



**Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им.акад.И.П.Палова**

НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлов

А.В.Смирнов

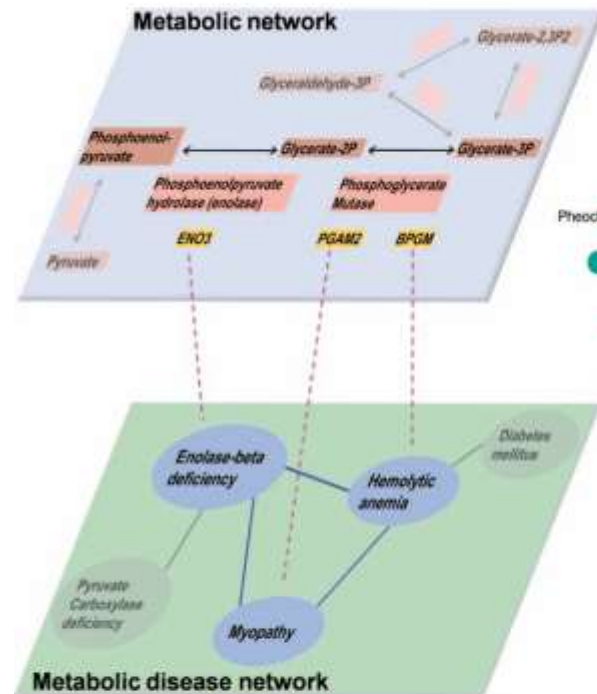
**Перспективы таргетной терапии
волчаночного нефрита**

XVII Северо-Западная нефрологическая школа

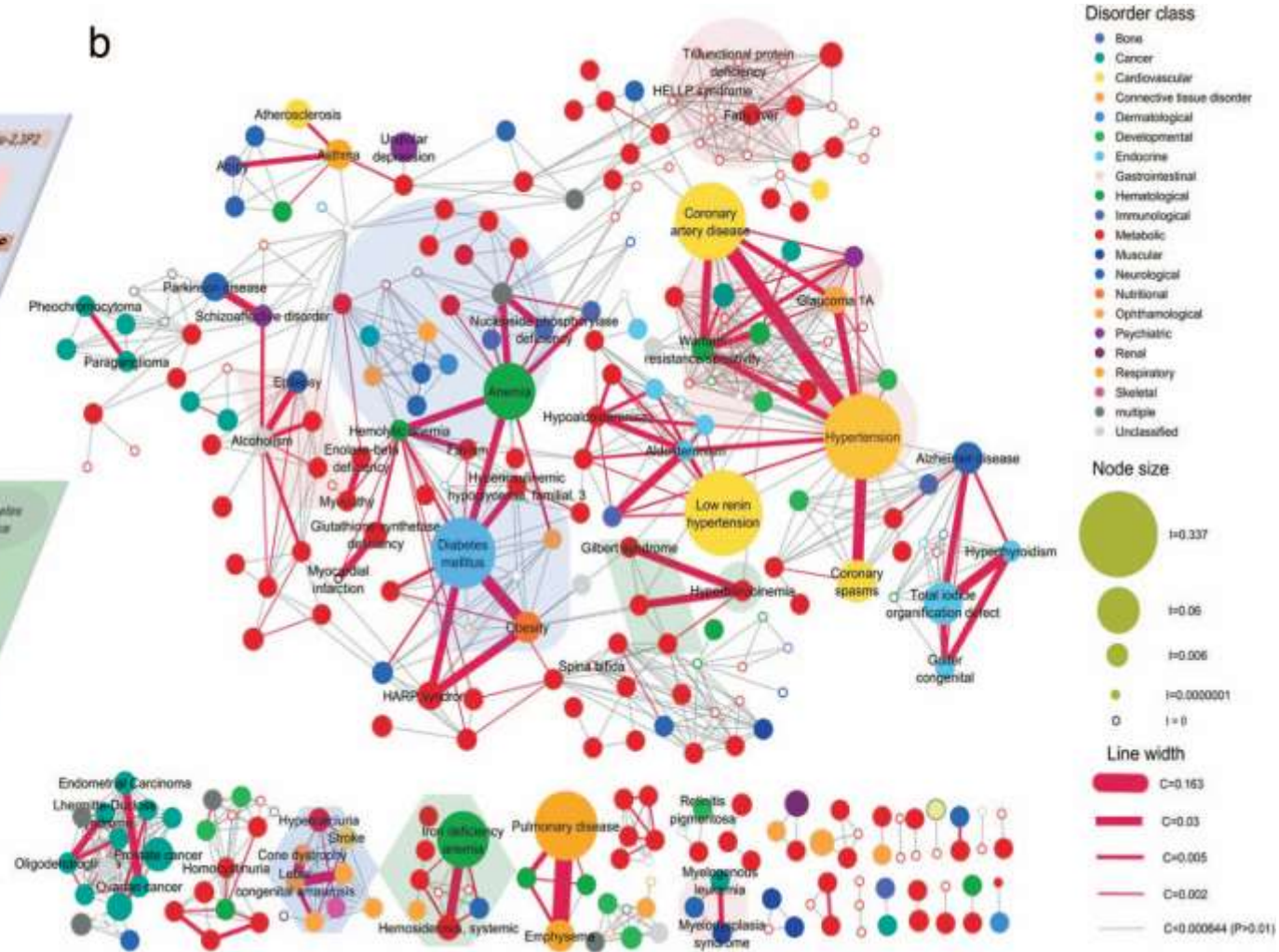
Санкт-Петербург 7-9 июня 2018 г.

Системный подход: метаболическая сеть

a



b



Таргетная терапия СКВ

Expert Review of Clinical Pharmacology

Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: are we there yet?

Chi Chiu MOK MD, FRCP

To cite this article: Chi Chiu MOK MD, FRCP (2016): Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: are we there yet?, Expert Review of Clinical Pharmacology, DOI: [10.1586/17512433.2016.1146589](https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1146589)

Why targeted therapies are necessary for systemic lupus erythematosus

L Durcan¹ and M Petri²

¹Division of Rheumatology, University of Washington, Seattle, WA, USA; and ²Division of Rheumatology, Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Lupus (2016) 25, 1070–1079.



