

## Η ριτουξιμάμπη στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Π. ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ<sup>1</sup>

Ι. ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από πολλά πειραματικά δεδομένα έχει καταστεί σαφές ότι τα Β-λεμφοκύτταρα μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Τα Β-λεμφοκύτταρα παράγουν ρευματοειδείς παράγοντες και αντισώματα έναντι των κιτρουλλινικών πρωτεϊνών, είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και παράγουν χημειοκίνες και κυτταροκίνες που προάγουν την κυτταρική διήθηση των αρθρώσεων, τη δημιουργία έκτοπων λεμφοζιδικών δομών, την αγγειογένεση και την υπερπλασία του ορογόνου υμένα.

Η ριτουξιμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο που φέρουν τα Β-λεμφοκύτταρα και εκφράζεται στα ώριμα Β, αλλά όχι στα αρχέγονα κύτταρα, τα πρώιμα προ-Β κύτταρα, τα δένδριτικά ή τα πλασματοκύτταρα. Χορηγούμενη θεραπευτικά προκαλεί ταχεία ελάττωση των Β-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, αλλά επιτρέπει την αναγέννησή τους σε δεύτερο χρόνο, ενώ δεν προκαλεί υπογαμμασφαιριναιμία. Έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ενεργό ανθεκτική ΡΑ έχοντας ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη κλινική βελτίωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, ακόμη μεγαλύτερη ήταν η κλινική βελτίωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Ριτουξιμάμπη έχει χορηγηθεί επίσης σε ασθενείς με ΡΑ και ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγηθείσα αγωγή με TNF-αναστολείς και οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των ασθενών. Η χορήγησή της δεν συνοδεύθηκε από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή ιδιαίτερα σοβαρές λοιμώξεις και επομένως φαίνεται να έχει μια θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ.

<sup>1</sup> Ρευματολογικό Τμήμα, ΓΝ

«Ασκληπιείο» Βούλας

<sup>2</sup> Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών

«Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» ΕΕΣ

**Όροι ευρητηρίου:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, Β-λεμφοκύτταρα, CD20 αντιγόνο, ριτουξιμάμπη.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) έχει εισαχθεί, κατά την τελευταία δεκαετία, η χρήση των βιολογικών παραγόντων<sup>1</sup>, οι οποίοι τροποποιούν εκλεκτικά την ανοσιακή απάντηση και μεταβάλλουν την κλινική εικόνα και την πορεία της νόσου<sup>2</sup>. Οι βιολογικοί παράγοντες που έχουν έως σήμερα τη μεγαλύτερη χρήση στην αντιμετώπιση της ΡΑ είναι αυτοί που καταστέλλουν τις κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή και ειδικότερα αυτές που συσχετίζονται κυρίως με τα Τ-λεμφοκύτταρα, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1). Οι βιολογικοί αυτοί παράγοντες στοχεύουν σε ειδικές κυτταρικές οδούς σημάτων είτε με αναστολή (αντι-TNF παράγοντες) είτε με ανταγωνισμό υποδοχέων, αλλά όχι στα κύτταρα αυτά καθεαυτά που συμμετέχουν στην ανοσοπαθολογική διεργασία. Με τον τρόπο αυτό βελτιώνουν την πορεία και την κλινική εικόνα της νόσου.

Πρόσφατα, έγινε σαφές ότι και τα Β-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ<sup>3,4</sup>, οδηγώντας στη χρήση, για τη θεραπεία της ΡΑ, του βιολογικού παράγοντα ριτουξιμάμπη που στοχεύει στα Β-λεμφοκύτταρα και χρησιμοποιείται ήδη από ετών στην αντιμετώπιση των non-Hodgkin από Β-κύτταρα λεμφωμάτων<sup>5,6</sup>.

