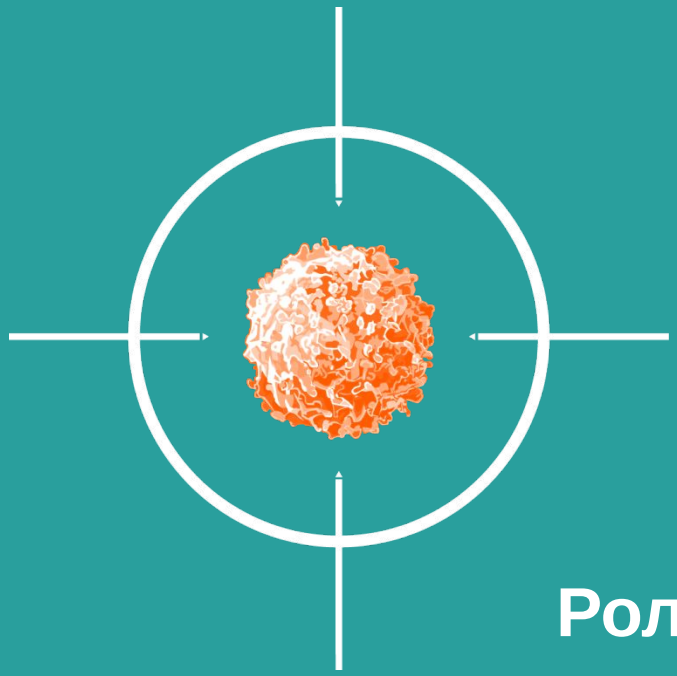


Роль В-клеток и аутоиммунных антител при ревматоидном артрите

Roche

MabThera®
RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

MabThera®
RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Содержание

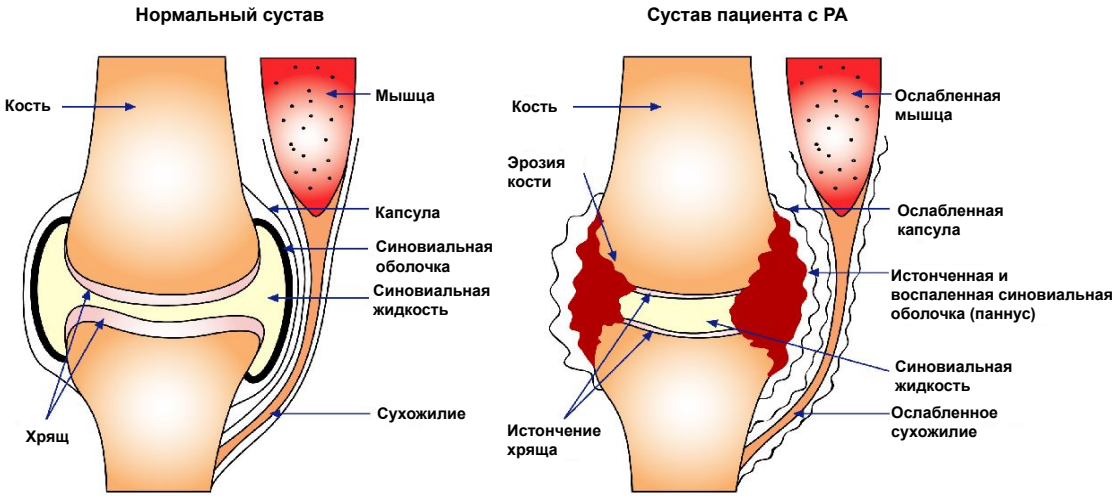
- Ревматоидный артрит (РА)
- Предпосылки: нормальное функционирование иммунной системы
- Роль В-клеток в иммунном ответе
- Аутоиммунные В-клетки и аутоиммунные антитела при РА
- Роль аутоиммунных антител при РА: доклинические данные
- Ритуксимаб при РА избирательно воздействует на В-клетки
- Ответ на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

Roche

Ревматоидный артрит

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- 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



Roche

Предпосылки: нормальное функционирование иммунной системы

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- 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

Roitt и соавт., 2001

Roche

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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

Roitt и соавт., 2001

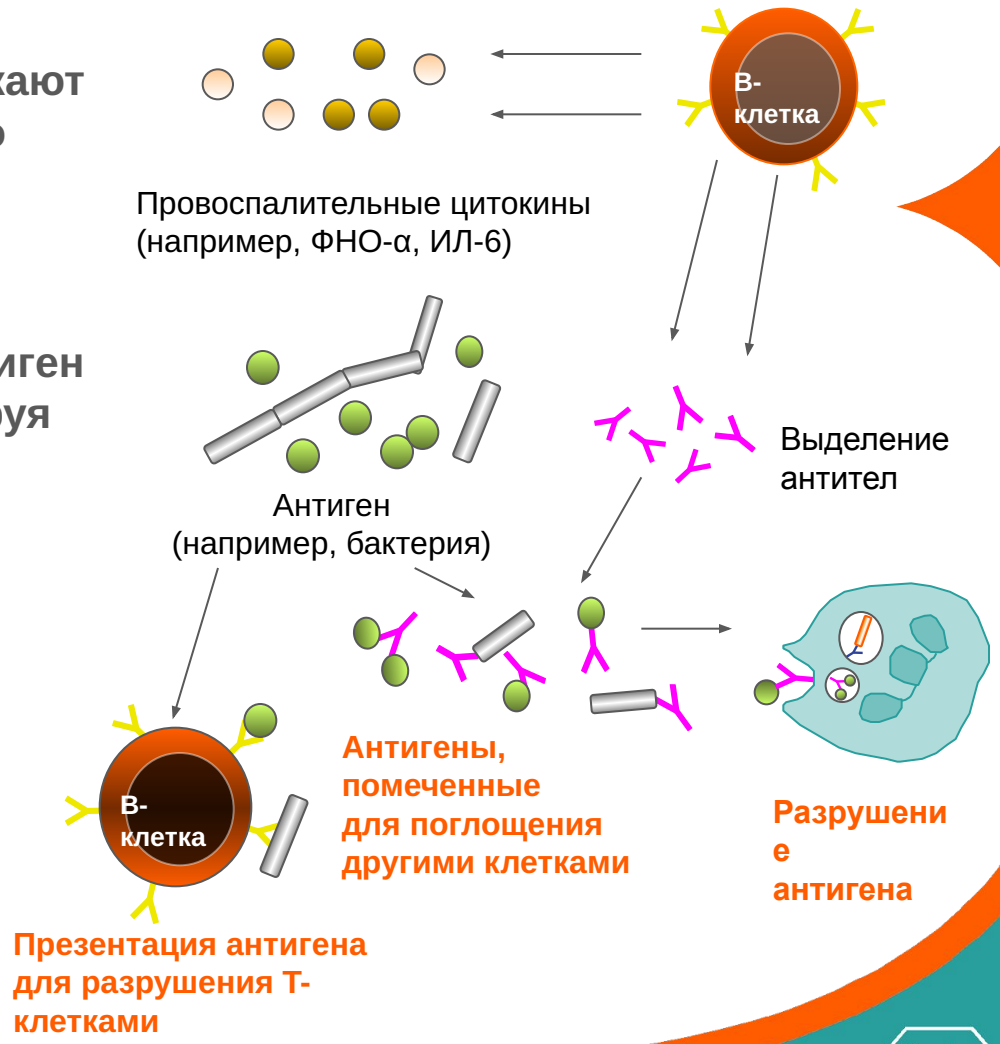
Roche

MabThera® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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**

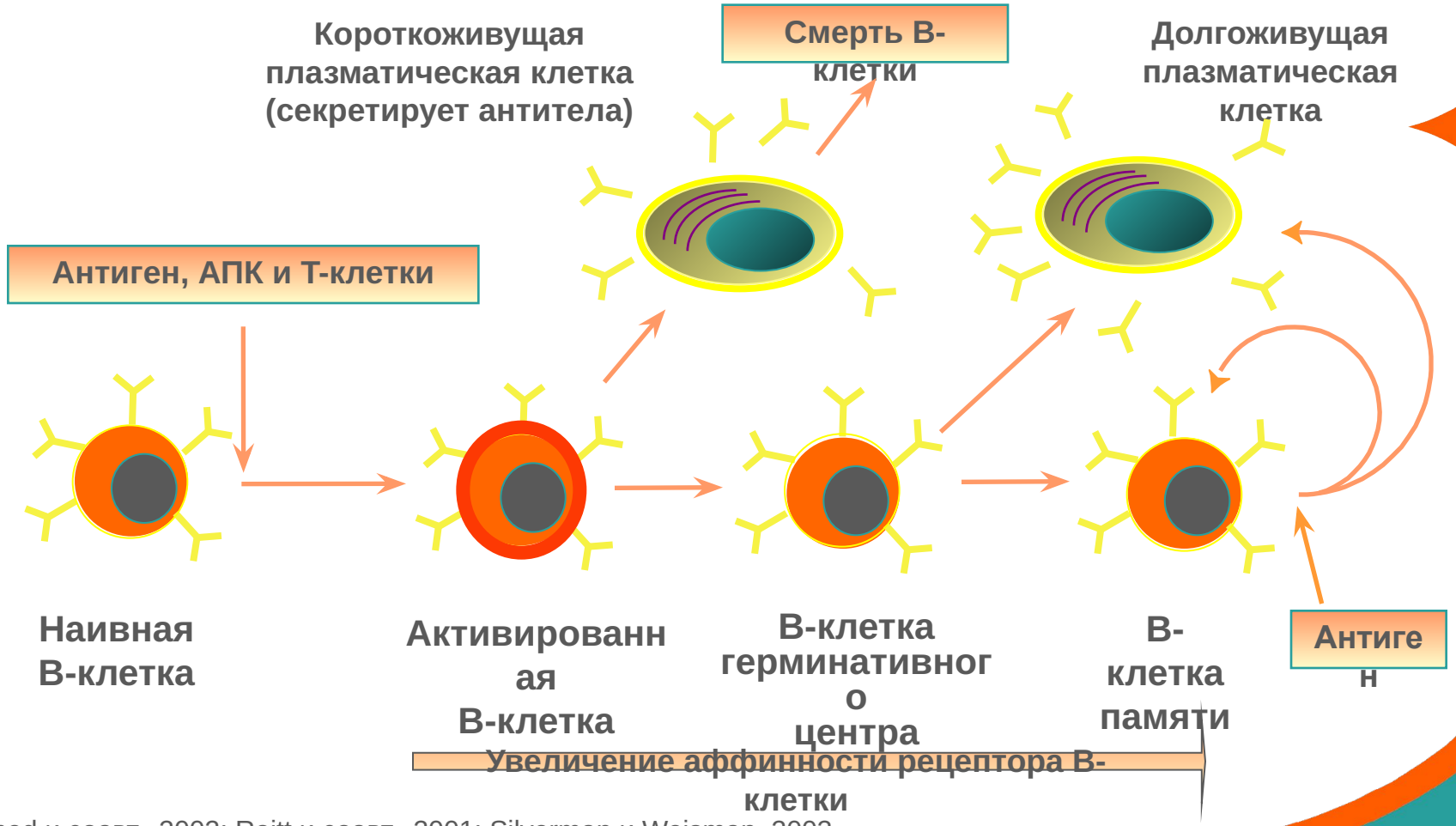


Roitt и соавт., 2001; Silverman и Weisman, 2003

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



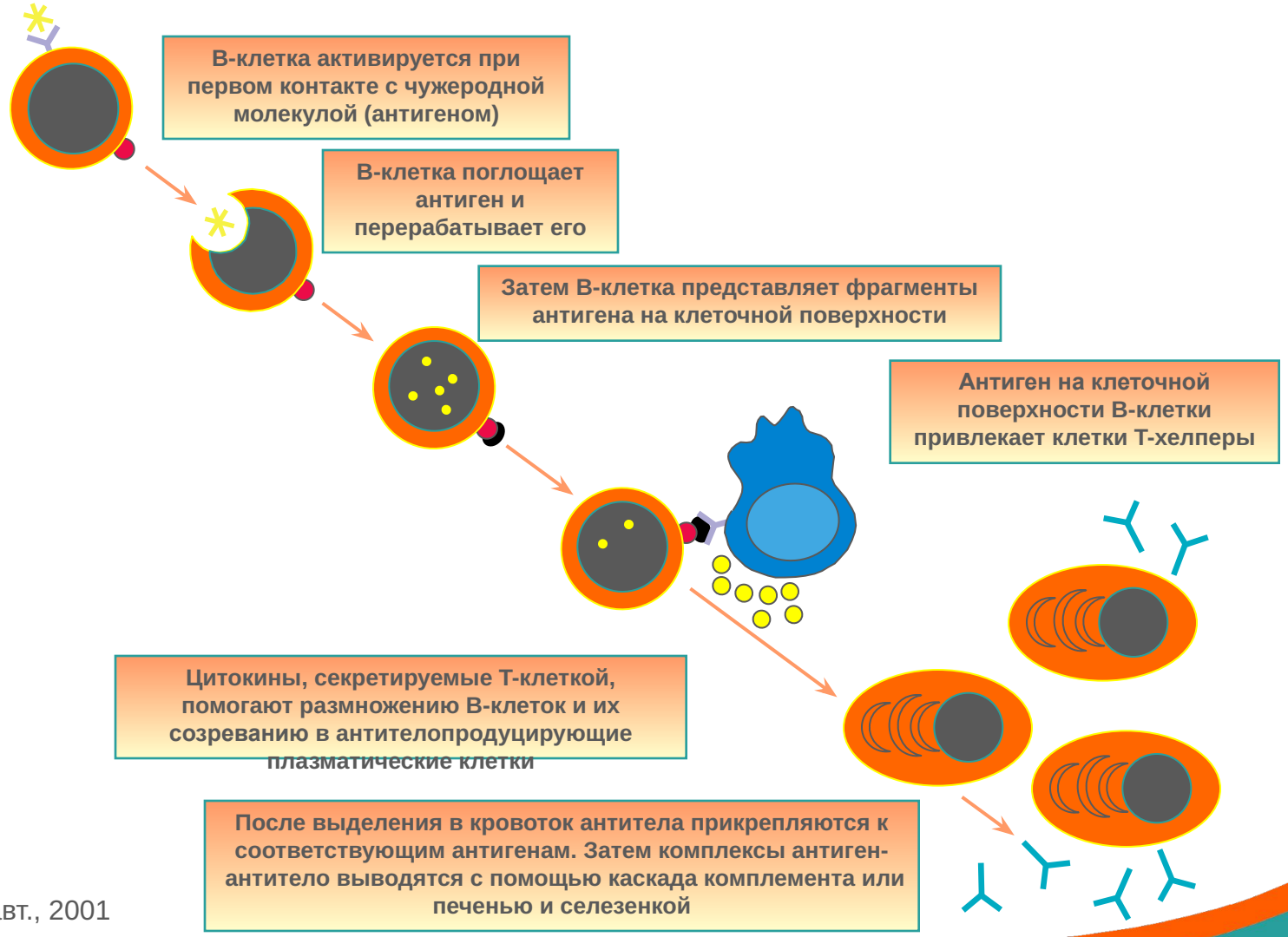
Ahmed и соавт., 2002; Roitt и соавт., 2001; Silverman и Weisman, 2003