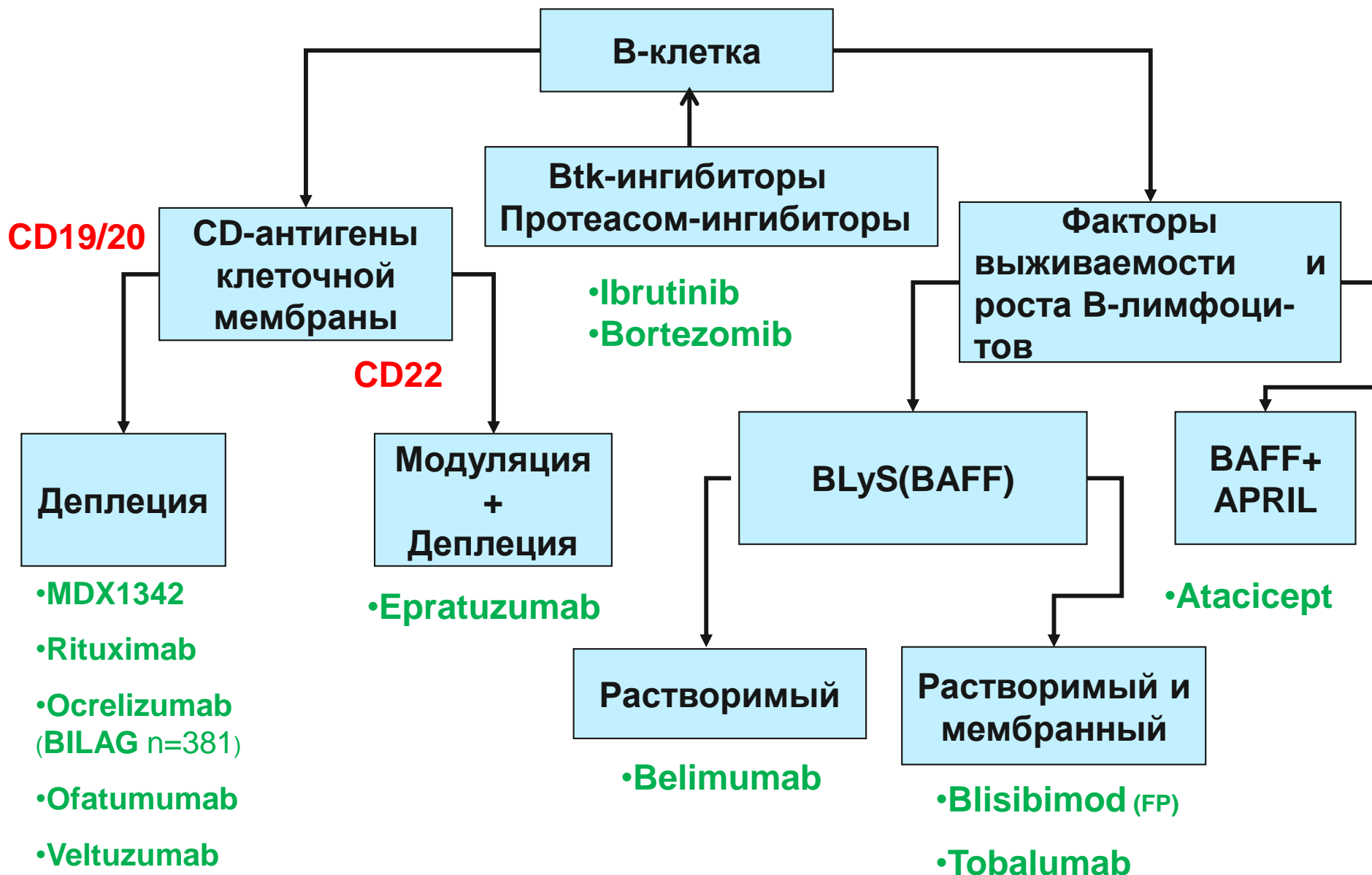
Rituximab
Ocrelizumab

Epratuzumab

Belimumab
Blisibimod
Tabalumab

Leone A. et al. Expert Rev. Clin. Immunol.11(1), 109–116 (2015)

В-клеточная таргетная терапия СКВ



Эффективность применения RTX при ВН III-IV класса

Diaz-Lagares C. et al., Autoimmun. Rev. 2012; 11:357-64
n=164 (pooled data; ВН)

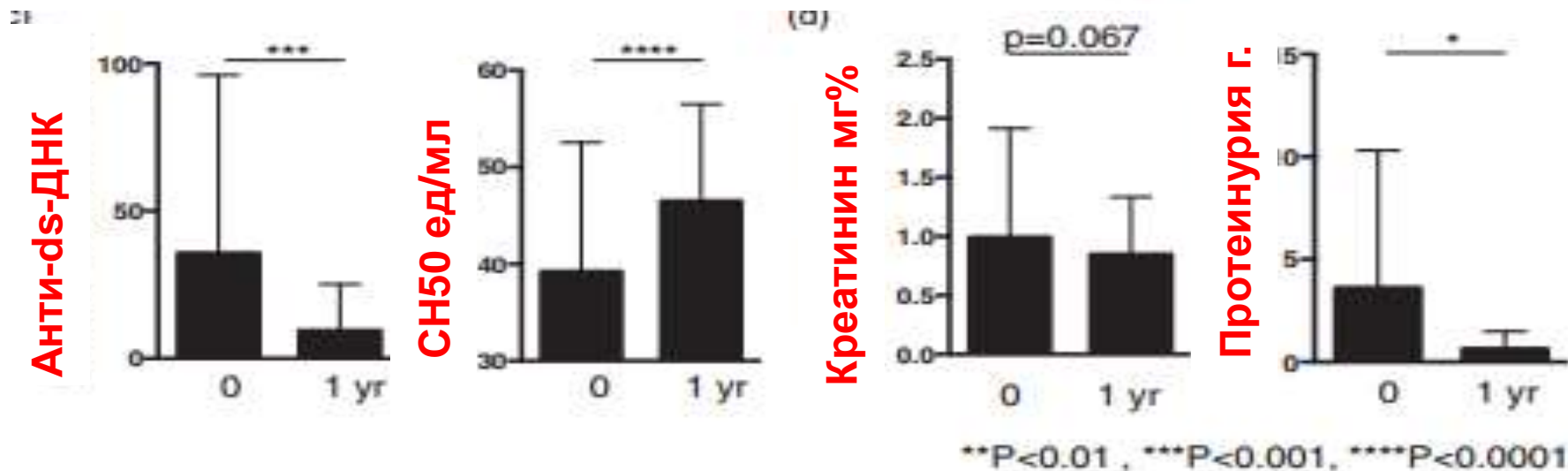
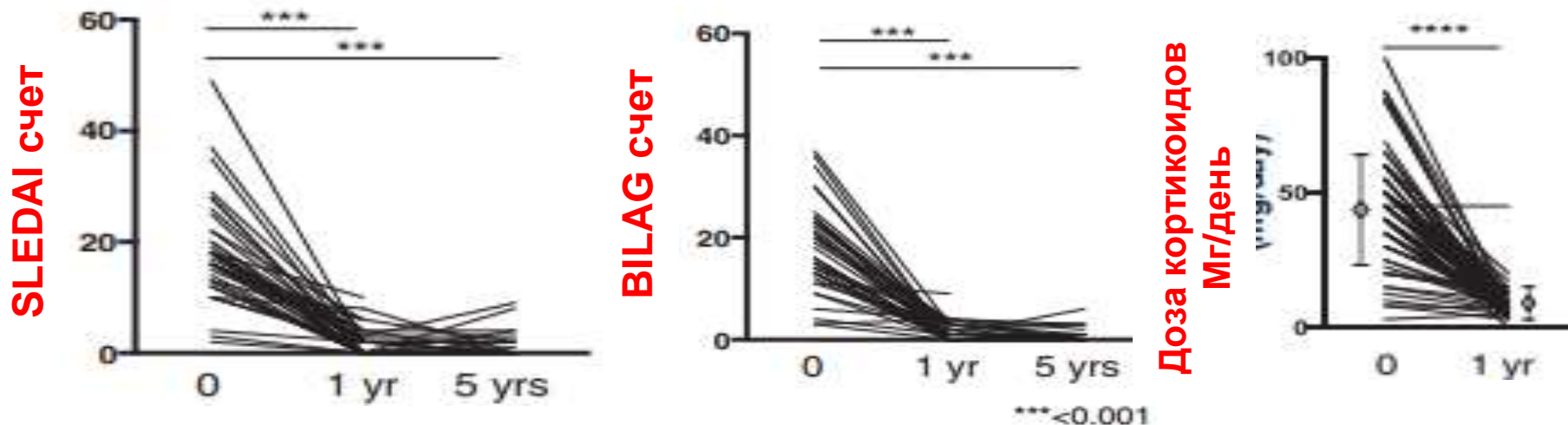
- 67% пациентов с рефрактерным ВН к стандартной терапии (ГК, Мtx, MMF, ЦФ, Аza) отвечают на RTX
- Полная ремиссия регистрируется в 27% случаев в первые 6 мес и в 30% случаев в первые 12 мес.
- Наиболее восприимчивы к лечению RTX пациенты с ВН III(70%) или III/V классов и наименее чувствительны – больные с ВН IV класса (16%)