## ΤΑ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα Β λεμφοκύτταρα προέρχονται από το μυελό των οστών, όπου αναπτύσσονται από αρχέγονα κύτταρα εξελικτικά σε προ-προ-Β-κύτταρα (ή πρώιμα προ-Β-κύτταρα), σε προ-Β κύτταρα και σε ανώριμα Β κύτταρα. Κατά τη διάρκεια των σταδίων αυτών, τα γονίδια που κωδικοποιούν τον υποδοχέα των αντιγόνων μετασχηματίζονται. Ο πρώτος τύπος κυττάρου που εξέρχεται από το μυελό των οστών είναι το ανώριμο Β κύτταρο που φέρει αντισώματα στην επιφάνειά του. Μόλις εισέλθει στην κυκλοφορία, γίνεται ώριμο Β κύτταρο και έχει βραχεία

διάρκεια ζωής, εκτός και εάν ενεργοποιηθεί από κάποιο αντιγόνο. Εάν ενεργοποιηθεί, τότε εξελίσσεται σε Β κύτταρο μνήμης ή σε πλασματοβλάστη. Η πλασμαβλάστη μεταναστεύει στο μυελό των οστών, όπου ωριμάζει πλασματοκύτταρο με μακρό χρόνο ζωής<sup>7-10</sup>. Ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων μπορεί να συμβεί με πολλούς τρόπους και θα τα οδηγήσει είτε προς τη συμμετοχή σε βραχυχρόνια άνοση αντίδραση είτε στη μετατροπή τους προς μακρόβια κύτταρα μνήμης. Όταν ένα Β κύτταρο ενεργοποιείται είτε από αντιγόνο που δεσμεύεται στο επιφανειακό του αντίσωμα είτε από παθογόνο παράγοντα που δεσμεύεται σε toll-like κυτταρικό υποδοχέα, συνήθως διαφοροποιείται σε βραχείας ζωής πλασματοκύτταρο που εκκρίνει αντισώματα του ίδιου τύπου με αυτόν που υπήρχε αρχικά στην επιφάνειά του. Η παροδική αυτή άνοση αντίδραση διαρκεί μόνο λίγες ημέρες ή λίγες εβδομάδες<sup>7-10</sup>.

Άλλα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα προσλαμβάνουν το αντιγόνο, το επεξεργάζονται και στη συνέχεια το παρουσιάζουν στα Τ-λεμφοκύτταρα. Εάν ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα ενεργοποιήσουν Τ-λεμφοκύτταρα ή συναντήσουν Τ-λεμφοκύτταρα ήδη ενεργοποιημένα από άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, απελευθερώνονται επιπρόσθετα ανοσιακά σήματα (συνδέτης του CD40 και κυτταροκίνες) που κατευθύνουν τα Β ώστε να διαφοροποιηθούν κατά ειδικούς τρόπους, παράγοντας με τον τρόπο αυτό μακρόβια Β κύτταρα μνήμης και μακρόβια πλασματοκύτταρα μνήμης<sup>7-10</sup>.

## Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Τα Β λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων με διάφορους τρόπους. Ο πιο αναγνωρισμένος είναι μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων και του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων, οπότε και επάγουν τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις και ιστική καταστροφή. Η άμεση δράση αυτών των αντισωμάτων που αντιδρούν με αυτοαντιγόνα (αυτοαντισώματα) συνεισφέρει στην παθογένεια νοσημάτων, όπως η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα καθώς

και τα πειραματικά πρότυπα άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων σε ποντικούς. Τα ανοσοσυμπλέγματα (αντιγόνο-αυτοαντίσωμα-συμπλήρωμα) είναι ισχυροί παθογενετικοί παράγοντες που προκαλούν παθολογικούς καταρράκτες σε νοσήματα όπως η ΡΑ, η μικτή κρουσφαιριναιμία, ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και κάποιες αγγειίτιδες<sup>11</sup>.

Σήμερα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο το ότι τα Β-λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτοανοσίας, ενεργοποιώντας τα Τ-λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση αυτή επιτελείται με την απελευθέρωση κυτταροκινών, με το σχηματισμό λεμφοζυδιακών δόμων και με έκτοπη νεολεμφογένεση, και οι μηχανισμοί αυτοί διαδραματίζουν επίσης σημαντικό παθογενετικό ρόλο στη ΡΑ και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα<sup>11</sup>.

Σε χρόνιες άνοσες αντιδράσεις τα Β-λεμφοκύτταρα μπορεί να είναι τα πιο ισχυρά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα κατευθύνουν και καθορίζουν τη διαφοροποίησή τους.