Roche

В-клетки обнаруживают чужеродный антиген и выделяют антитела

MabThera® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



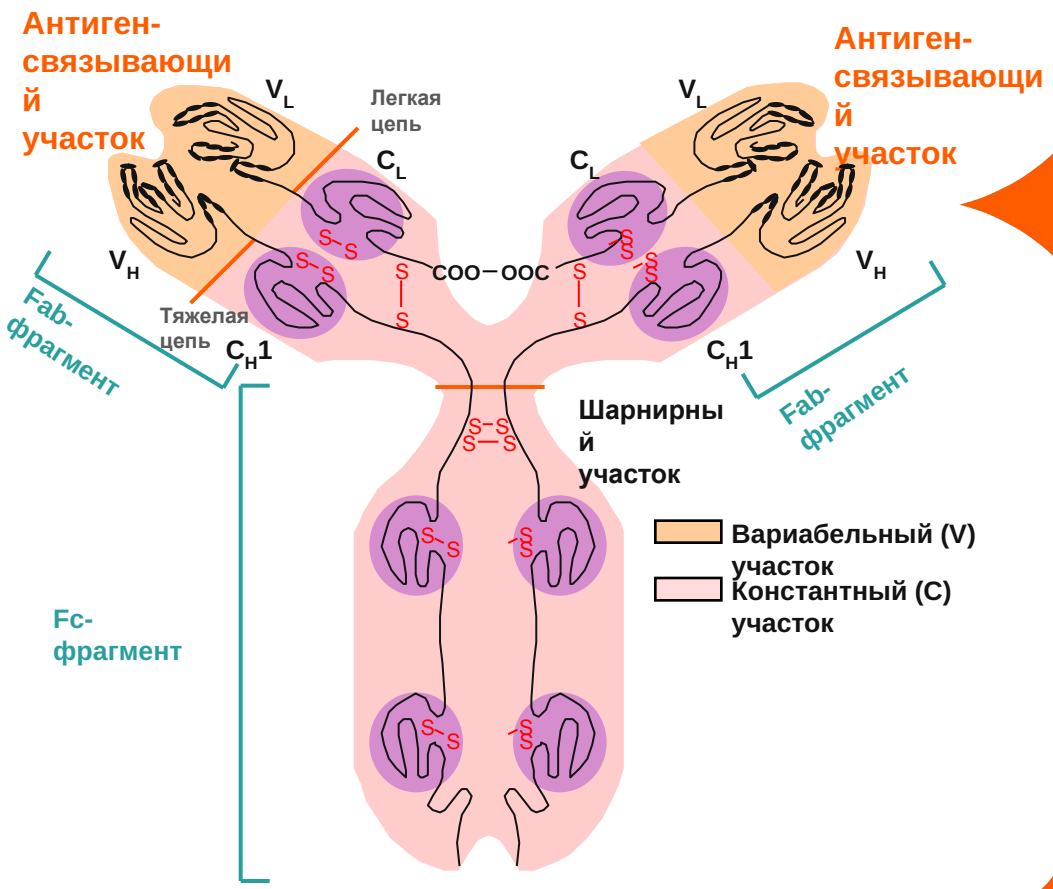
Roitt и соавт., 2001

Roche

В-клетки продуцируют антитела, которые помечают молекулы для уничтожения

MabThera® 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)



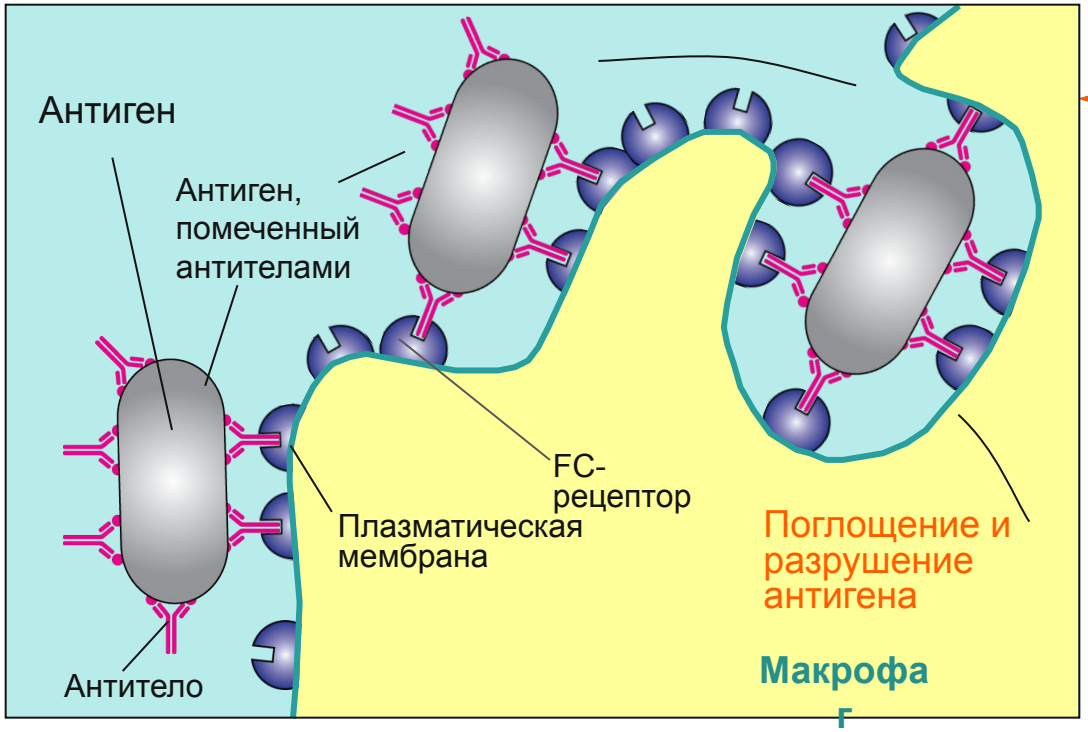
Строение антитела

Roitt и соавт., 2001

Связывание антител с антигеном приводит к поглощению и разрушению чужеродных молекул

MABTHERA® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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



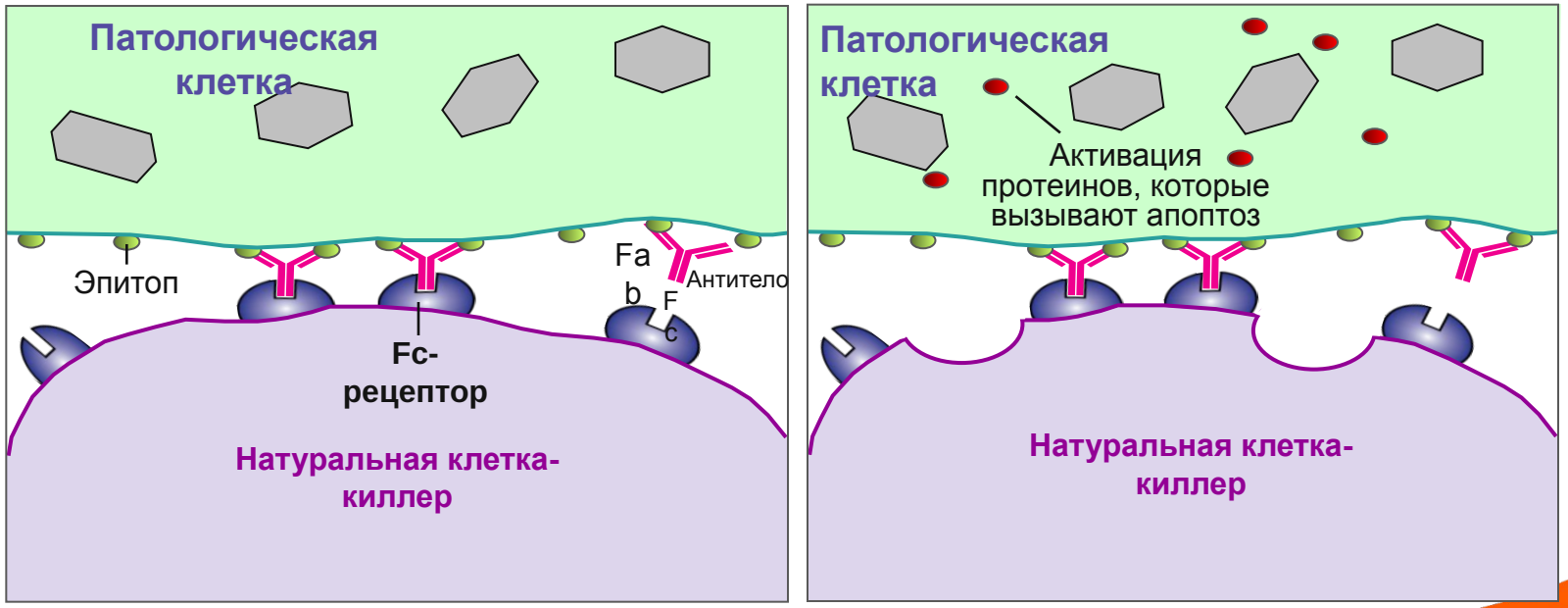
Roitt и соавт., 2001

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- 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



Roitt и соавт., 2001

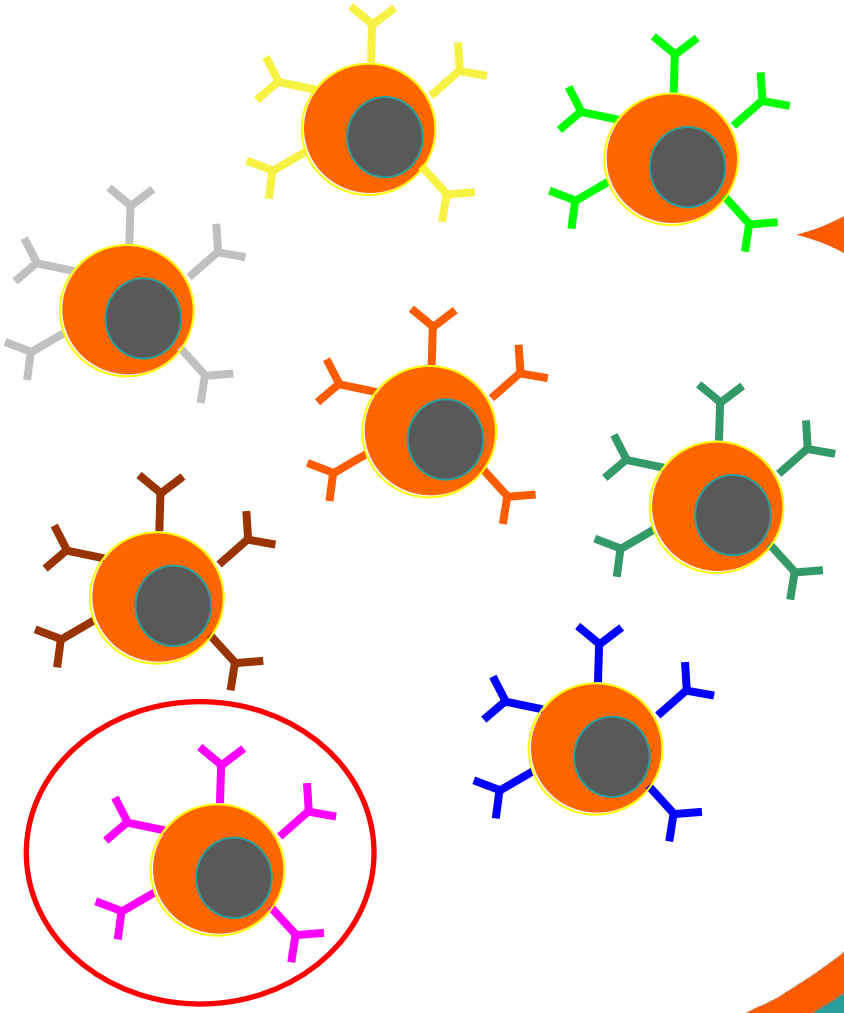
Roche

В-клетки могут продуцировать аутоиммунные антитела

MabThera® 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

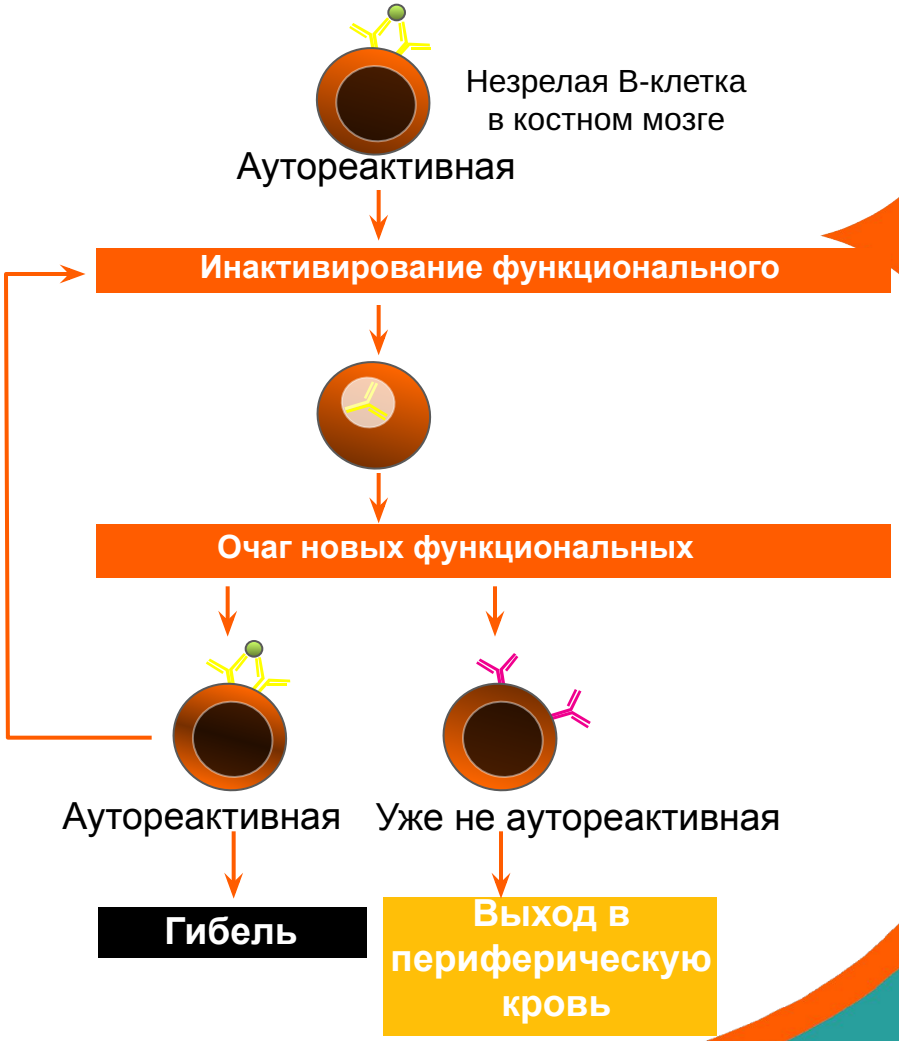


Roche

Продуцирование антител тщательно контролируется, чтобы избежать продуцирования потенциально разрушительных аутоиммунных антител