Rovin B.H. et al., Arthritis & Rheum. 2012; 64: 1215-26 (Lunar; n=144 ВН); (Explorer; n=257; СКВ)

- Терапия RTX в большинстве случаев приводит к снижению или нормализации титра анти-ДНК-антител и нормализации уровней компонента C_3/C_4 .
- Не наблюдали существенных положительных клинических результатов через 12 мес после терапии RTX
- Комбинация RTX с MMF или ГК не даёт каких-либо дополнительных положительных результатов.

Эффективность ритуксимаба при СКВ

N=63; 36(83%) с ВН;



Показания к лечению RTX ВН:

Клинические

- ОНС и БПНС, нефротический синдром (V класс)
- Резистентность к терапии ГК и ЦФ
- Рецидивирование несмотря на адекватную терапию
- Волчаночный васкулит (легочно-почечный синдром)

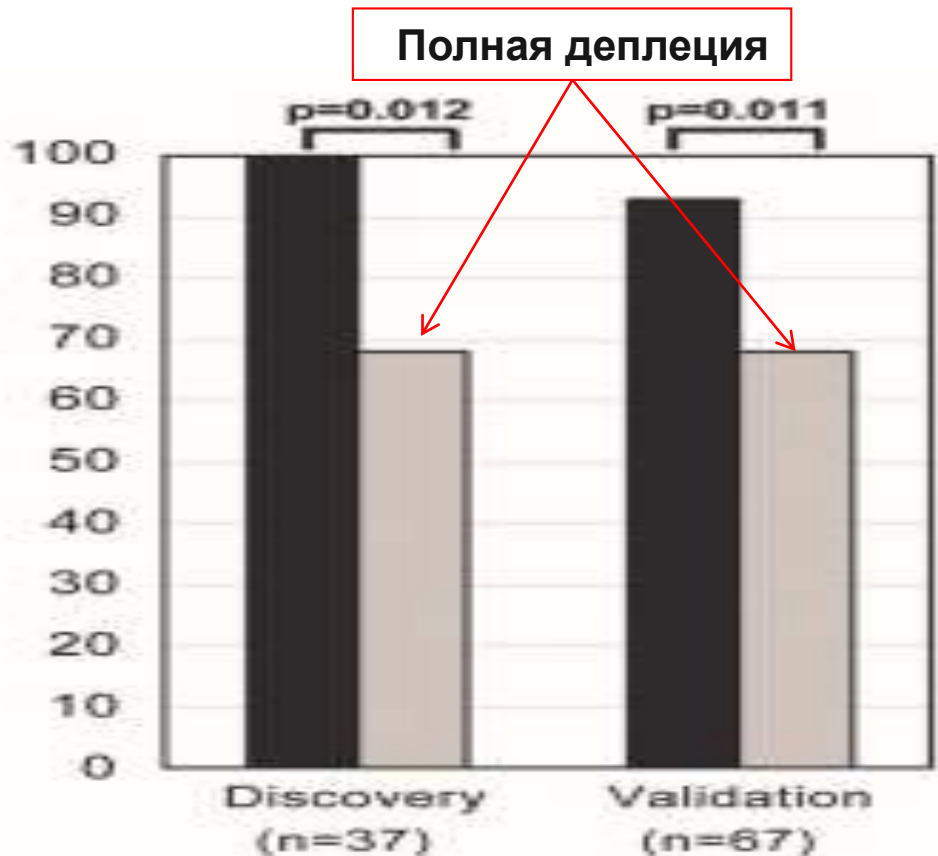
Морфологические

- Класс ВН: II, III/V(особенно), IV-s; IV-g; V(при НС)
- Индексы: а или а/с

Лабораторные

- Выраженная анемия, тромбоцитопения
- Анти-C1q-антитела; ANCA

Цель терапии: полная деплеция В-лимфоцитов



Режимы применения RTX при ВН

- 375 мг/м² 1 р. в неделю №4
- 500-700 мг/м² 1 р. в 2 недели №2 + ЦФ – 750 мг + преднизолон 1 мг/кг (циклофосфан в/в после инфузии RTX)
- 1000 мг RTX + 100 мг метилпреднизолона 1 р в 2 недели №2 ± ЦФ в/в на следующий день после инфузии RTX



The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness

Conclusions: Early treatment of patients with SLE with BCD-Therapy is safe, effective and enables a reduction in steroid use.

Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. Lupus Science & Medicine 2017

Трайл RITUXILUP : RTX + MMF без глюкокортикоидов при ВН



Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab

Sherry Masoud^{1,*}, Stephen P. McAdoo^{1,2,*}, Rachna Bedi¹, Thomas D. Cairns¹ and Liz Lightstone^{1,2}

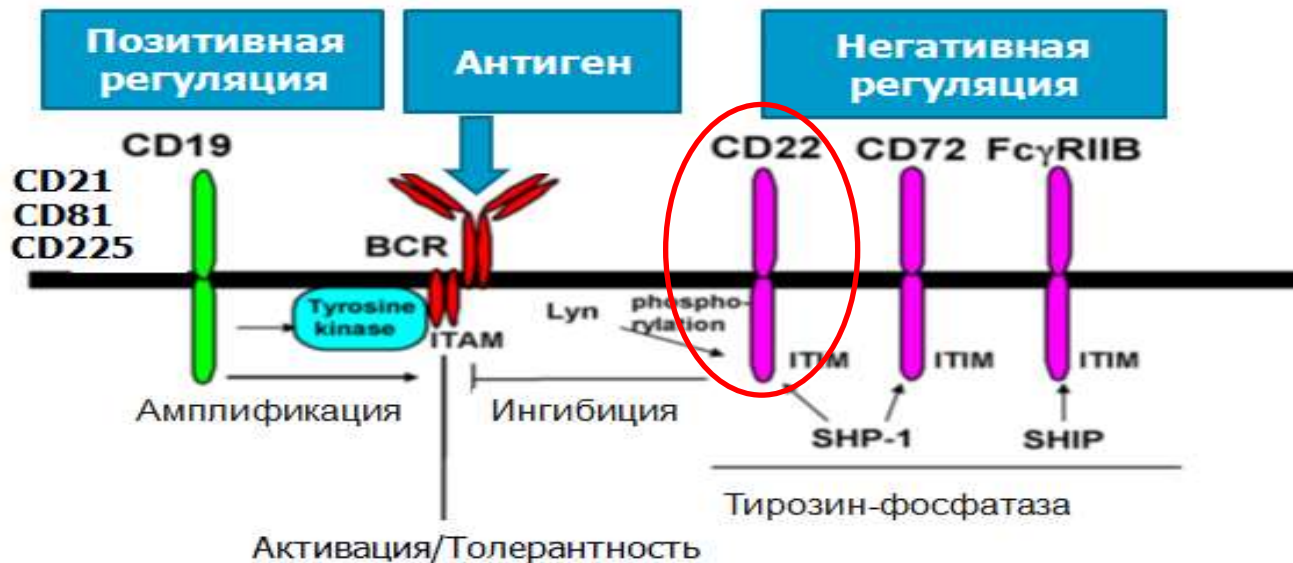
[Rheumatology \(Oxford\). 2018 Mar 19](#)

Conclusion. In this pre-treated cohort with long-standing SLE, ofatumumab was a well-tolerated, safe and effective alternative to rituximab for B cell-depletion therapy.

