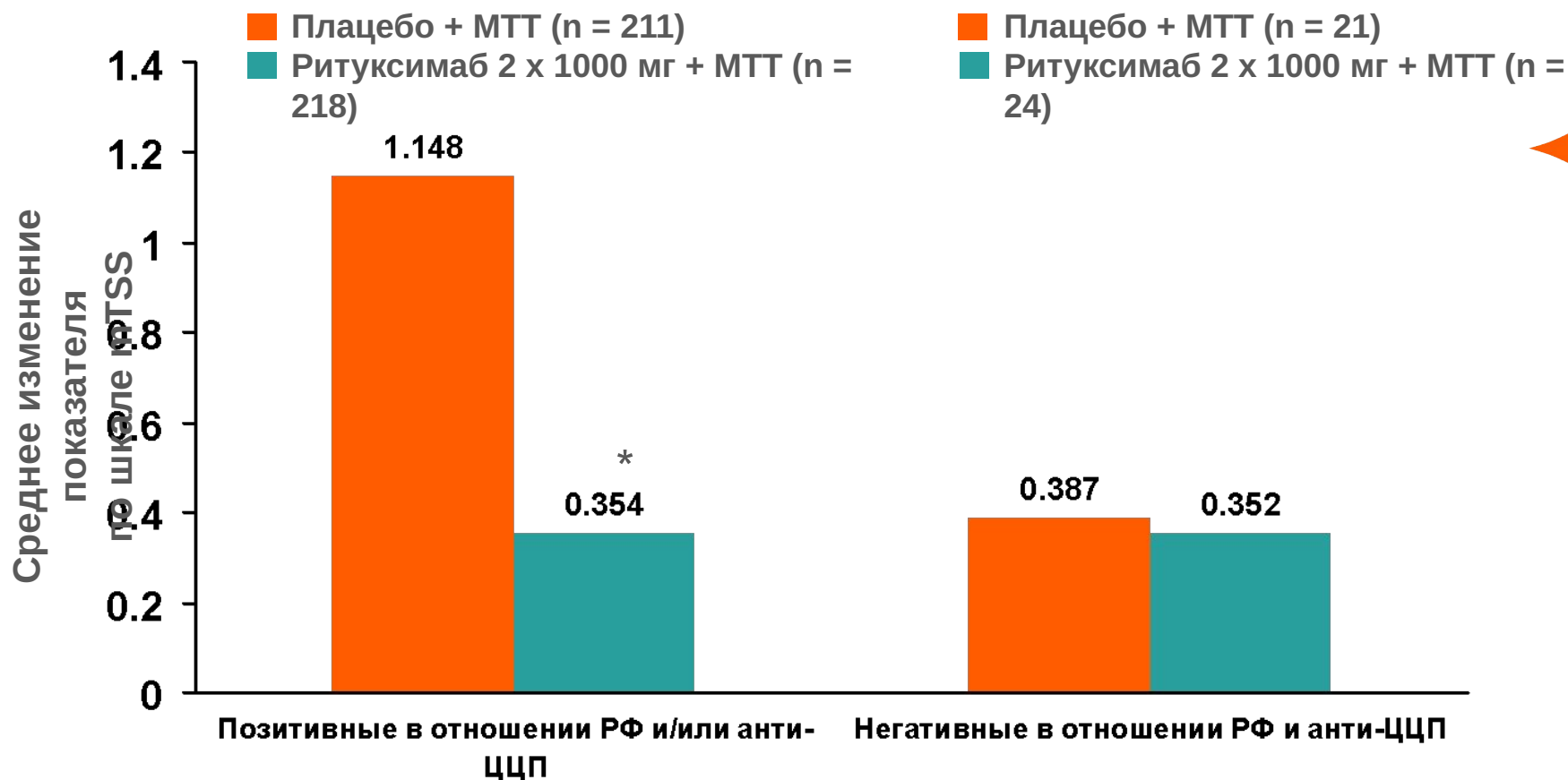
Isaacs и соавт., 2009

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001

# анти-ЦЦП) пациентов, получавших РТ, наблюдалось значительно большее замедление рентгенологического прогрессирования в сравнении с монотерапией МТ

**MABTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



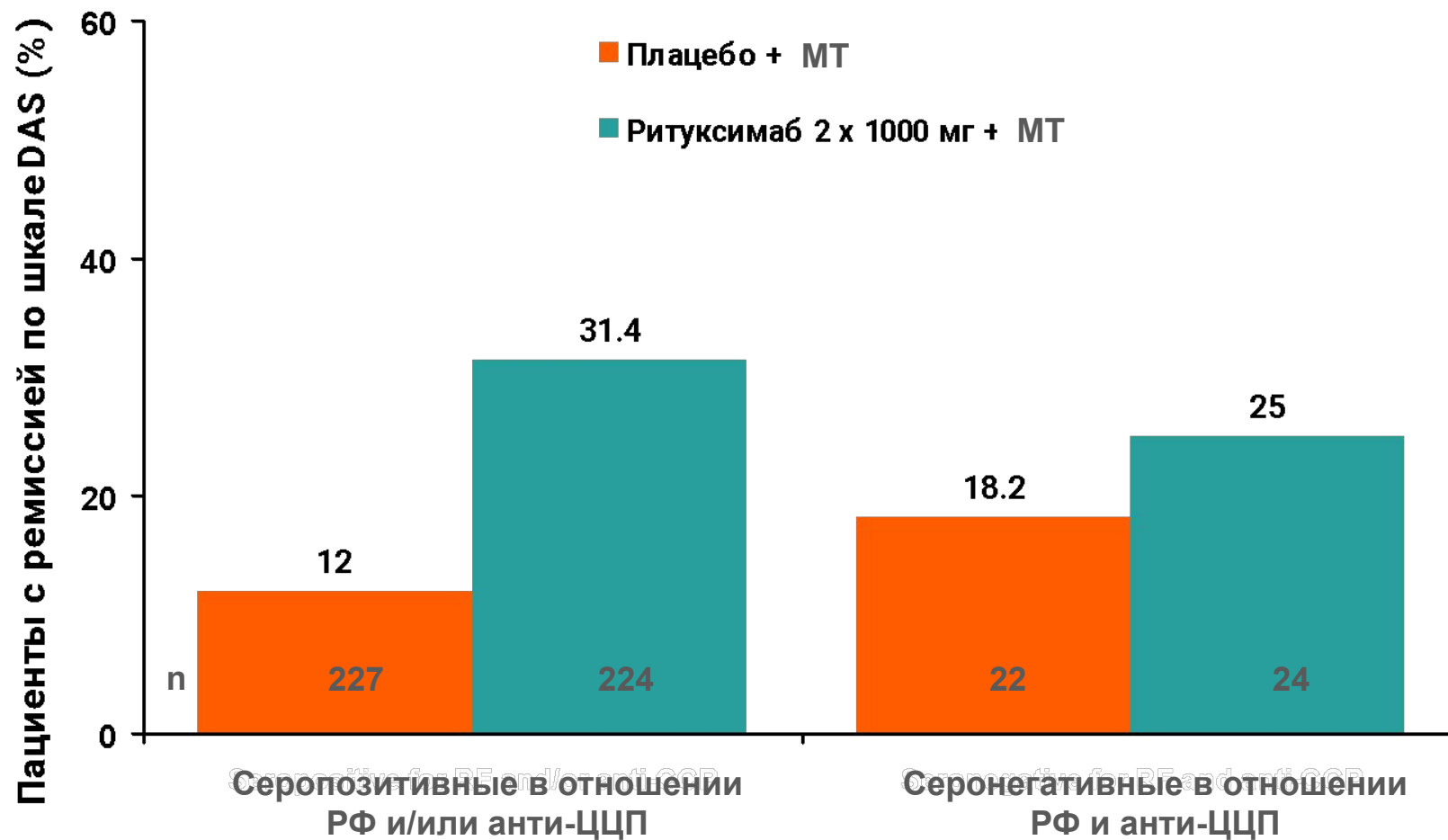
\*p < 0,001 в сравнении с плацебо + МТ

Mariette и соавт., 2009

**IMAGE: на 52 неделе у серопозитивных (РФ и/или анти-ЦЦП) пациентов, получавших РТ, наблюдалась большая частота ремиссий по DAS в сравнении с монотерапией МТ, чем у серонегативных пациентов**