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- 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



Parham, 2005

Roche

Аутоиммунные антитела в норме распознаются и ликвидируются путем апоптоза

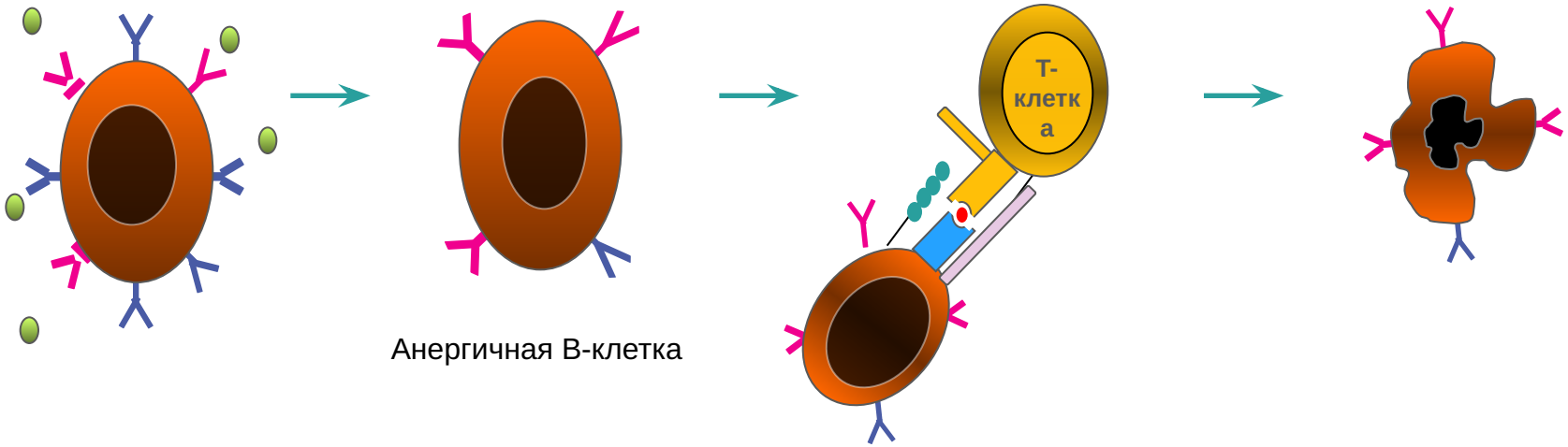
MabThera® RITUXIMAB
B-CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Аутореактивная В-клетка впервые сталкивается с аутоантигеном

Аутореактивная В-клетка становится анергичной

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

Клеточные сигналы запускают апоптоз, разрушающий аутореактивную В-клетку



Parham, 2005

Roche

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

MabThera® 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

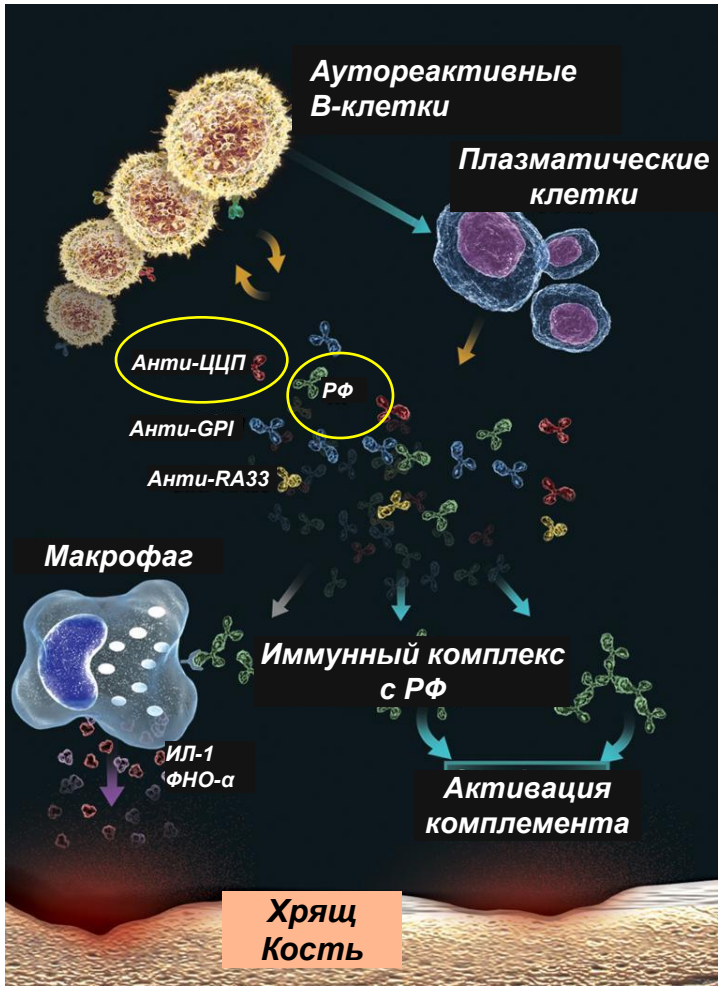
Silvermann и Carson, 2003

Roche

Аутореактивные В-клетки и аутоиммунные антитела при РА

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- 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)



Abrahams и соавт., 2000; Silverman и Carson, 2003; Sutton и соавт., 2000

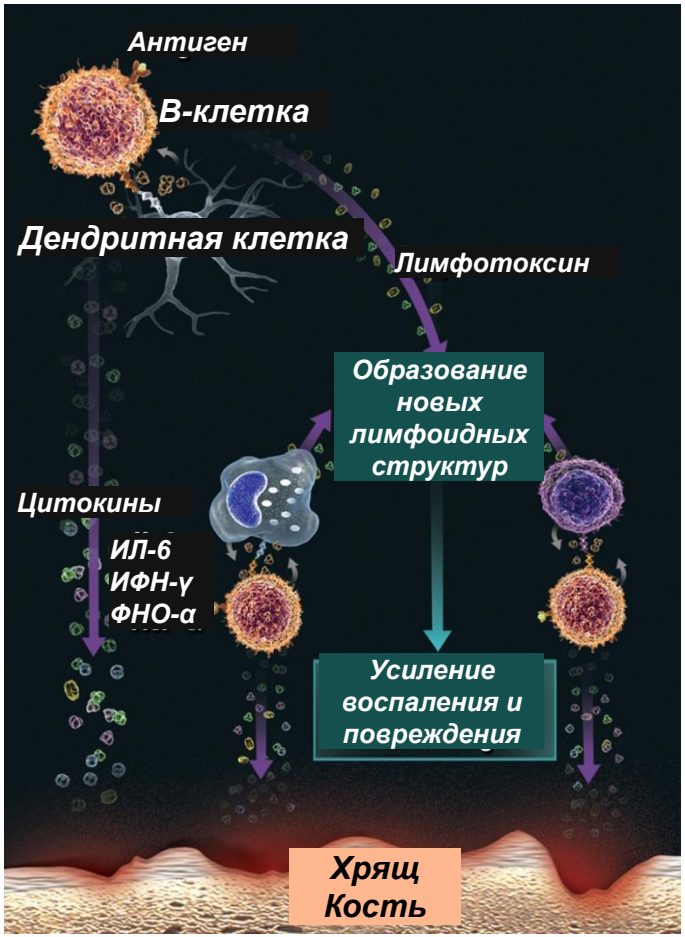
Roche

В-клетки также являются непосредственным источником провоспалительных цитокинов

MabThera® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

- Активированные В-клетки продуцируют цитокины (например, ФНО-α, ИЛ-6, лимфотоксин-α), 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

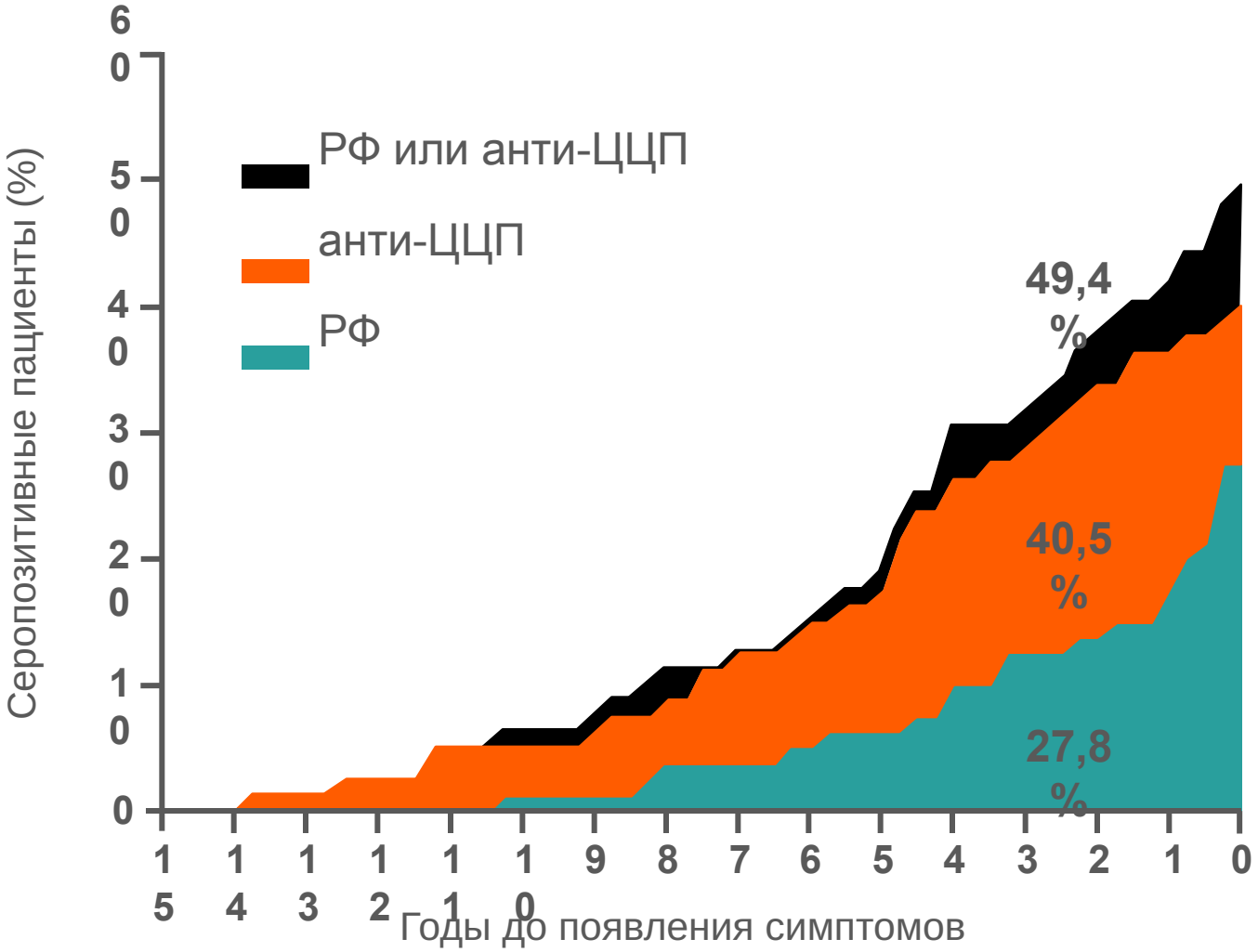


Duddy и соавт., 2004; Lund и соавт., 2005

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Nielen и соавт., 2004

Roche

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

MabThera® 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

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Статус РФ/анти-ЦЦП		
-/-	+/- или -/+	+/+
47	69	78
24	44	58
19	37	49
22	42	54
9	20	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