Механизмы действия эпратузумаба

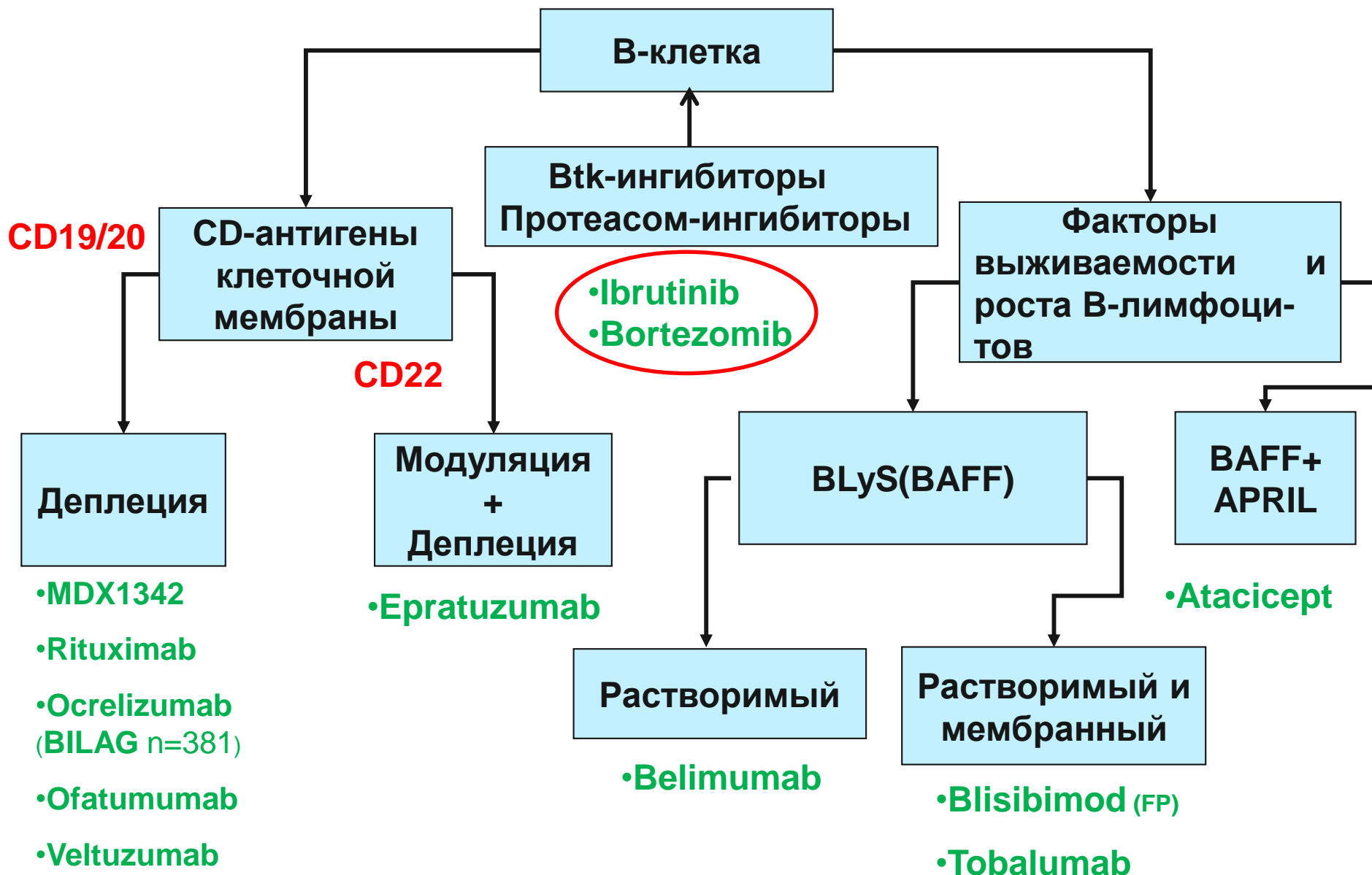
- Снижает количество циркулирующих В-лимфоцитов за счёт антител-зависимой цитотоксичности на 35-40%
- Ингибирует BCR-сигнал за счёт фосфорилирования ITIM
- Уменьшает пролиферацию и миграцию В-лимфоцитов
- Снижает продукцию IL-6 и TNF-α В-лимфоцитами и не влияет на секрецию регуляторного IL-10
- Трайлы: ALLIVIATE-1,2; EMBLEM (600мг/неделя;N=4: ответ BILAG в 51,4% случаев, у 30%-выраженный)

Dörner T. et al. Autoimmn. Rev. 2015F;leischer V. et al. Arthritis Research Therapy, 2015