**MAbTHERA®**  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



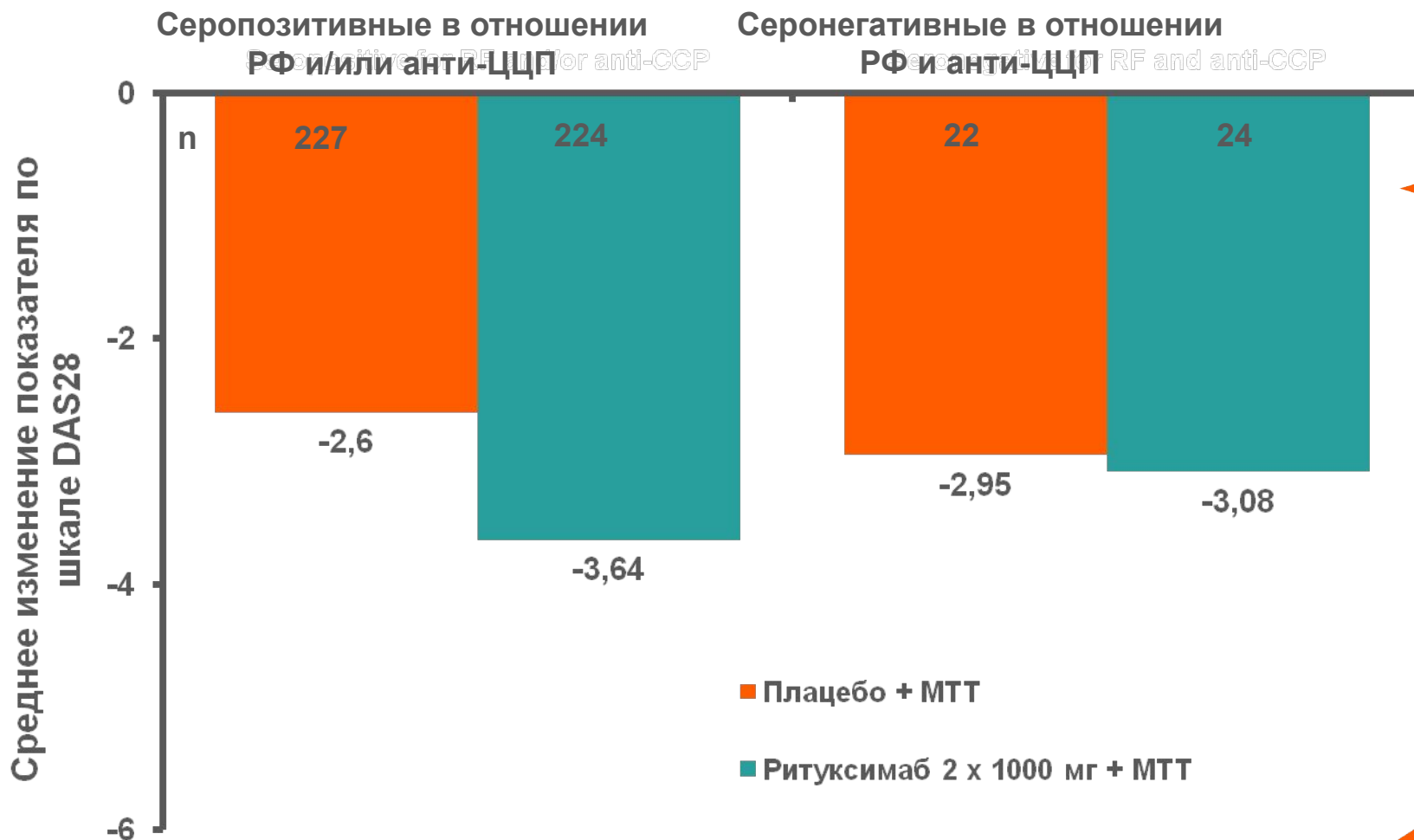
Mariette и соавт., 2009



# IMAGE: на 52-й неделе у серопозитивных (РФ и/или анти-ЦЦП) пациентов, получавших РТ, наблюдалось большее изменение индекса DAS28 в сравнении с монотерапией МТ, чем у серонегативных пациентов

**MAbTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Mariette и соавт., 2009



# Резюме: клинические данные, подтверждающие гипотезу о роли аутоиммунных антител при РА

**MAVThera**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

- Ритуксимаб селективно воздействует на В-клетки и приводит к полному удалению В-клеток из периферической крови
- У пациентов с РА удаление В-клеток с помощью ритуксимаба коррелирует со снижением уровней РФ и анти-ЦЦП
- Пациенты, серопозитивные с отношении РФ и/или анти-ЦЦП, с большей вероятностью отвечают и при наличии ответа показывают лучший ответ на лечение ритуксимабом, направленное на В-клетки, чем серонегативные пациенты
  - Это продемонстрировано для пациентов с ранними и развившимися формами РА

# организм заменяет удаленные аутореактивные В-клетки В-клетками наивных популяций

**MAVThera**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

*B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.*

- Исследования у пациентов с РА показывают, что после удаления аутореактивных В-клеток с помощью ритуксимаба наблюдается новое наполнение периферического кровотока В-клетками
- В процессе этой рекапитуляции вновь образованные незрелые В-клетки дифференцируются в доминантные, промежуточные и наивные В-клетки



## Общее резюме

- В-клетки играют основную роль в патофизиологии РА
  - Продуцируют аутоиммунные антитела
  - Выделяют провоспалительные цитокины
  - Активируют Т-клетки
- В-клетки продуцируют аутоиммунные антитела (РФ и анти-ЦЦП), которые имеются у многих пациентов с РА и связаны с быстрым прогрессированием заболевания РА
- Ритуксимаб эффективно удаляет CD20+ В-клетки и, в свою очередь, воздействует на источник этих аутоиммунных антител
- Пациенты, серопозитивные в отношении РФ и/или анти-ЦЦП, с большей вероятностью отвечают и при наличии ответа показывают лучший ответ на лечение ритуксимабом в сравнении с серонегативными пациентами
- Наличие аутоиммунных антител (продуцируемых В-клетками) может указывать на подгруппу пациентов с РА, имеющих большую вовлеченность в процесс В-клеток