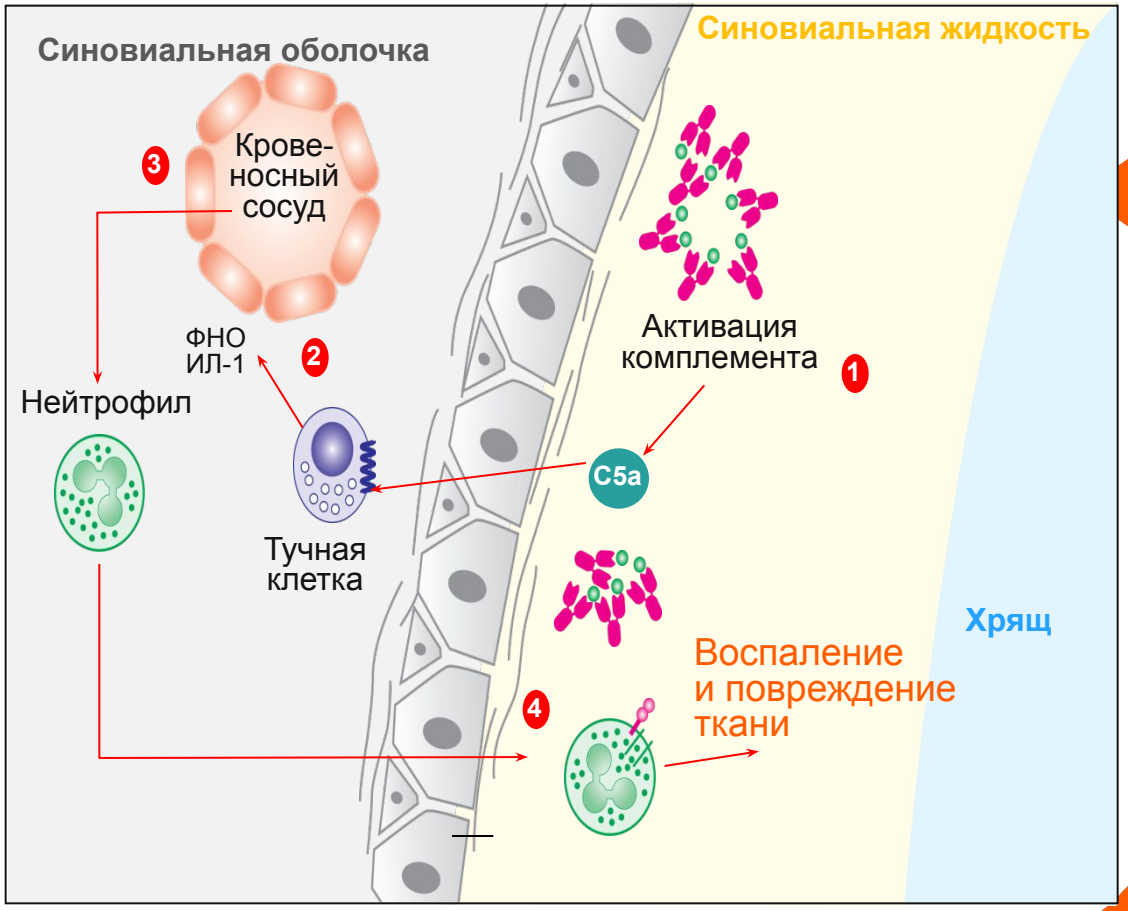
Из Visser и соавт., 2009, с изменениями

Roche

Потенциальный патогенетический механизм действия аутоиммунных антител при РА

MabThera® 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



Roche

Доклинические признаки: роль аутоиммунных антител при РА

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

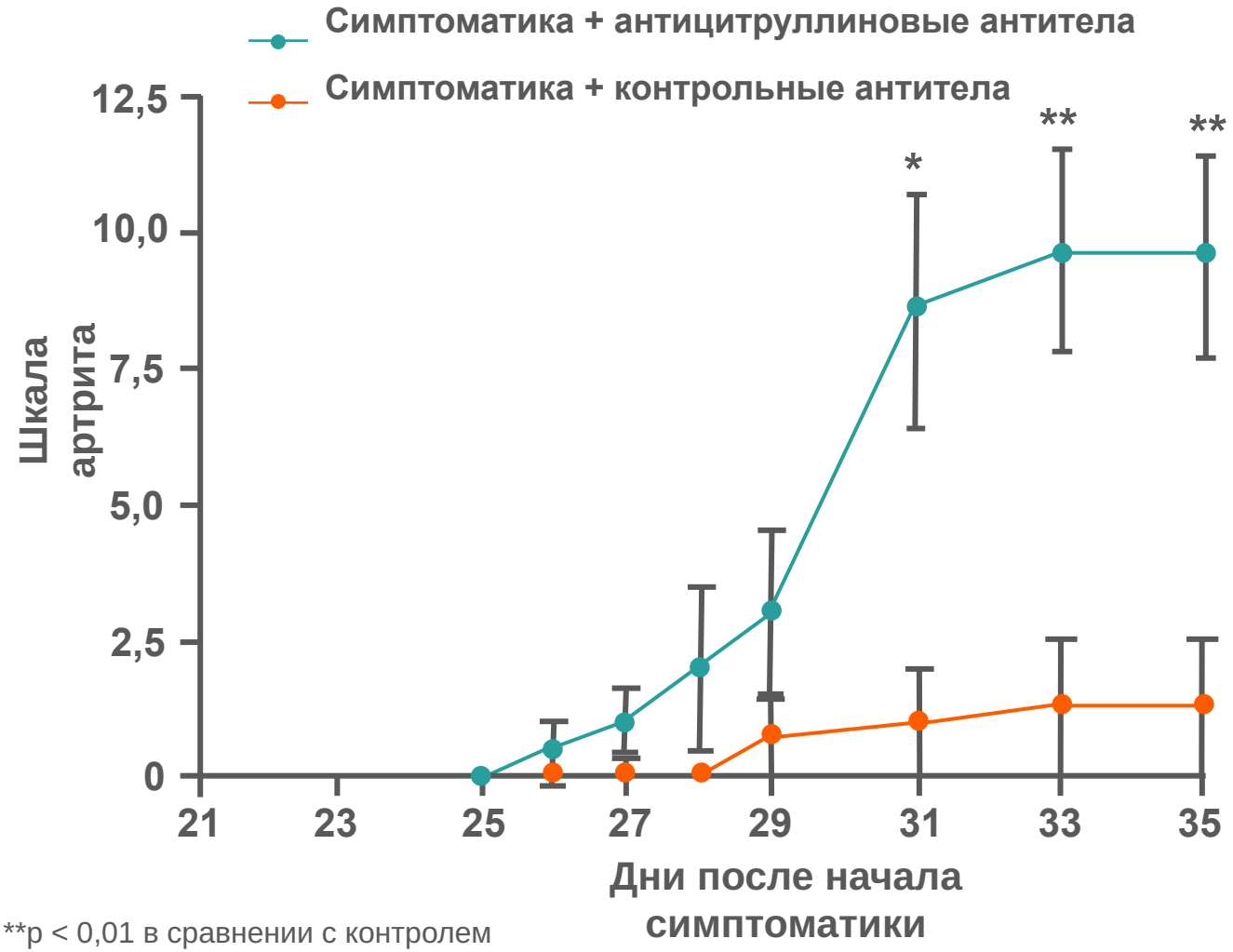
- Предварительные данные доклинических моделей говорят о прямой роли аутоиммунных антител в патогенезе РА
  - Внутривенное введение аутоантител вызывает воспалительный артрит у мышей
  - Богатая аутоантителами плазма или сыворотка, полученная от пациентов с активным РА, может вызывать у мышей воспаление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

Kuhn и соавт., 2006; Petkova и соавт., 2006

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



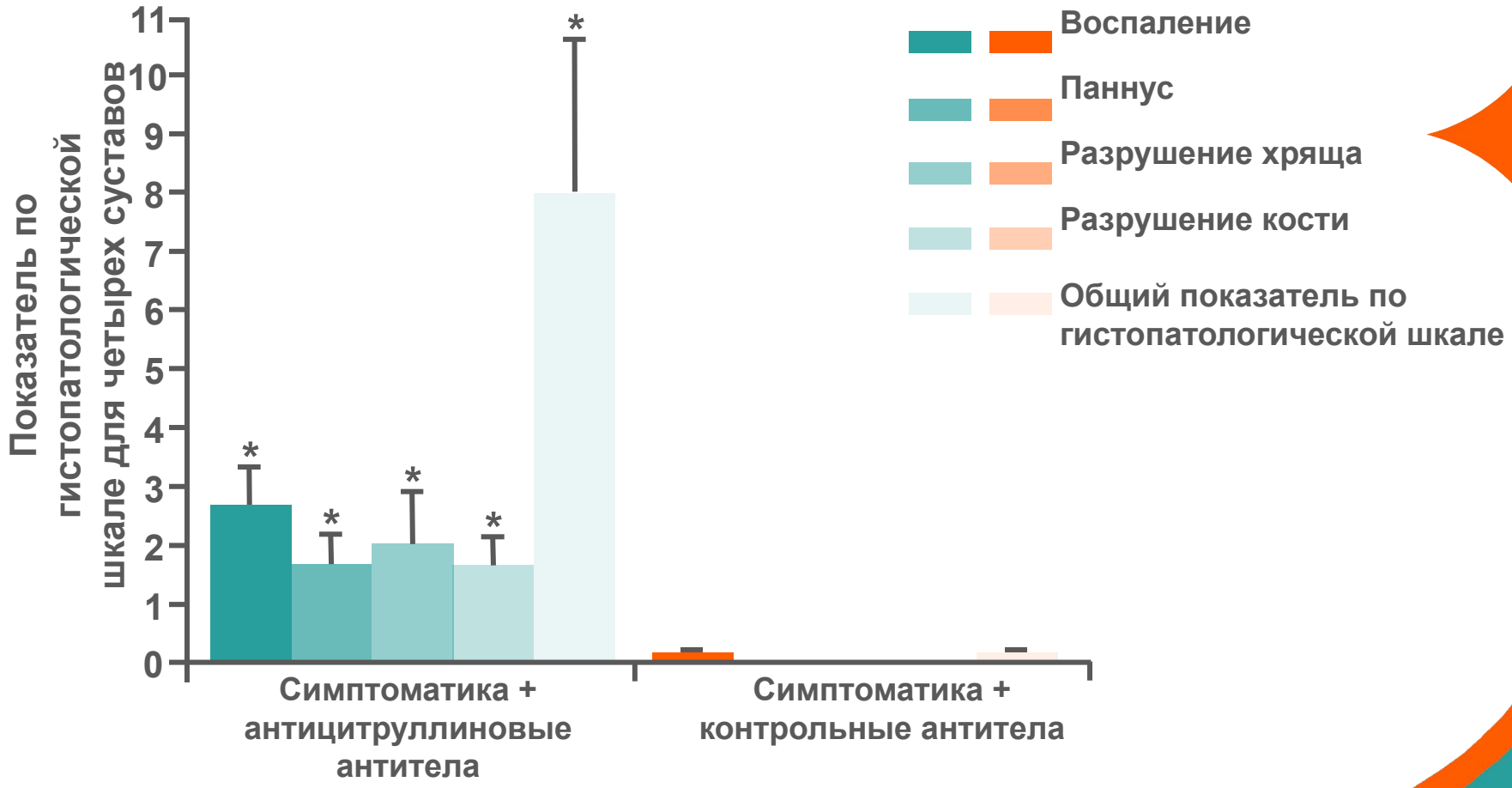
*p < 0,05; **p < 0,01 в сравнении с контролем

Kuhn и соавт., 2006

Roche

Внутривенное введение аутоиммунных антител мышам: увеличение показателя по гистопатологической шкале

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



*p < 0,05 в сравнении с контролем

Kuhn и соавт., 2006

Roche

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

MabThera® 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

Roche

Обобщенные доказательства роли аутореактивных В-клеток при РА

MabThera® 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

Roche

MabThera®
RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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?

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

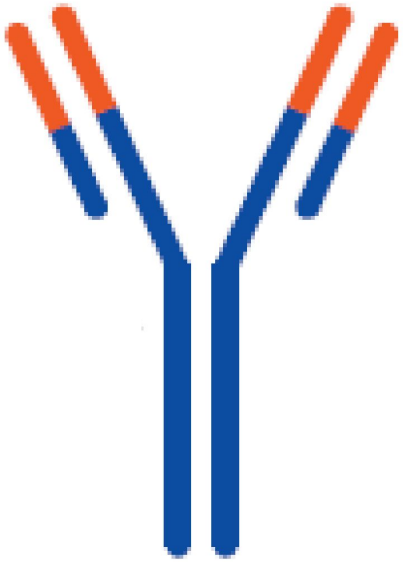
- Ритуксимаб (Мабтера®) – это генно-инженерный биологический препарат, который селективно действует и уменьшает количество В-клеток, вовлеченных в патогенез РА
- Ритуксимаб эффективно уменьшает количество В-клеток, на клеточной поверхности которых представлен антиген CD20
  - CD20 экспрессируется во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

Roche

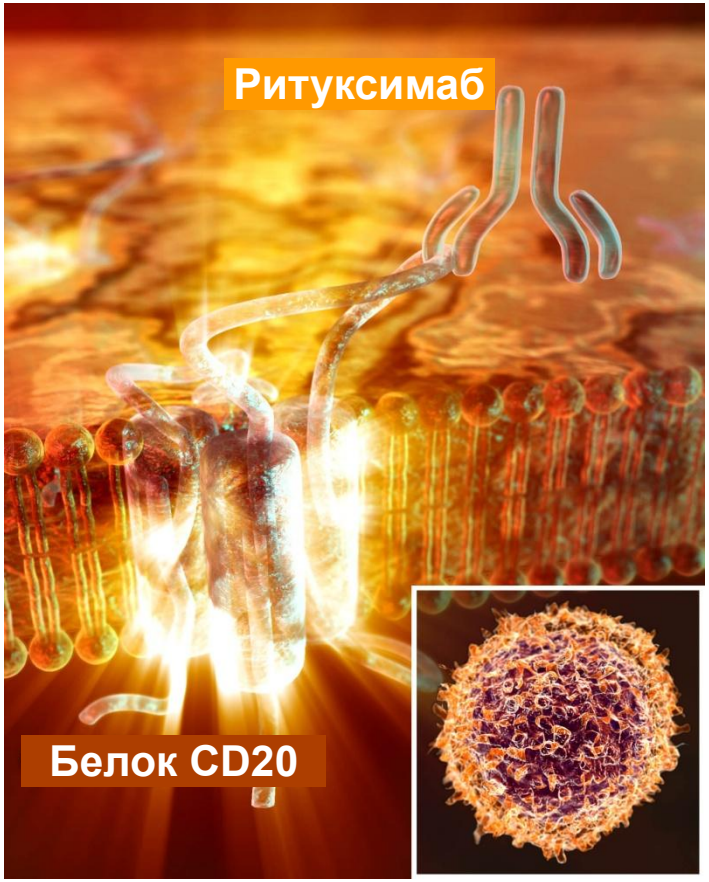
Ритуксимаб селективно воздействует на CD20-положительные В-клетки