### **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**

Είναι γενικά παραδεκτό ότι τα Τ-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ. Θεωρείται ότι οι πρώιμες ανοσιακές διεργασίες που συμβάλλουν στην κλινική εμφάνιση της ΡΑ ενεργοποιούνται, όχι από τα Β-λεμφοκύτταρα αλλά από τα Τ και από τα μονοκύτταρα του ορογόνου υμένα<sup>12</sup>. Όταν ενεργοποιηθούν αυτά τα κύτταρα οδηγούν, διαμέσου ανοσιακών και φλεγμονωδών μηχανισμών, στην εμφάνιση άλγους και οίδηματος της άρθρωσης.

Ο ορογόνος υμένας των ασθενών με ΡΑ είναι διπλημένος από μεγάλο αριθμό ενεργοποιημένων CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων<sup>13,14</sup>, τα οποία όταν ενεθούν πειραματικά σε ποντικούς επάγουν τη νόσο<sup>1,5</sup>. Αυτά τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι πιθανότατα πολυκλωνικά<sup>16</sup>. Η μείωση του αριθμού τους είτε με παροχέτευση του θωρακικού πόρου<sup>17</sup> είτε με τροποποίηση της λειτουργίας τους με χορήγηση ανοσοτροποποιητικών φάρμακων όπως η κυκλο-

σπορίνη, οδηγεί σε κλινική βελτίωση, υποδηλώνοντας έτσι το σημαντικό ρόλο των Τ-λεμφοκυττάρων στη φλεγμονώδη διεργασία<sup>18</sup>. Τα ενεργοποιημένα Τ επάγουν, επίσης, την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και την οστική καταστροφή στη ΡΑ<sup>19</sup>.

Αρκετά δεδομένα δείχνουν ότι και τα Β-λεμφοκύτταρα είναι δυνατόν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ<sup>3,4</sup>. Δεδομένα που αναφέρονται στη συμμετοχή τους στην παθογένεια της ΡΑ προέρχονται ήδη από το 19ο αιώνα όταν βλαστικά κέντρα, ήτοι διαιρούμενα Β-λεμφοκύτταρα, παρατηρήθηκαν στον ορογόνο υμένα ασθενών με ΡΑ. Στα μέσα του 20ου αιώνα, ο Waaler<sup>20</sup> αναγνώρισε τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται σήμερα ως ρευματοειδείς παράγοντες (RF), ενώ το εργαστήριο του Kunkel<sup>21</sup> κατέδειξε την παρουσία και τα χαρακτηριστικά ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν ανοσοσφαιρίνη IgG και RF. Ωστόσο, μέχρι το 1980, η σημασία των αυτοαντισωμάτων στη ΡΑ παρέμεινε ασαφής, καθώς τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που ανακαλύφθηκαν από τον Kunkel<sup>21</sup> δέσμευαν ελάχιστα το συμπλήρωμα. Οι Nardella και συν.<sup>22</sup>, το 1983, έδειξαν ότι τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά διεγείρουν τα μακροφάγα στο να εκκρίνουν IL-1 και TNF-α, αλλά τα ευρήματά τους αυτά πέρασαν απαρατήρητα.

Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι οι RF είναι αυτοαντισώματα που στρέφονται έναντι της Fc περιοχής της IgG, και ότι η περιοχή αυτή είναι σημαντική για τη δέσμευση του συμπληρώματος, την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα Fc και την προσκόλληση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Η παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων στον ορογόνο υμένα, σε συνδυασμό με τα ελαττωμένα επίπεδα των κλασμάτων του συμπληρώματος, υποδηλώνει τη συμμετοχή των RF στην τοπική παθοφυσιολογία της νόσου<sup>23</sup>. Τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ με αρκετούς μηχανισμούς όπως<sup>24-29</sup>:

#### **A) Τα Β-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες**

Τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ιντερλευκίνη-

6 (IL-6), ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και TNF-α, που επιδρούν σε άλλα κύτταρα αλλά και στα ίδια τα Β-λεμφοκύτταρα. Η IL-6 και η IL-10 επάγουν την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Ο TNF-α ενεργοποιεί τα μακροφάγα, που με τη σειρά τους εκκρίνουν περισσότερες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α<sup>24,27,28,30-32</sup>. Η IL-10 αναστέλλει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων, που είναι τα κύρια αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στην παθολογική άνοση απόκριση. Έτσι, είναι πιθανό ότι η IL-10 που εκκρίνεται από τα Β-λεμφοκύτταρα στην πραγματικότητα να καταστέλλει τη φυσιολογική άνοση απόκριση στους ασθενείς με ΡΑ<sup>24</sup>.