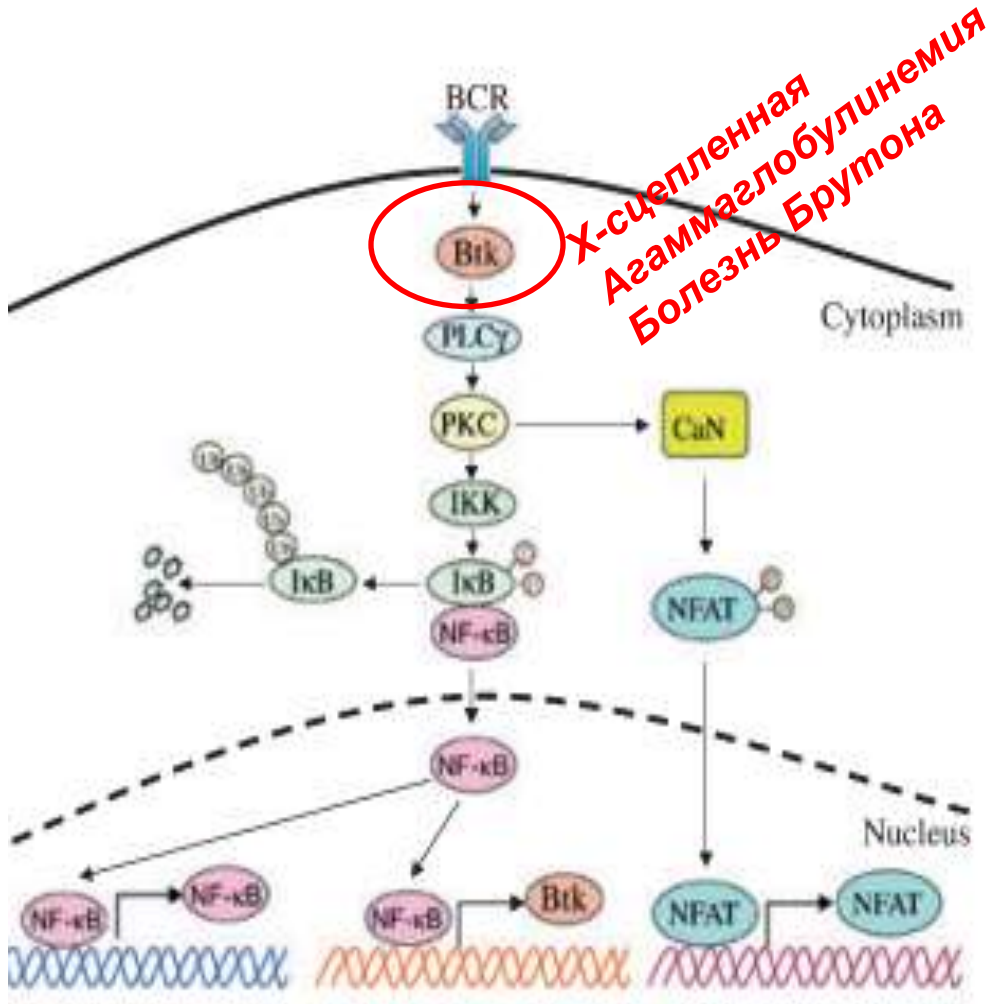


Иммунорецепторные, основанные на тирозине мотивы, активирующие (ITAM) и ингибирующие (ITIM) функцию В-лимфоцитов

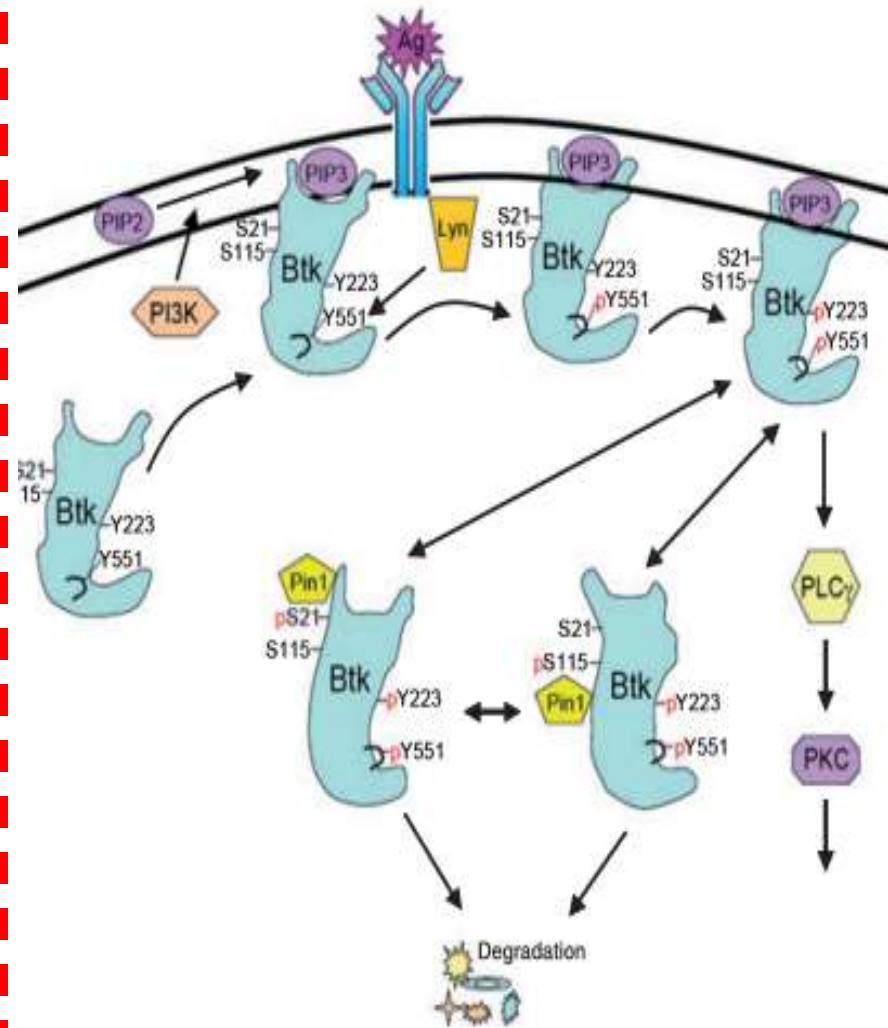
В-клеточная таргетная терапия СКВ



Механизм действия тирозинкиназы Брутона в лимфоцитах



**Х-сцепленная
Агаммаглобулинемия
Болезнь Брутона**

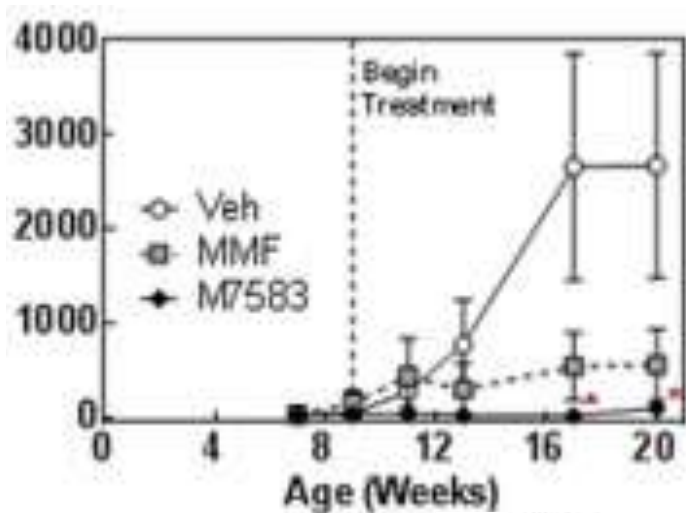


В-лимфоцит

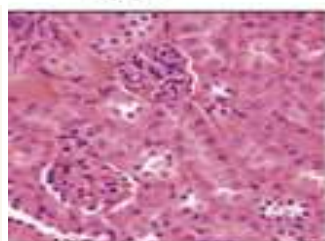
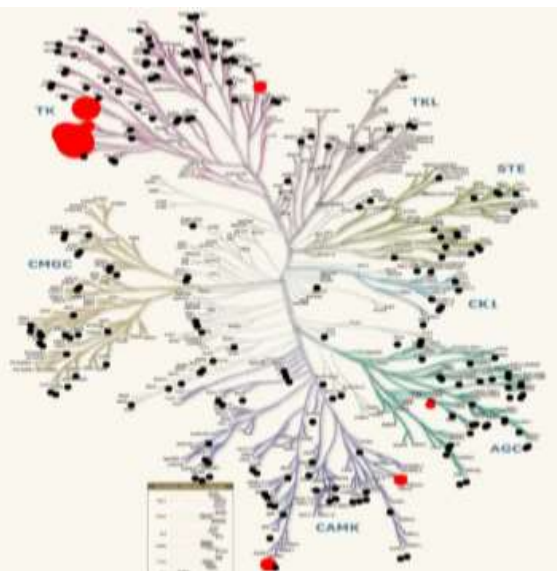
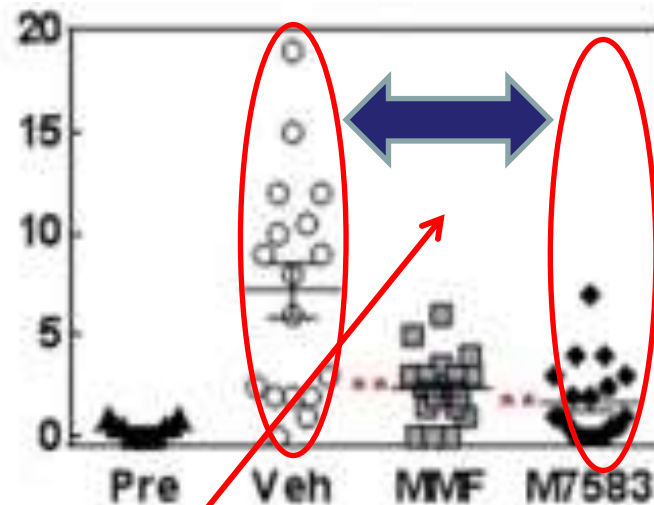
При СКВ – потеря В-кл толерантности

Ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk) в экспериментальной модели СКВ

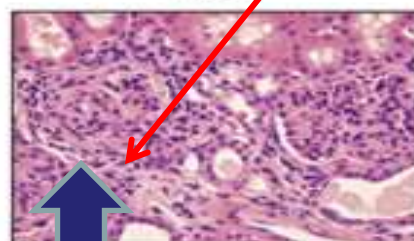
Альбумин мочи мг/г



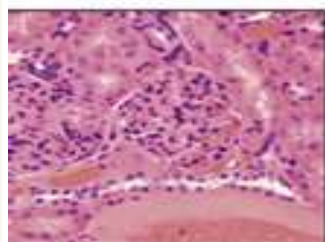
Гистолог.счет



MMF



M7583



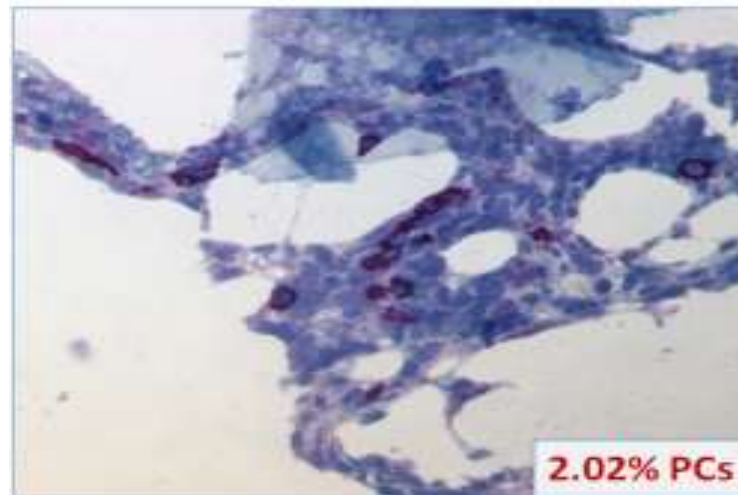
Деплетирующий эффект бортезомиба при СКВ