MabThera® 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



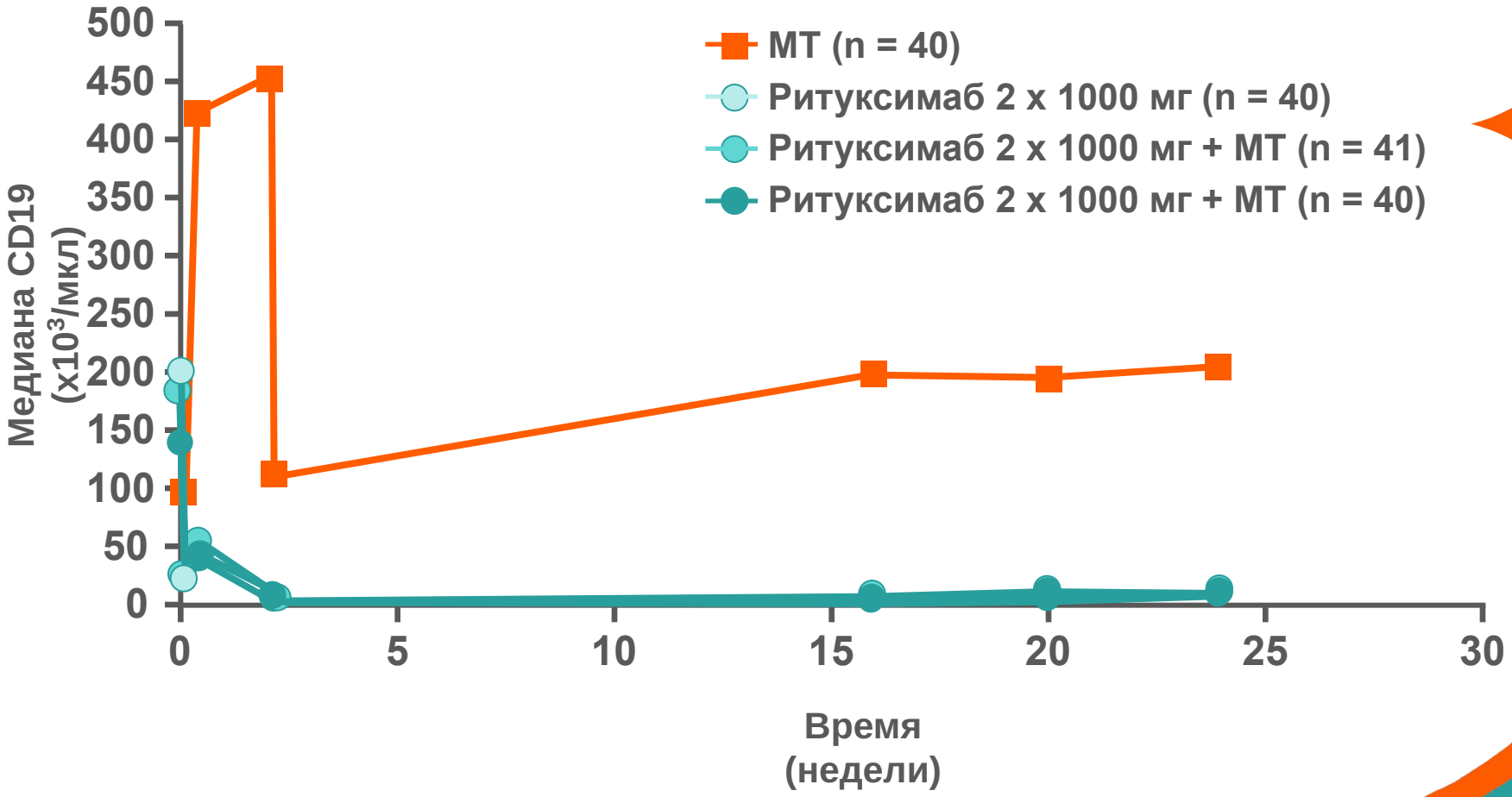
Rybak и соавт., 1992; Shaw и соавт., 2003; Silverman и Weisman, 2003

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

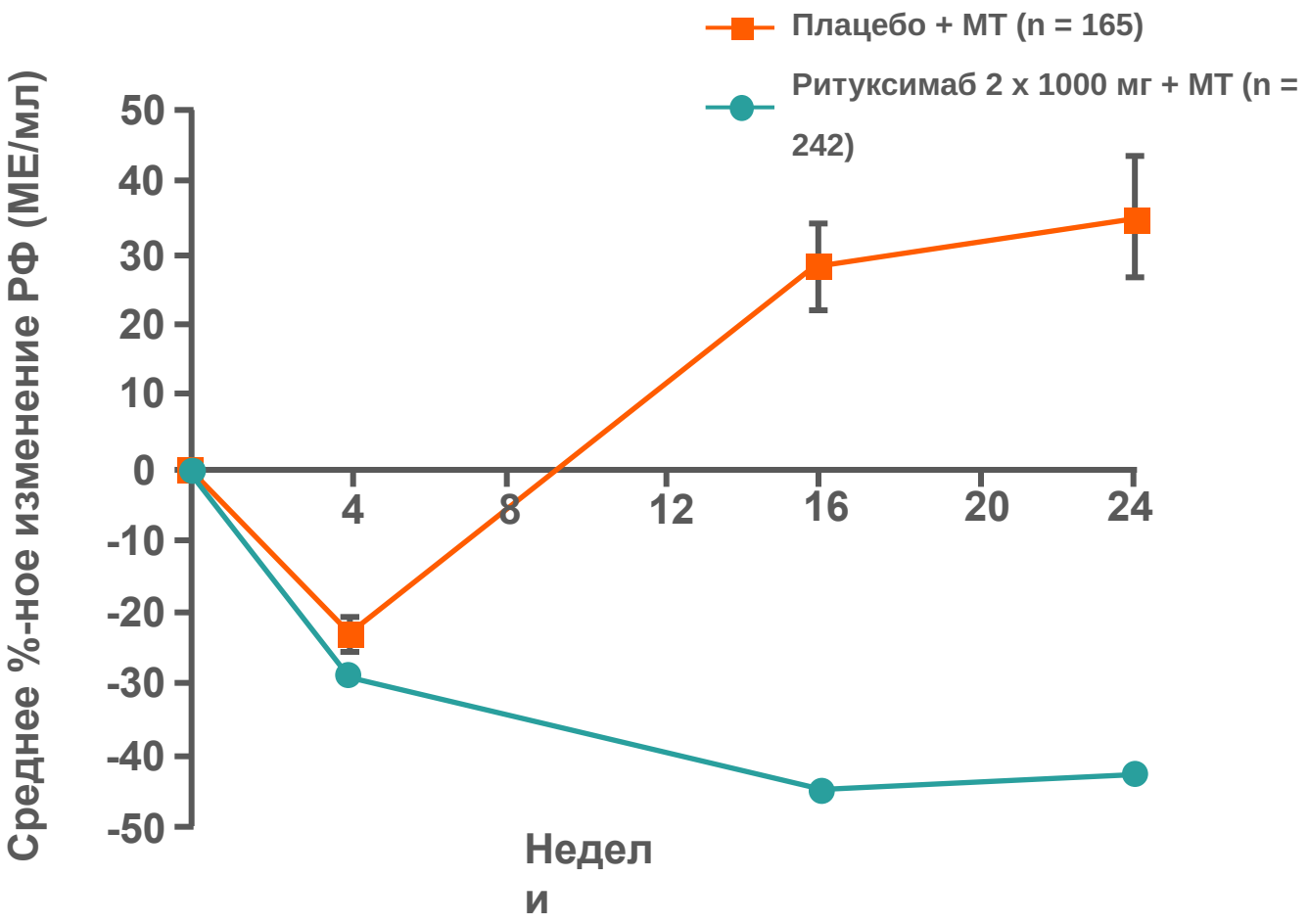


Edwards и соавт., 2004

Roche

Лечение ритуксимабом сопровождается снижением уровня РФ

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

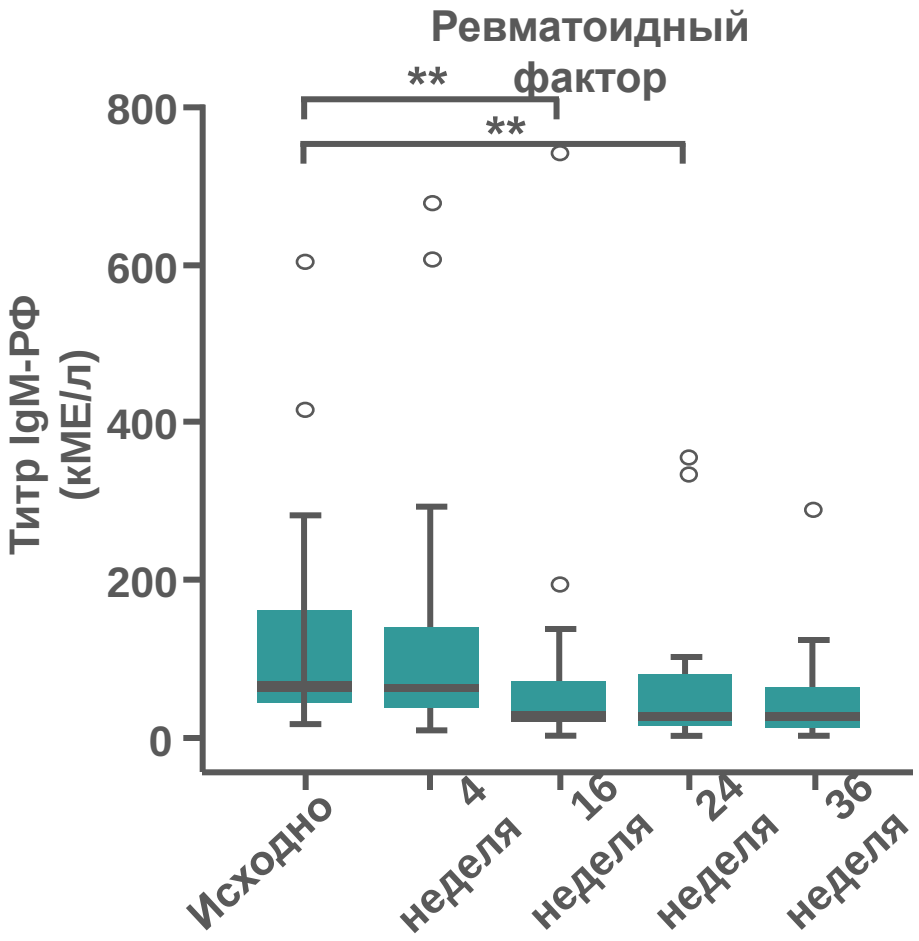


Cohen и соавт., 2006

Roche

Значительное снижение уровня РФ после лечения ритуксимабом

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



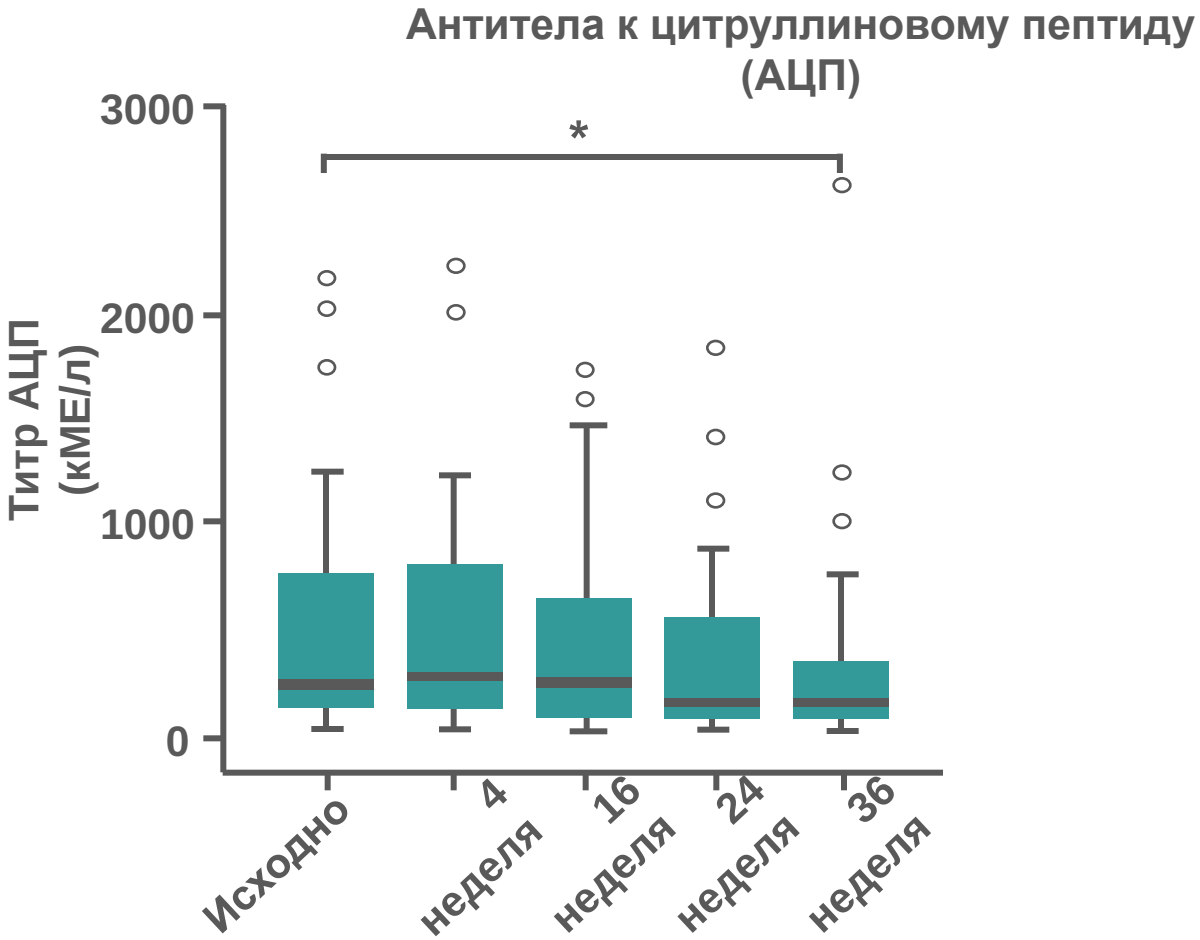
Окружности отображают выбросы; **p < 0,01