### **Β) Τα Β-λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν αντιγόνα**

Τρεις τύποι κυττάρων, τα δενδριτικά, τα μακροφάγα και τα Β-λεμφοκύτταρα τυπικά δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προς τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα. Το Β-λεμφοκύτταρο έχει μελετηθεί λιγότερο επειδή είναι πολύ πτωχό αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο όταν δεν είναι ενεργοποιημένο, πράγμα που συμβαίνει σε πολλές πειραματικές καταστάσεις. Ωστόσο όταν ενεργοποιηθεί, δεσμεύει, προσλαμβάνει και επεξεργάζεται αποτελεσματικά το αντιγόνο σε αντιγονικά πεπτίδια. Ρυθμίζει επίσης τα αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης II, τα φορτίζει με πεπτίδια και τα παρουσιάζει στα Τ-λεμφοκύτταρα έτσι ώστε να τα ενεργοποιήσει<sup>25,26,28,33,34</sup>.

### **Γ) Τα Β-λεμφοκύτταρα συντηρούν την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων**

Η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων είναι κύριο χαρακτηριστικό της παθογένειας της ΡΑ και η συντήρηση αυτής της ενεργοποίησης εξαρτάται κατά κριτικό τρόπο από τα Β-λεμφοκύτταρα. Τα Β-λεμφοκύτταρα όχι μόνο παρουσιάζουν το αντιγόνο στα Τ, αλλά δίνουν επίσης και σημαντικά διεγερτικά σήματα απαραίτητα για την κλωνική έκπτυξη των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων και τη δι-

αφοροποίησή τους. Ο επαγόμενος στη χρόνια φλεγμονή συνδιεγέρτης ICOS και ο συνδέτης του, που εκφράζονται από τα Β-λεμφοκύτταρα, είναι σημαντικοί παθογενετικοί παράγοντες σε χρόνιες ανοσιακές αντιδράσεις<sup>25,27,28,31,35</sup>.

### **Δ) Τα Β-λεμφοκύτταρα παράγουν αυτοαντισώματα**

Δύο τύποι Β κυττάρων εκκρίνουν αντισώματα, οι πλασματοβλάστες -που προέρχονται από τα Β κύτταρα και συνεχίζουν να διαιρούνται- και τα πλασματοκύτταρα που είναι μακρόβια και δεν διαιρούνται περαιτέρω. Αμφότεροι παράγουν αυτοαντισώματα όπως οι RF και τα αντισώματα έναντι των κιτρουλλινικών πεπτιδίων. Τα αυτοαντισώματα δεσμεύουν το συμπλήρωμα και μπορούν να ενεργοποιούν τα μακροφάγα. Μπορούν επίσης να δρουν ως αυτο-αναπαραγόμενη διέγερση για τα Β-λεμφοκύτταρα. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ο RF σχετίζεται με επιθετική ΡΑ, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα<sup>25,27,29,36,37</sup>.

Συμπερασματικά, τα Β-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ, καθώς είναι η πηγή παραγωγής των RF και των αντισωμάτων έναντι των κιτρουλλινικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος, τοπικά στις αρθρώσεις. Επίσης τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα είναι πολύ αποτελεσματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορούν να συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και μέσω της έκφρασης διεγερτικών μορίων, ενώ παράγουν χημειοκίνες και κυτταροκίνες που προάγουν την κυτταρική διήθηση, τη δημιουργία έκτοπων λεμφοζιδικών δομών, την αγγειογένεση και την υπερπλασία του ορογόνου υμένα. Επομένως η επιτυχία της θεραπευτικής μείωσης του αριθμού των Β-λεμφοκυττάρων στη ΡΑ, μπορεί να οφείλεται στην παρεμπόδιση αυτών των πολλαπλών λειτουργιών<sup>38</sup>.