Плазматические клетки

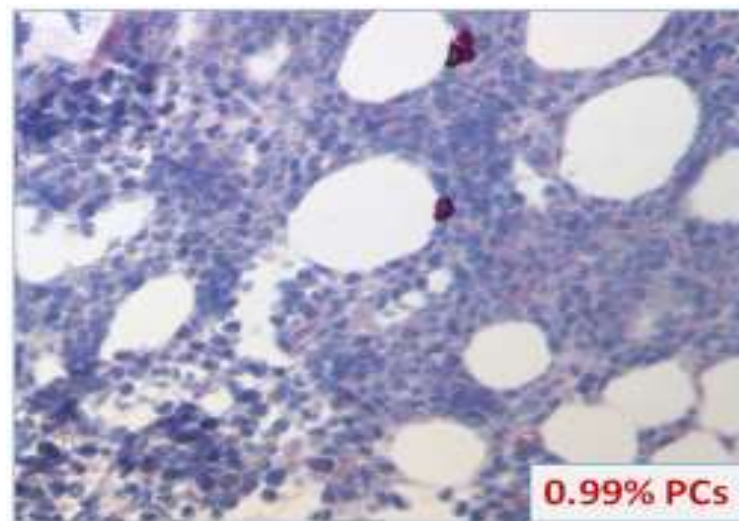
Костный мозг

До лечения

Периферическая кровь



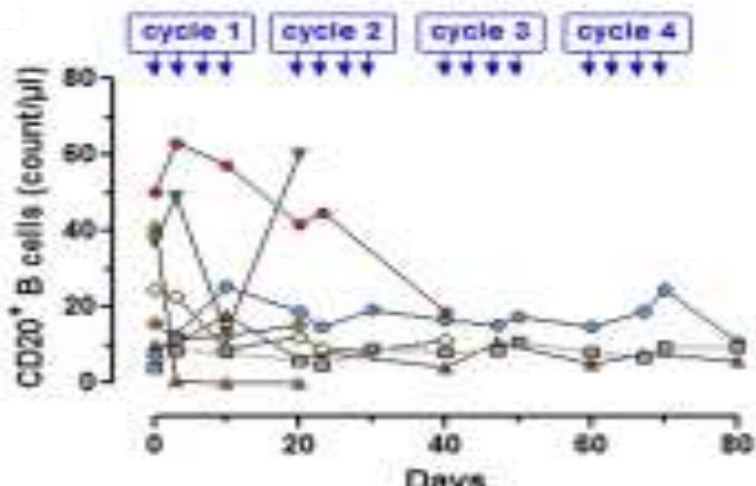
После 4-х курсов



Плазмациты



В-лимфоциты

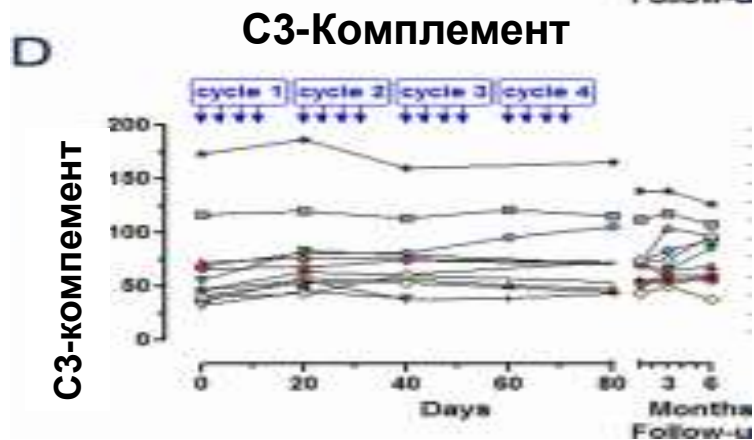
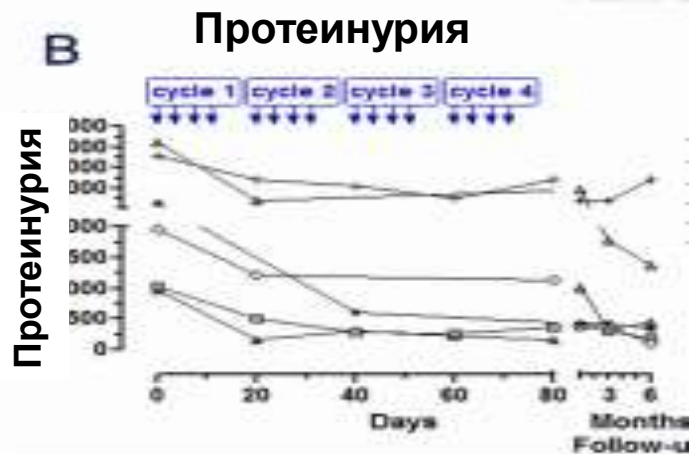
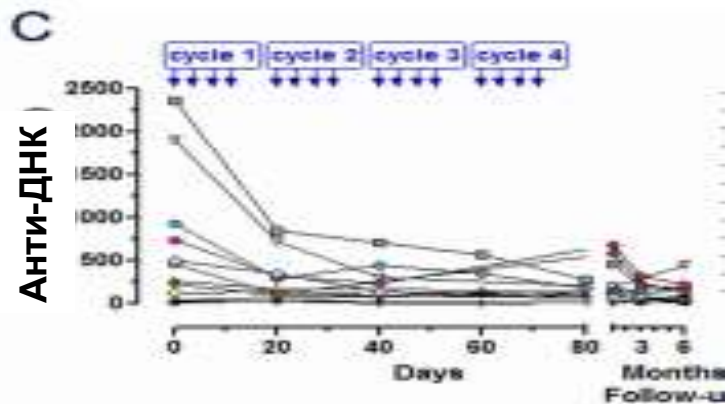
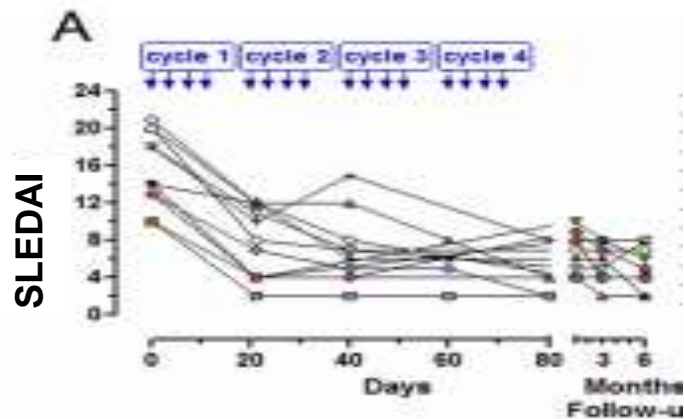


Бортезомиб при рефрактерном течении СКВ

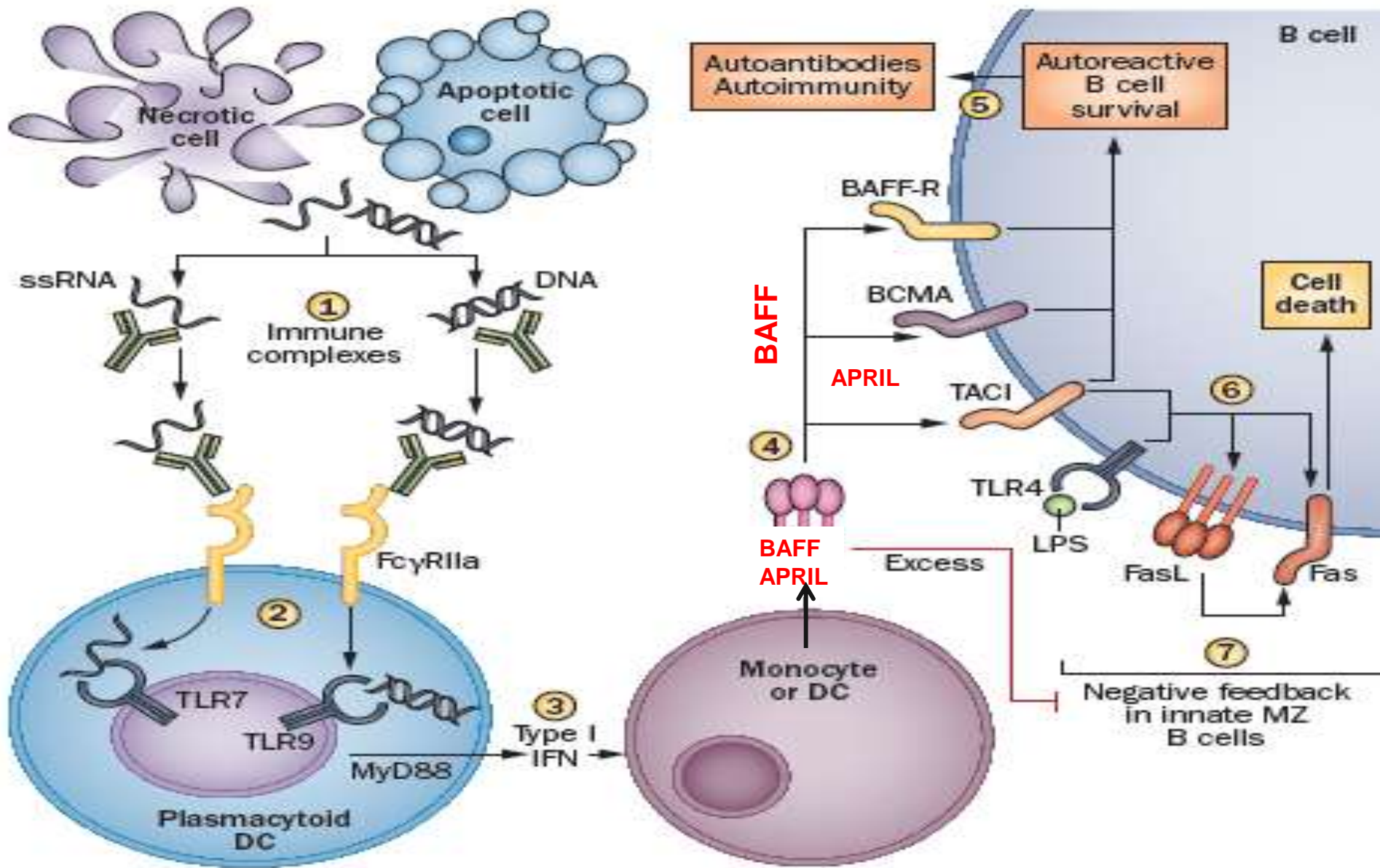
N=12; Btz 1-4 цикла по 21 день

SLEDAI-2K

Анти-ДНК



Участие BAFF (BLyS) и APRIL в патогенезе СКВ



Таргетная терапия СКВ, направленная на факторы роста В-лимфоцитов

- Анти-BLyS(BAFF):
 - Belimumab (Бенлиста, РФ)(soluble BAFF)
 - Blisibimod (sol.+membrane BAFF) - fusion protein
 - Tobalumab (sol. + membrane BAFF)