Thurlings и соавт., 2008

Roche

Значительное снижение уровня антител к ЦЦП после лечения ритуксимабом

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



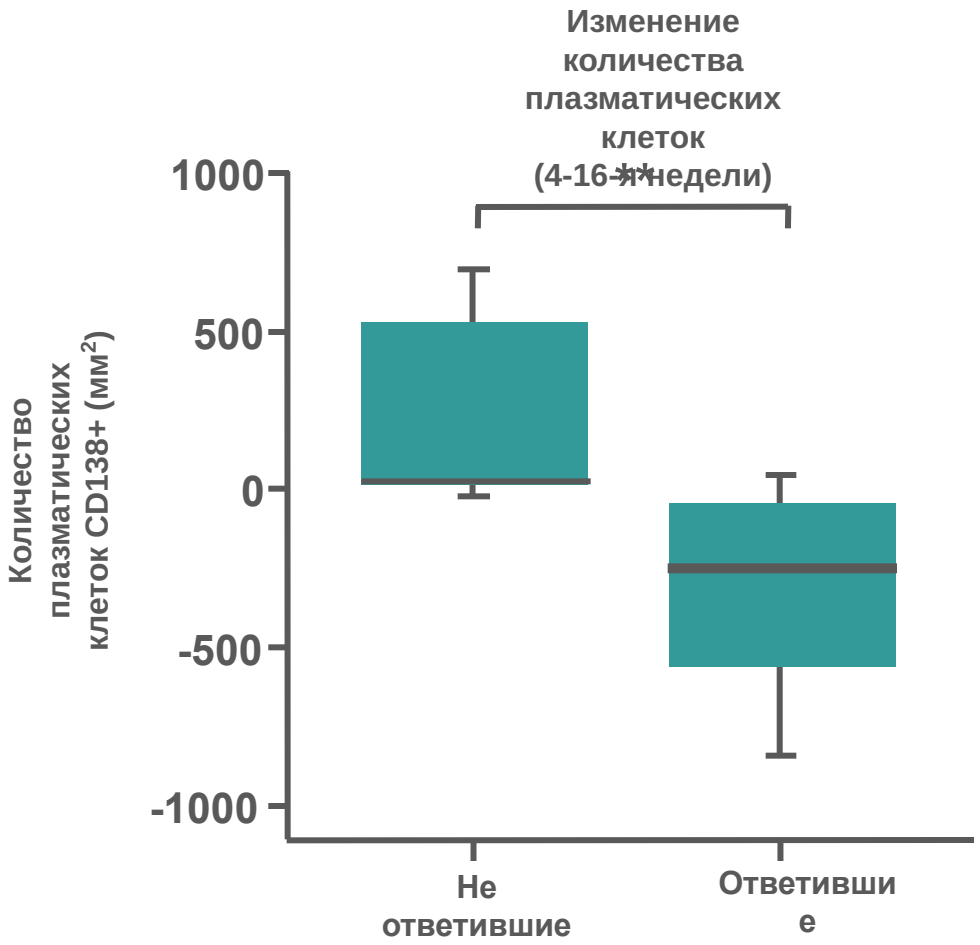
Окружности отображают выбросы *p < 0,05

Thurlings и соавт., 2008

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



*p < 0,05

Thurlings и соавт., 2008

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

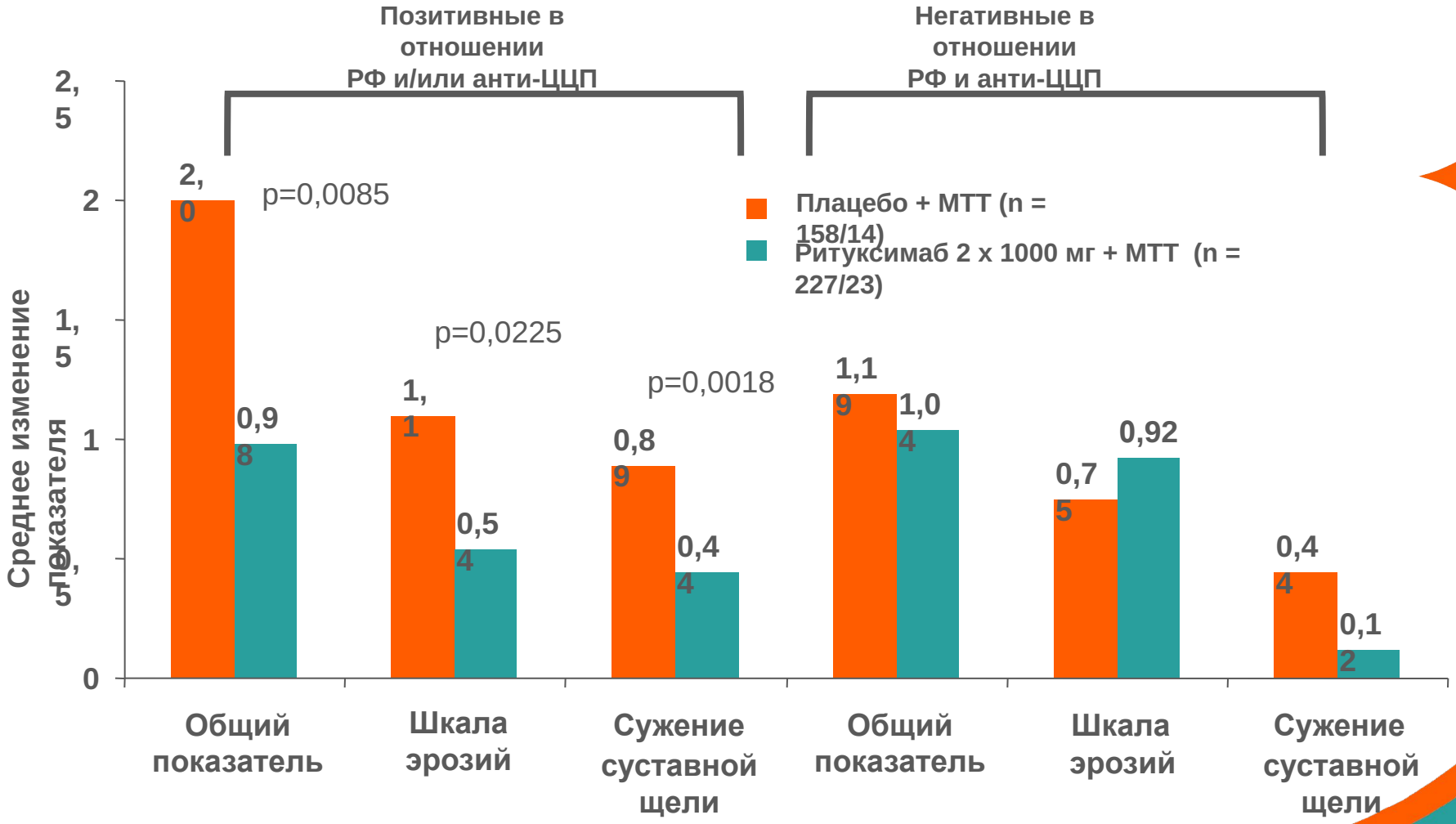
- Серопозитивные (РФ и/или анти-ЦЦП) пациенты с большей вероятностью отвечают и, при наличии ответа, показывают лучший ответ на лечение ритуксимабом
- Это было показано в нескольких клинических исследованиях
  - REFLEX
  - DANCER
  - SERENE и MIRROR (объединенная выборка)
  - IMAGE

Как при ранних, так и при развившихся формах заболевания

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

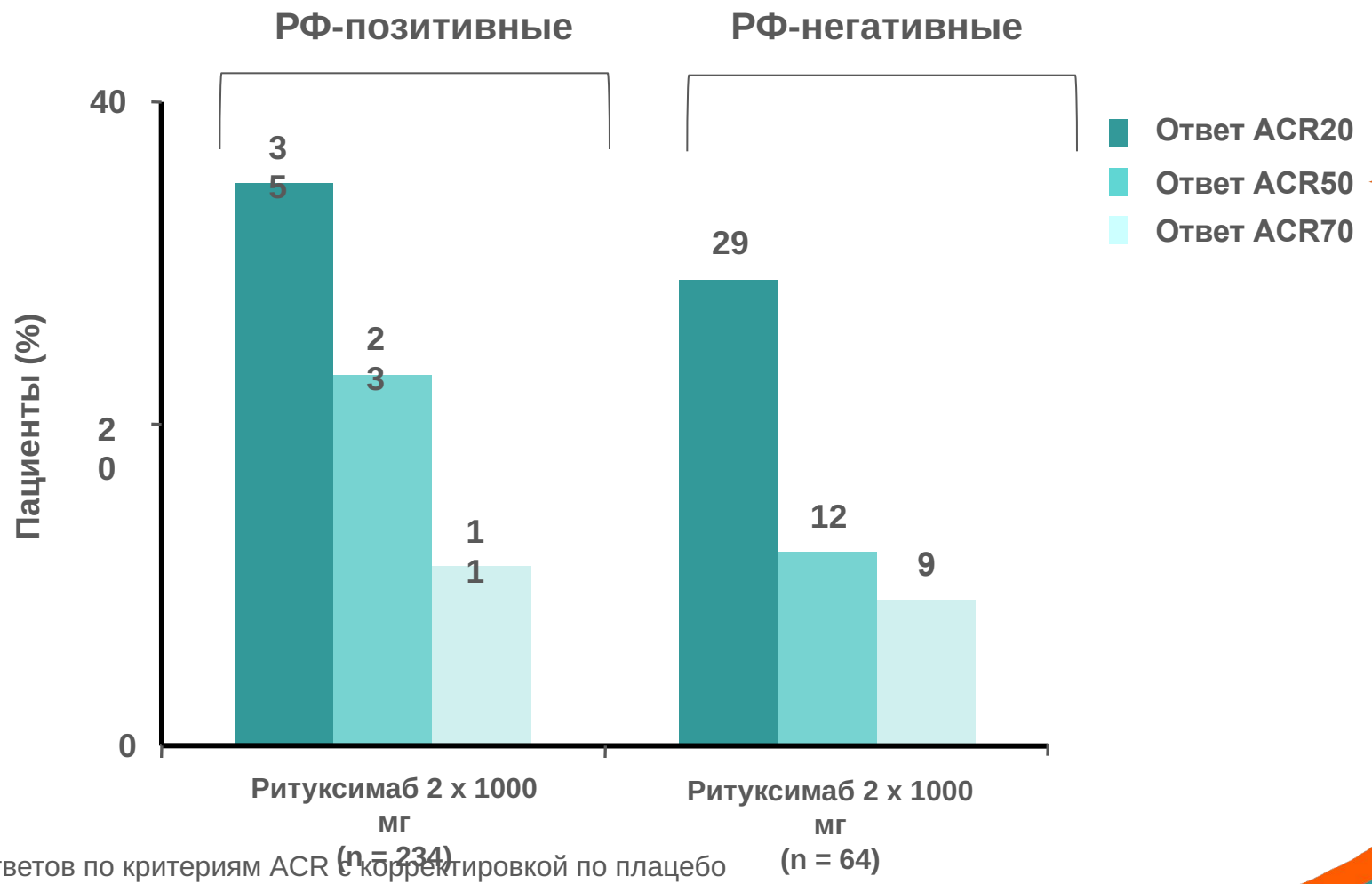


Неопубликованные данные компании «Рош»

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



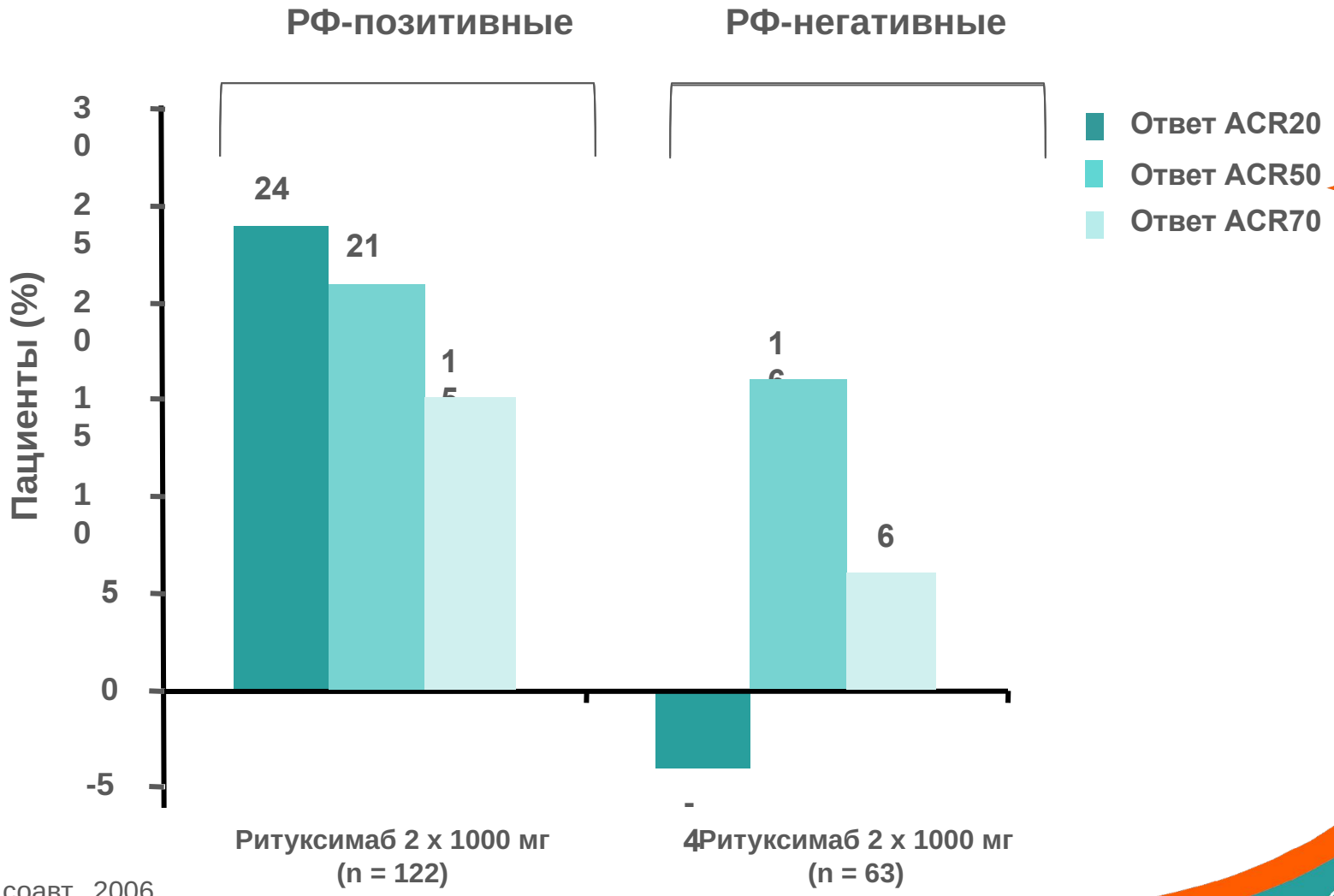
Частота ответов по критериям ACR с корректировкой по плацебо

Cohen и соавт. 2006; Tak и соавт. 2007

Roche

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

MABTHERA® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Emery и соавт., 2006