## **Η ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΩΝ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Πρόσφατες μελέτες έχουν συμβάλει στη διά-

κριση μεταξύ του ρόλου που διαδραματίζουν τα Β-λεμφοκύτταρα στην προστατευτική ανοσία και του ρόλου που διαδραματίζουν στη φλεγμονώδη διαδικασία της ΡΑ. Η διάκριση των ρόλων αυτών έχει σημαντικές επιπτώσεις στη ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας για τη ΡΑ. Οι Hoyer και συν.<sup>39</sup> ανίχνευσαν, σε πρότυπο αυτοανόσου νοσήματος σε ποντικό, το εύρος ζωής και την επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων στο σπλήνα και έδειξαν ότι τα αντισωματο-εκκριτικά κύτταρα μπορεί να είναι πολύ μακρόβια, και ότι τα βραχύβια και μακρόβια αντισωματο-εκκριτικά κύτταρα συνυπάρχουν στο ίδιο λεμφοειδές όργανο. Βρήκαν ότι το 30% των πλασματοβλαστών και των πλασματοκυττάρων ζουν περισσότερο από 9 εβδομάδες, ενώ παρατήρησαν ακόμη ότι τα βραχύβια και μακρόβια κύτταρα υπάρχουν σε διαφορετικά διαμερίσματα και δεν αναμειγνύονται. Η θεραπεία των ποντικών με χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης εξαφάνισε τα βραχύβια αλλά όχι και τα μακρόβια κύτταρα.

Πειραματικά δεδομένα έδειξαν επίσης ότι υπάρχει «φωλέα επιβίωσης-niche for survival» για τα πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών, όπου αυτά λαμβάνουν σήματα και γίνονται πλασματοκύτταρα μνήμης<sup>40</sup>. Οι πλασμαβλάστες που δημιουργούνται de novo εισέρχονται στο διαμέρισμα των μακρόβιων πλασματοκυττάρων μνήμης, μόνο μεταναστεύοντας διαμέσου του αίματος από τα δευτερεύοντα λεμφοειδή όργανα, τον σπλήνα και τους λεμφαδένες προς το μυελό των οστών ή προς τον φλεγμονώδη ιστό. Εκεί απομακρύνουν τα υπάρχοντα πλασματοκύτταρα και τα αντικαθιστούν. Μόνο το 10% έως 20% των αντισωματο-εκκριτικών κυττάρων που δημιουργούνται κατά την ανοσιακή απόκριση γίνονται μακρόβια προστατευτικά πλασματοκύτταρα<sup>10</sup>.

Τα πρόσφατα αυτά πειραματικά δεδομένα επιτρέπουν τη διάκριση μεταξύ των αντισωματο-εκκριτικών κυττάρων της φλεγμονώδους και της άμεσης ανοσιακής απόκρισης και των κυττάρων μνήμης της χυμικής ανοσίας που χαρακτηρίζονται από σταθερή έκκριση προστατευτικών αντισωμάτων. Τα κύτταρα διακρίνονται τοπικά

και χρονικά και επιτρέπουν έτσι τη στόχευση στα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απόκριση. Ο δείκτης επιφανείας CD20 των Β-λεμφοκυττάρων προσφέρεται ως θεραπευτικός στόχος, καθώς εκφράζεται μόνο στα Β κύτταρα, προ-Β κύτταρα, ενεργοποιημένα Β και Β κύτταρα μνήμης, αλλά όχι στα πλασματοκύτταρα ή στα αρχέγονα κύτταρα.

### Η ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ριτουξιμάμπη είναι ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο επιφανείας στα Β κύτταρα<sup>5</sup> και φαίνεται ότι μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της ΡΑ, καθώς τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση της αυξάνονται ταχύτητα. Η ριτουξιμάμπη στοχεύει το CD20 που εκφράζεται στα Β κύτταρα αλλά όχι στα αρχέγονα κύτταρα, στα πρώιμα προ-Β κύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα ή στα πλασματοκύτταρα, έτσι ενώ προκαλεί ταχεία ελάττωση των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα, επιτρέπει την αναγέννηση των Β κυττάρων και δεν προκαλεί υπογαμμασφαιριναιμία. Σύμφωνα με τη θεωρητική προσέγγιση, ο σκοπός της θεραπείας με ριτουξιμάμπη στη ΡΑ είναι η ελάττωση των Β-λεμφοκυττάρων, με ταυτόχρονη ελάττωση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων και με την απομάκρυνση της ανοσολογικής μνήμης για τη νόσο που υπάρχει στα μεταλλαγμένα γονίδια των ειδικών αυτό-αντιδραστικών κλώνων των ανοσοσφαιρινών. Η αναμενόμενη έκβαση της θεραπείας είναι η εξάλειψη ικανοποιητικού αριθμού Β-λεμφοκυττάρων, ώστε να καταστραφούν οι κλώνοι τους που σχετίζονται με τη νόσο και να επακολουθήσει βαθμιαία κλινική βελτίωση που θα επιμείνει για μακρό χρονικό διάστημα.