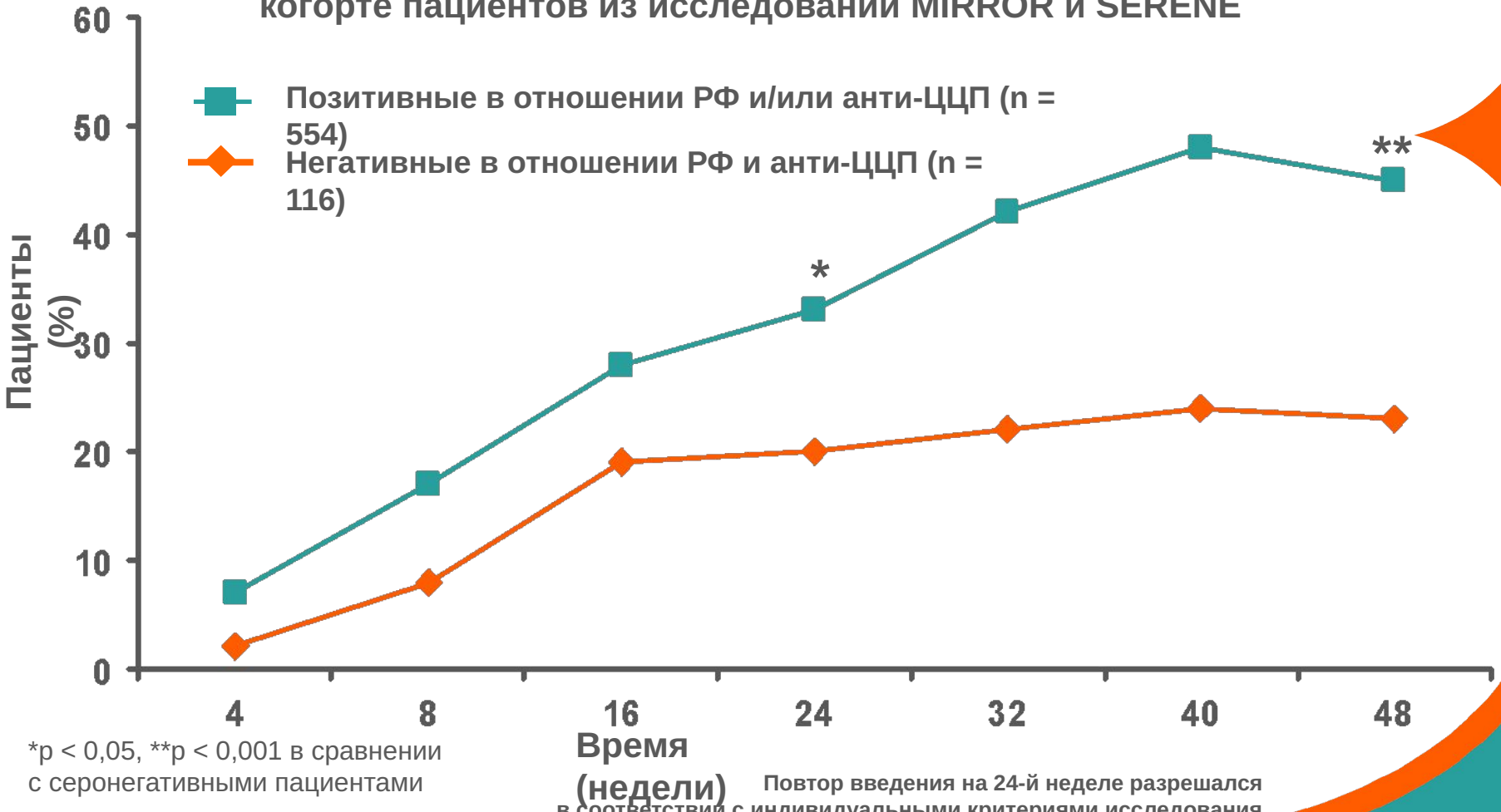
Roche

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

MABTHERA® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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



*p < 0,05, **p < 0,001 в сравнении с серонегативными пациентами

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

Isaacs и соавт., 2009

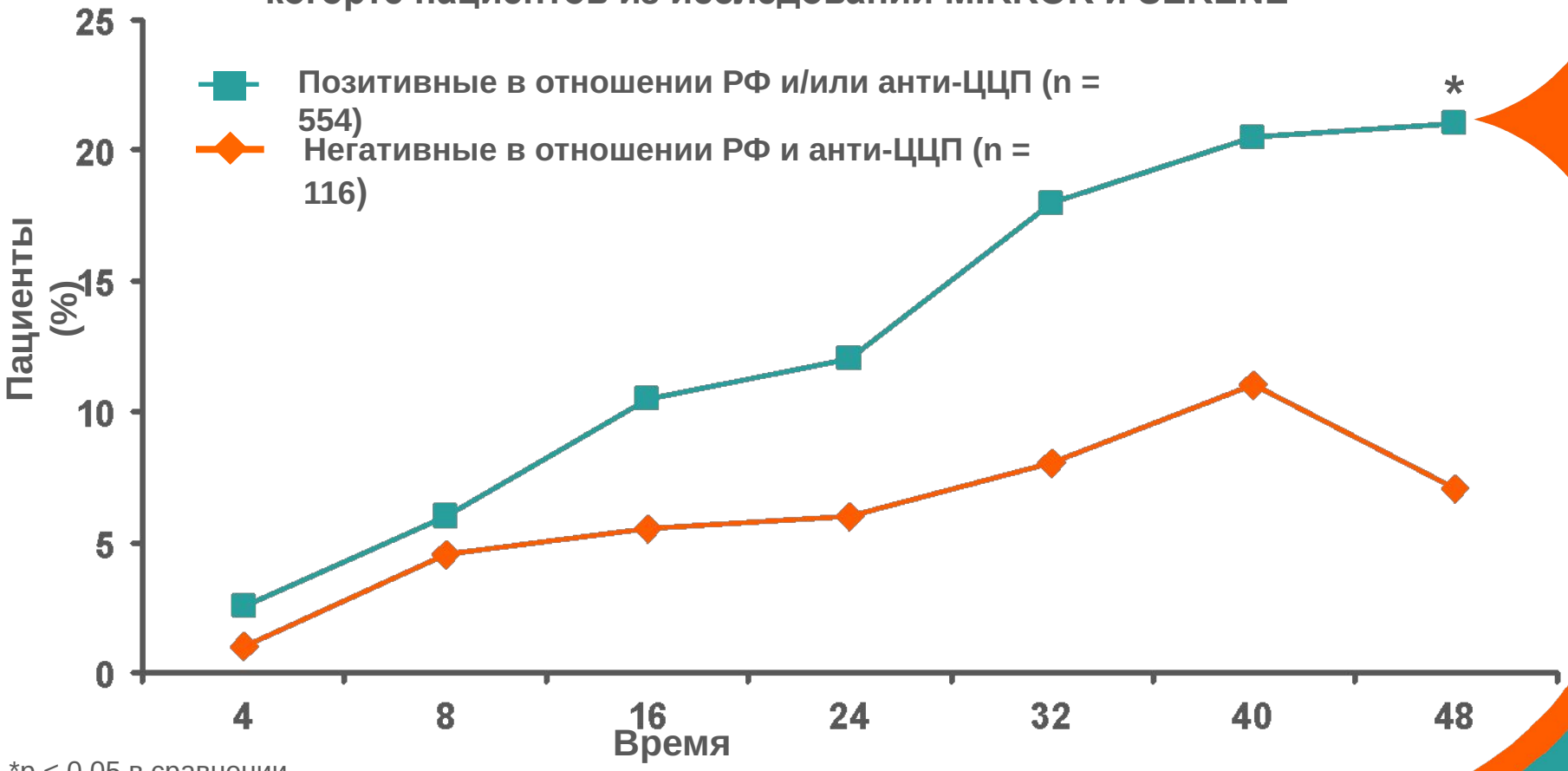
Roche

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

MABTHERA® 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

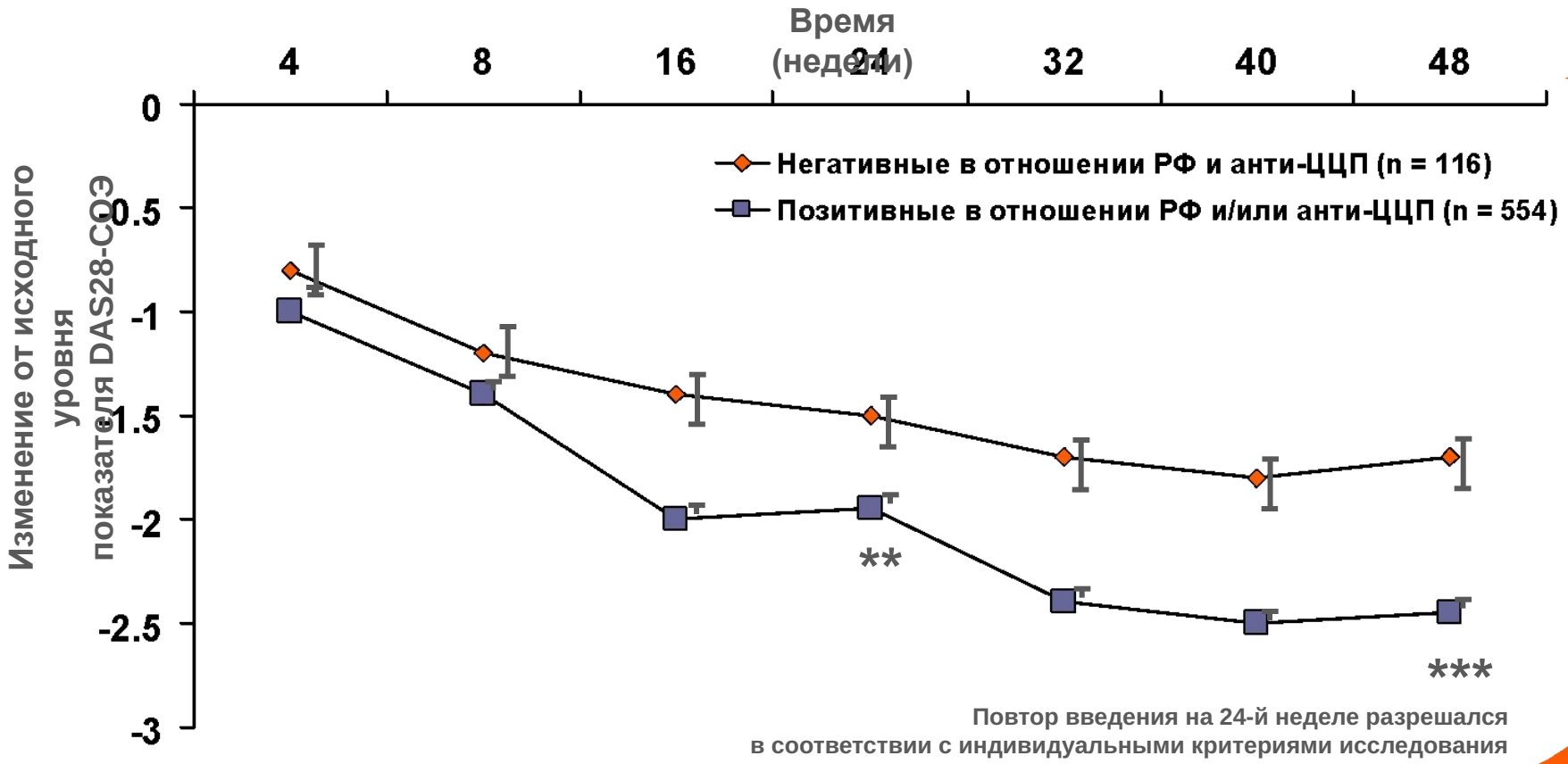
Повтор введения на 24-й неделе разрешался в соответствии с индивидуальными критериями исследования

Roche

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

MabThera® 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

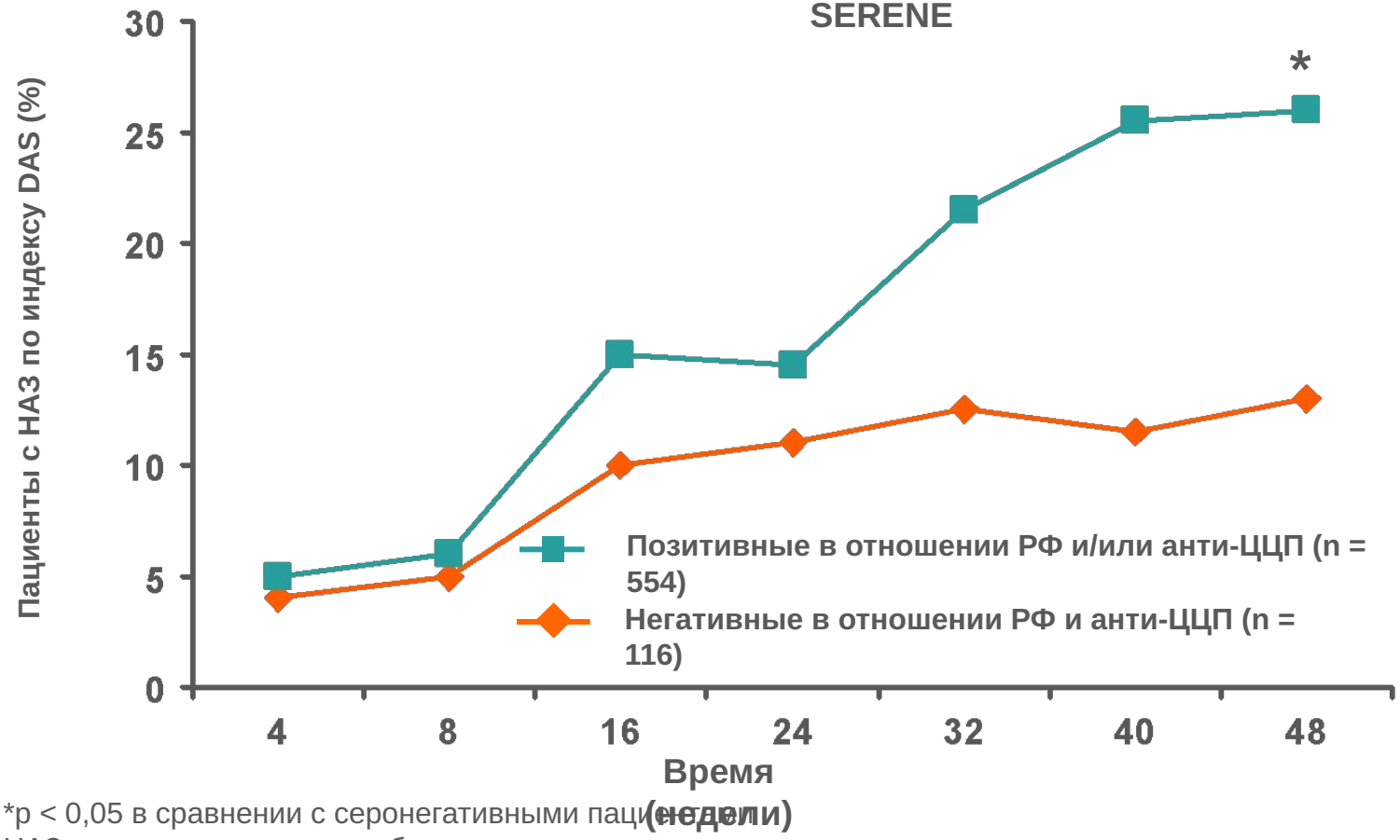
Isaacs и соавт., 2009

Roche

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

MABTHERA® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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



*p < 0,05 в сравнении с серонегативными пациентами
НАЗ – низкая активность заболевания