Η θεωρητική προσέγγιση είναι παρόμοια με αυτή της θεραπείας του λεμφώματος από Β-κύτταρα. Σε ασθενείς με λέμφωμα, τα ολικά επίπεδα των ανοσοσφαιρινών δεν ελαττώνονται οξέως μετά τη χορήγηση της ριτουξιμάμπης. Το κύριο φορτίο της παραγωγής των αντισωμάτων προέρχεται από τα πλασματοκύτταρα, τα οποία δεν

εκφράζουν το αντιγόνο CD20 και επομένως η απομάκρυνση των Β-λεμφοκυττάρων δεν αναμένεται να καταλήξει σε οξεία πτώση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων. Η ριτουξιμάμπη είναι εγκεκριμένη από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (US Food and Drug Administration) για τη θεραπεία του CD20+ non-Hodgkin λεμφώματος από Β κύτταρα.

Πρόσφατα, η ΡΑ αναγνωρίστηκε ως νόσος που μπορεί να αντιμετωπισθεί με στοχευμένη θεραπεία έναντι των Β κυττάρων, καθώς χαρακτηρίζεται από την παρουσία στον ορογόνο υμένα πολλών κυττάρων που εκφράζουν το αντιγόνο CD20 και από την παρουσία αυτοαντισωμάτων, και μετά από τη διενέργεια των απαιτούμενων κλινικών μελετών αποτελεί πλέον ένδειξη για τη χορήγηση της ριτουξιμάμπης.

Οι Edwards και συν.<sup>41</sup> πραγματοποίησαν την πρώτη μεγάλη μελέτη της ριτουξιμάμπης σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ. Στη μελέτη αυτή, 161 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις τέσσερις θεραπευτικές ομάδες και έλαβαν (α) μεθοτρεξάτη από του στόματος ή (β) ριτουξιμάμπη 1.000mg κατά τις ημέρες 1 & 15 ή (γ) ριτουξιμάμπη 1.000mg κατά τις ημέρες 1 & 15 και κυκλοφωσφαμίδη 750mg κατά τις ημέρες 3 & 17 ή (δ) ριτουξιμάμπη 1,000mg κατά τις ημέρες 1 & 15 και μεθοτρεξάτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή επί 17 ημέρες. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς που είχαν λάβει ριτουξιμάμπη (β) είχαν μεγαλύτερη βελτίωση από αυτούς που είχαν λάβει μεθοτρεξάτη (α), ενώ μεγαλύτερη βελτίωση, που διατηρήθηκε για 12 μήνες, παρατηρήθηκε στους ασθενείς που είχαν λάβει ριτουξιμάμπη και μεθοτρεξάτη (δ).

Η θεραπευτική αγωγή με ριτουξιμάμπη είναι θεωρητικά δυνατόν να καταστέλλει την ενδογενή ανοσία, αφήνοντας τους ασθενείς ευπαθείς σε σοβαρές λοιμώξεις. Τα ανεπιθύμητα συμβατάματα ήταν ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στη μελέτη αυτή, καθώς όλες οι θεραπευτικές ομάδες είχαν συγκρίσιμη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η θεραπεία με δύο εγχύσεις ριτουξιμάμπης, μόνης ή σε συνδυασμό

με κυκλοφωσφαμίδη ή μεθοτρεξάτη, κατέληξε σε σημαντική βελτίωση με ασφάλεια στις 24 και 48 εβδομάδες σε ασθενείς με ενεργό ανθεκτική στη μεθοτρεξάτη ΡΑ<sup>41</sup>.