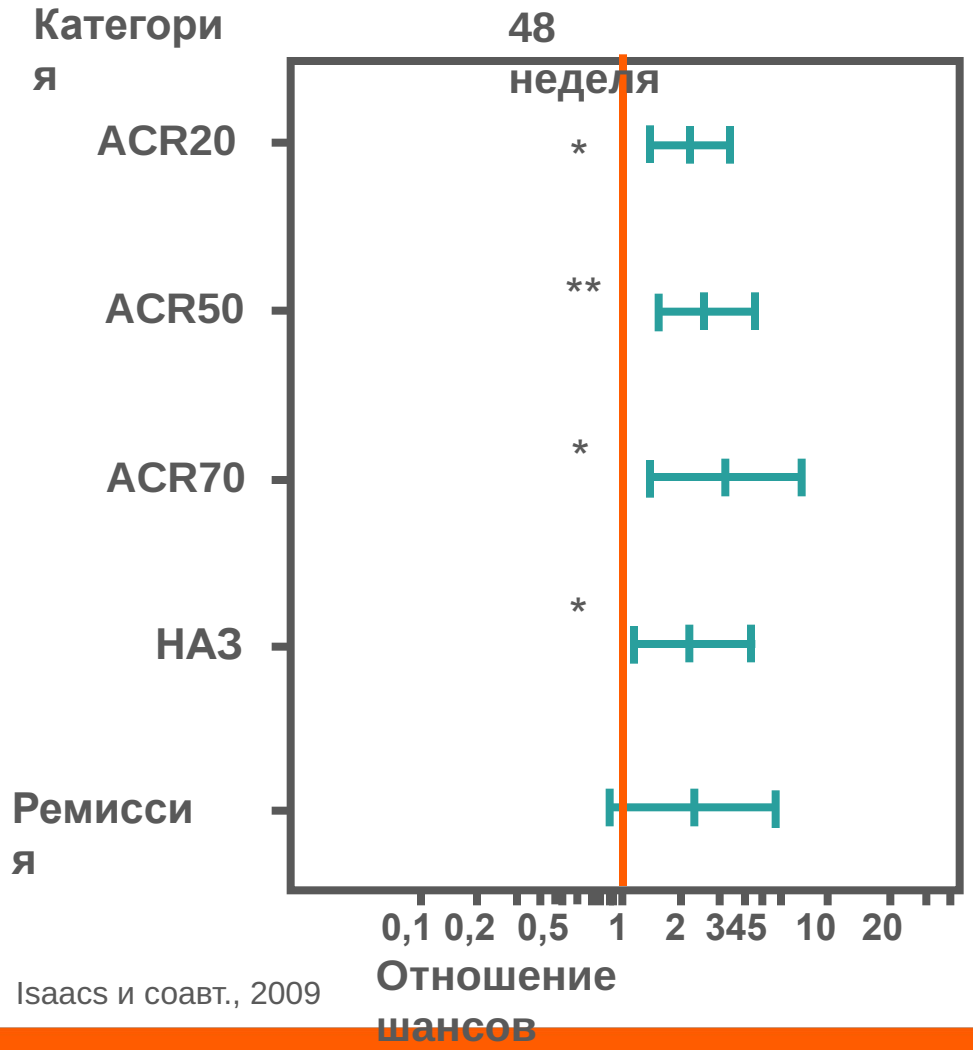
Isaacs и соавт., 2009

Roche

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

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

Объединенная когорта пациентов из исследований MIRROR и SERENE



Категория	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
НАЗ	497	1,197	2,290	4,380
Ремиссия	497	0,902	2,334	8,038

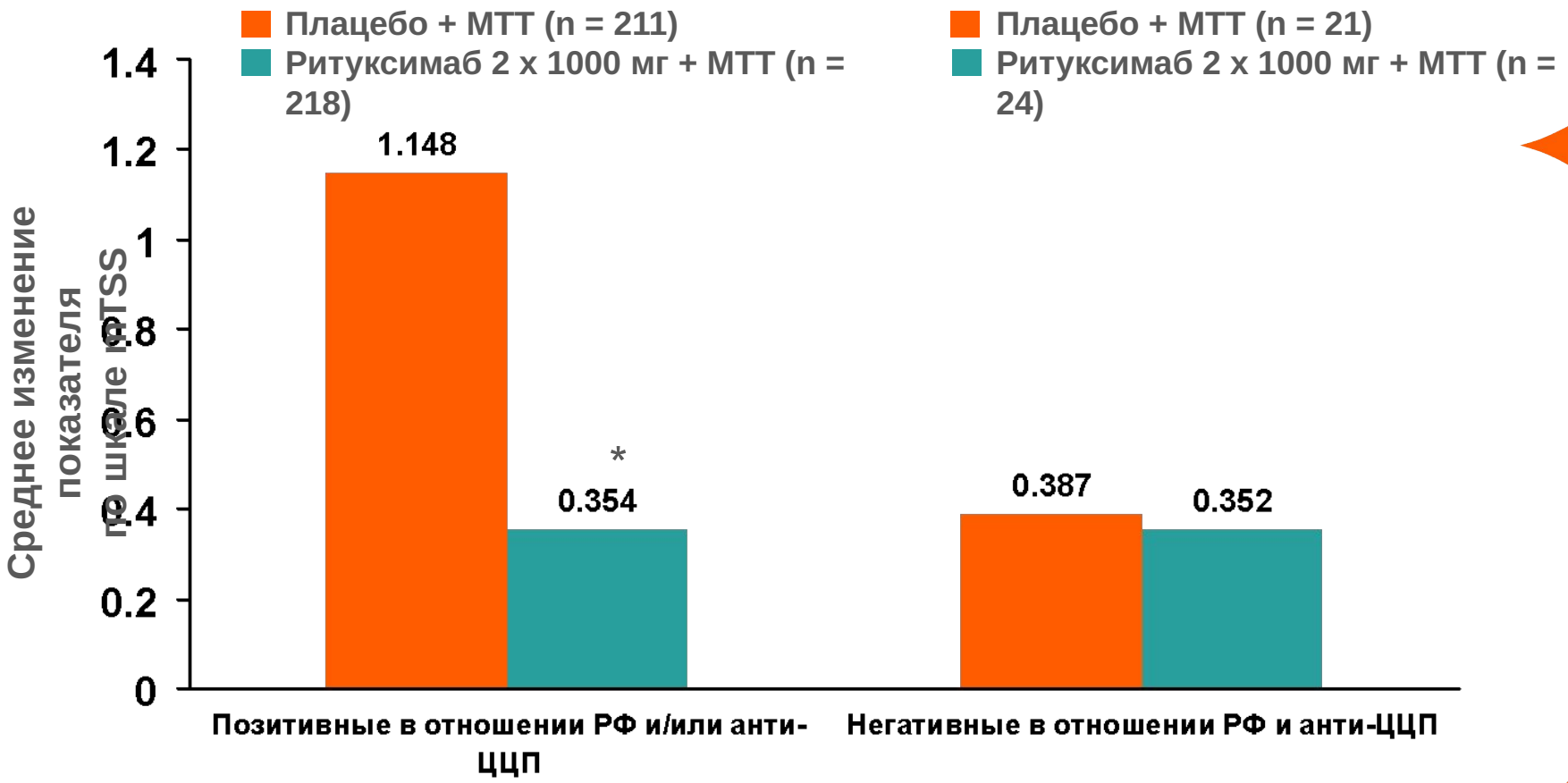
Isaacs и соавт., 2009

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

Roche

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

MABTHERA® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



*p < 0,001 в сравнении с плацебо + МТ

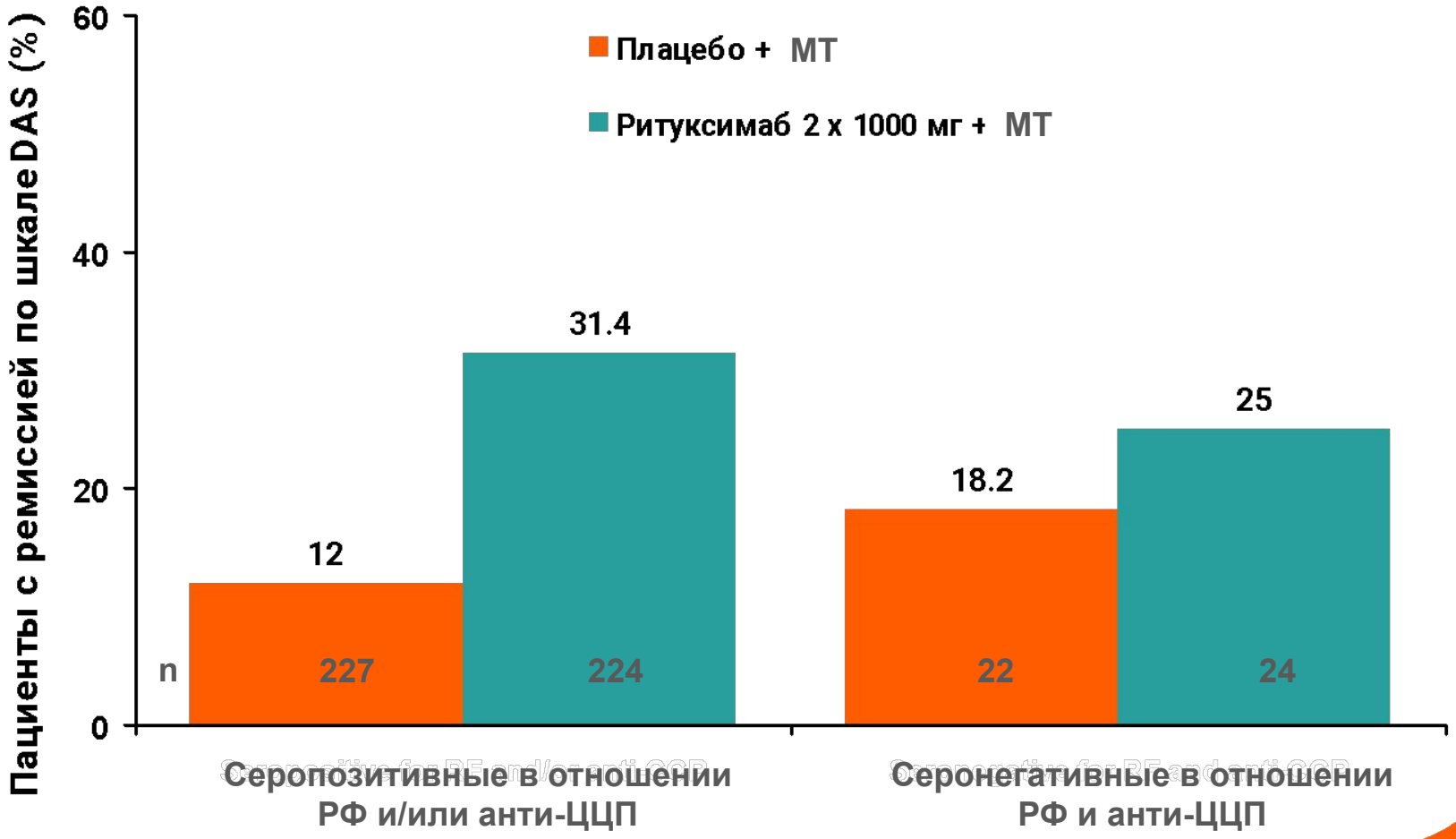
Mariette и соавт., 2009

Roche

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.



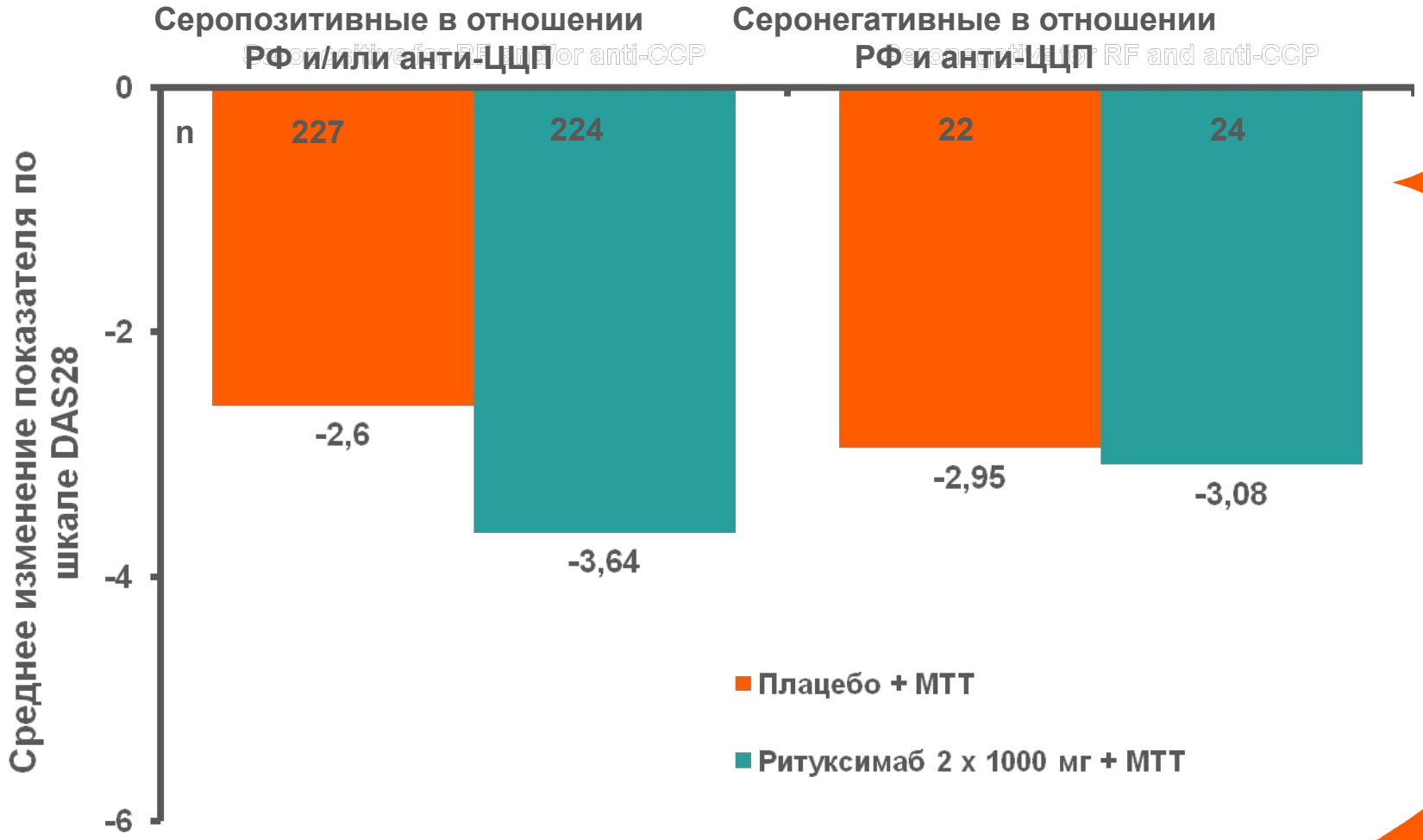
Mariette и соавт., 2009

Roche

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® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.



Mariette и соавт., 2009

Roche

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

MabThera® 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

Roche

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

MabThera® 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

Roll и соавт., 2008; Dorner и соавт., 2009

Roche

MabThera® RITUXIMAB
B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.

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

Roche