Σε άλλη μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη εκτιμήθηκε η θεραπεία με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ και ειδικότερα η κατάλληλη θεραπευτική δόση του φαρμάκου και ο ρόλος της ταυτόχρονης χορήγησης κορτικοστεροειδών (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis-DANCER trial)<sup>42</sup>. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 465 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν: (α) ριτουξιμάμπη σε 2 εγχύσεις που απείχαν 2 εβδομάδες μεταξύ τους σε δόση 500mg/έγχυση (ολική δόση 1.000mg), ή (β) ριτουξιμάμπη σε 2 εγχύσεις σε δόση 1.000mg/έγχυση (ολική δόση 2.000mg) ή (γ) εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν και μεθοτρεξάτη, από του στόματος ή παρεντερικά, σε δόση 10-25mg εβδομαδιαίως. Η κάθε ομάδα διαιρέθηκε περαιτέρω σε υποομάδες που είτε δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή (1) είτε λάμβαναν κορτικοστεροειδή ενδοφλέβια (2) είτε λάμβαναν κορτικοστεροειδή από του στόματος και ενδοφλέβια (3). Μετά από 24 μήνες παρακολούθησης, αμφότερες οι δόσεις της ριτουξιμάμπης είχαν ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη κλινική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών δεν αύξησε την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης, αλλά η προηγηθείσα ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών φάνηκε να ελαττώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση του φαρμάκου. Ένας δεύτερος κύκλος θεραπείας με ριτουξιμάμπη, 6 μήνες μετά τον πρώτο, ήταν επίσης αποτελεσματικός. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι χορήγησης της ριτουξιμάμπης μπορεί να σχετίζονται με τάση αρνητικοποίησης του IgM-RF.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που λάμβαναν ριτουξιμάμπη από αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, με συχνότερες την

υπέρταση και τα ρίγη περί την περίοδο της έγχευσης. Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 35% των ασθενών που έλαβαν ριτουξιμάμπη. Παρατηρήθηκαν λίγες σοβαρές λοιμώξεις, όπως πνευμονοφρίτιδα, βρογχίτιδα, επιγλωπίτιδα, πνευμονία, λοίμωξη αναπνευστικού και η συχνότητά τους δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων του εικονικού φαρμάκου και της ριτουξιμάμπης.

Σε μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης ριτουξιμάμπης μετά από 24 εβδομάδες, σε ασθενείς με RA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση TNF-αναστολέων<sup>43</sup>. Στις 24 εβδομάδες, ένας μόνο κύκλος χορήγησης ριτουξιμάμπης μαζί με μεθοτρεξάτη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική κλινική βελτίωση στους ασθενείς με ενεργό, μακροχρόνια RA και ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση TNF-αναστολέων.

### Συμπέρασμα

Τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεια της RA και η νόσος έχει αναγνωρισθεί ως νόσος που δυνητικά μπορεί να αντιμετωπισθεί με στοχευμένη θεραπεία έναντι των Β κυττάρων, καθώς χαρακτηρίζεται από την παρουσία στον ορογόνο υμένα πολλών κυττάρων που εκφράζουν το CD20 και από την παρουσία αυτοαντισωμάτων. Η ριτουξιμάμπη είναι ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο των Β-λεμφοκυττάρων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργού RA με σημαντικά κλινικά αποτελέσματα. Η χορήγησή της δεν συνοδεύεται από την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών και ιδιαίτερα λοιμώξεων, συνεπώς, έχει αναμφισβήτητη σημαντική θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της RA.

### ABSTRACT

#### The role of rituximab in rheumatoid arthritis therapy

P. Athanassiou<sup>1</sup>, I. Kostoglou-Athanassiou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Asclepeion Hospital,

Voula, Athens

<sup>2</sup>Endocrinology Department, Red Cross Hospital, Athens

Experimental data have provided evidence that B lymphocytes may play a significant role in rheumatoid arthritis (RA) pathogenesis. B lymphocytes are the source of the rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. They are also very efficient antigen-presenting cells and can contribute to T cell activation and produce chemokines and cytokines which promote leukocyte infiltration into the joints, formation of ectopic lymphoid structures, angiogenesis and synovial hyperplasia. Rituximab is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen of B cells, expressed on B cells but not on stem cells, early pre-B cells, dendritic cells, or plasma cells. It causes rapid B-cell depletion in the peripheral blood but allows B-cell regeneration and does not produce hypogammaglobulinemia. It has been used in patients with active RA with significant improvement as compared to placebo, but the greatest improvement was observed in patients on both rituximab and methotrexate. It was also administered to patients who had an insufficient response to TNF-blockers. Its administration was not accompanied by serious adverse events, in particular infections. In conclusion, rituximab, a monoclonal antibody which targets the CD20 antigen on B cells, is a new prominent treatment option for patients with RA.

Hellenic Rheumatology 2006;17(3):203-211

**Key words:** *rheumatoid arthritis, B lymphocytes, CD20 antigen, rituximab.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Feldmann M, Maini RN. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* 2003, 9:1245-50.
2. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumour necrosis factor α. *Arthritis*

- Rheum 1993; 36:1681-90.
3. Edwards JWC, Cambridge G. Is rheumatoid arthritis a failure of B cell death in synovium? *Ann Rheum Dis* 1995; 54:696-700.
  4. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2029-33.
  5. McLaughlin P. Rituximab: perspective on single agent experience, and future directions in combination trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40:3-16.
  6. Gottenberg J-E, Guillevin L, Lambotte O, et al, for the Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:913-20.
  7. Roitt I and Delves PJ. *Essential Immunology*. 10th ed. Oxford, UK, Blackwell, 2002.
  8. Sell S, Max EE. *Immunology, Immunopathology, and Immunity*. 6<sup>th</sup> ed. Washington, DC, ASM Press, 2001.
  9. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1484-92.
  10. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbuch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:367-86.
  11. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity: insights from the clinic. *Immunity* 2004; 20:517-27.
  12. Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis: a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136:908-22.
  13. Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:210-7.
  14. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349:1907-15.
  15. Mima T, Sacki Y, Ohshima S, et al. Transfer of rheumatoid arthritis into severe combined immunodeficient mice. The pathogenetic implications of T cell populations' oligoclonally expanding in the rheumatoid joints. *J Clin Invest* 1995; 96:1746-58.
  16. Friou GJ. Setting the scene: a historical and personal view of immunologic diseases, autoimmunity and ANA. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(suppl 11):S23-S25.
  17. Vaughan JH, Fox RI, Abresch RJ, et al. Thoracic duct drainage in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1984; 58:645-53.
  18. Sany J. Immunological treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 (suppl 5):81-8.
  19. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402:304-9.
  20. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; 17:172-88.
  21. Mannik M, Nardella FA. IgG rheumatoid factors and self-association of these antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:551-72.
  22. Nardella FA, Dayer JM, Roelke M, Krane SM, Mannik M. Self-associating IgG rheumatoid factors stimulate monocytes to release prostaglandins and mononuclear cell factor that stimulates collagenase and prostaglandin production by synovial cells. *Rheumatol Int* 1983; 3:183-6.
  23. Winchester RJ, Agnello V, Kunkel HG. Gamma globulin complexes in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Partial characterization and relationship to lowered complement levels. *Clin Exp Immunol* 1970; 5:689-706.
  24. Dorner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:246-52.
  25. Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999; 97:188-96.
  26. Gause A, Berek C. Role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment. *BioDrugs* 2001; 15:73-9.
  27. Shaw T, Quan J, Todoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(suppl 2): ii55-ii59.
  28. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001; 167:4710-8.
  29. Zhang Z, Bridges SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin*



- North Am 2001; 27:335-49.
30. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-16.
  31. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed. Oxford, UK, Mosby, 2002.
  32. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-20. *Nat Immunol* 2002; 3:944-50.
  33. Chesnut RW, Grey HM. Antigen presentation by B cells and its significance in T-B interactions. *Adv Immunol* 1986; 39:51-94.
  34. Metlay JP, Pure E, Steinman RM. Control of the immune response at the level of antigen-presenting cells: a comparison of the function of dendritic cells and B lymphocytes. *Adv Immunol* 1989; 47:45-116.
  35. Hutloff A, Buchner K, Reiter K, et al. Involvement of inducible co-stimulator in the exaggerated memory B cell and plasma cell generation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3211-20.
  36. Carson DA, Chen PP, Silverman GJ, Kipps TJ. Immunoglobulin gene expression in systemic rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1991; 30 (suppl 1):43-6.
  37. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1029-35.
  38. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5 (suppl 4):S1-6.
  39. Hoyer BF, Moser K, Hauser AE, et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 2004; 199:1577-84.
  40. Cassese G, Arce S, Hauser AE, et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol* 2003; 171:1684-90.
  41. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2572-81.
  42. Emery P, Filipowicz-Sosnowska A, Szczepanski L, et al. Primary analysis of a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (DANCER trial) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl III):58. Abstract OP0008.
  43. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al for the REFLEX Trial Group. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2793-806.