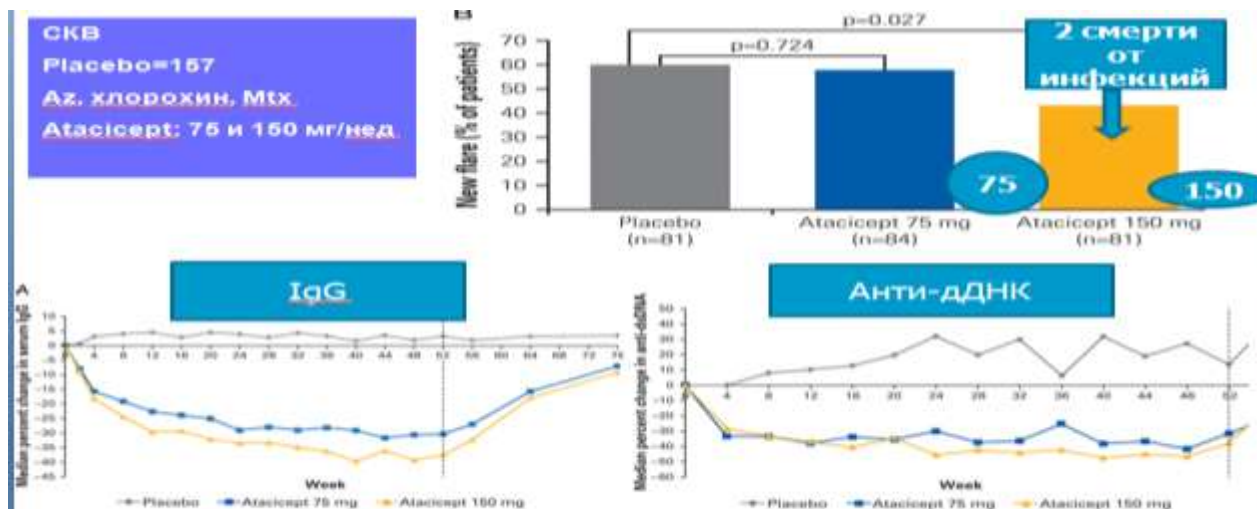
TACI-IgG₁-белок слияния (fusion-protein)

- Atacicept (sol. + membrane BAFF + APRIL + снижение Т-лимфоцитов)

Белимумаб: BLISS-52(n=865); BLISS-76(n=819)

- Выше % ответа на терапию
- Ниже % тяжелых осложнений
- Нормализация С3 комплемента
- Нормализация анти-дДНК-антител
- Снижение протеинурии и ренальная ремиссия у отдельных пациентов

Трайл BLISS-LN

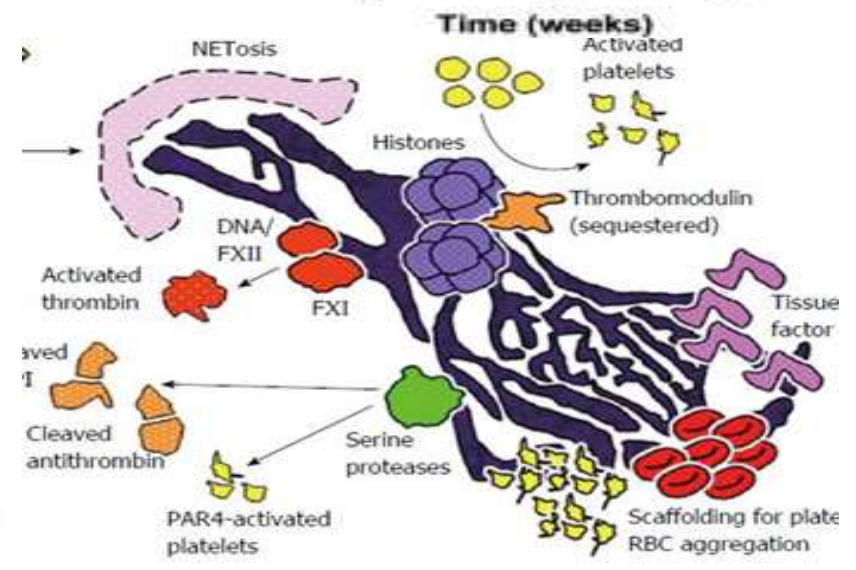
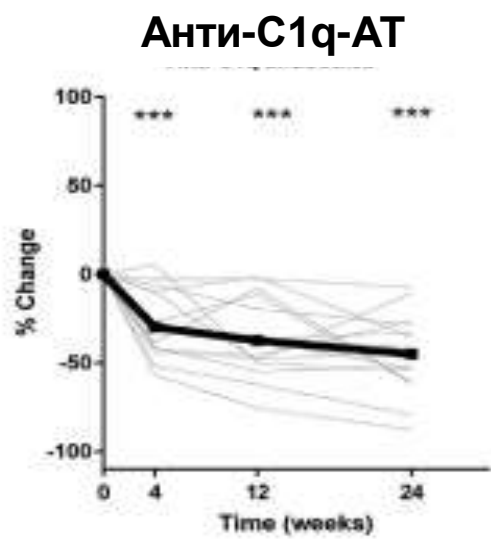
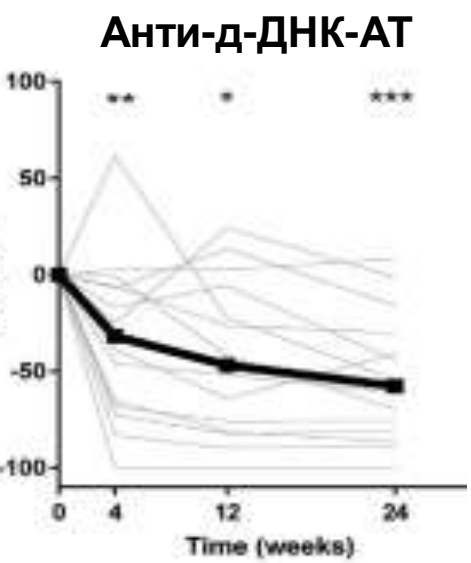
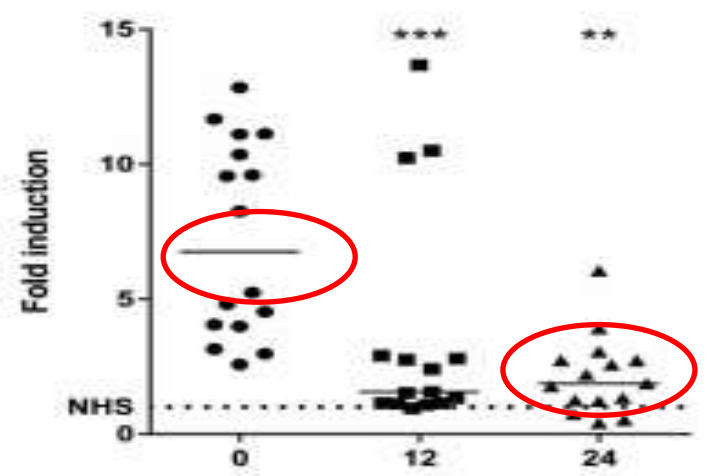
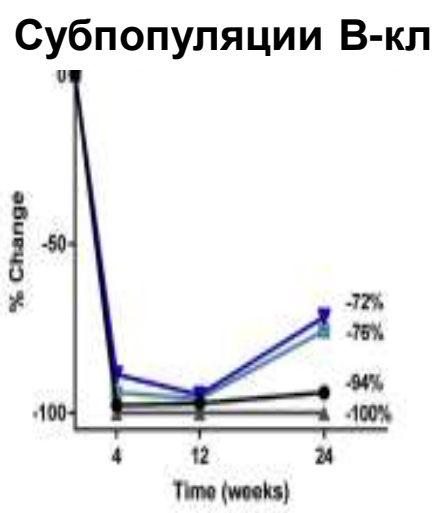
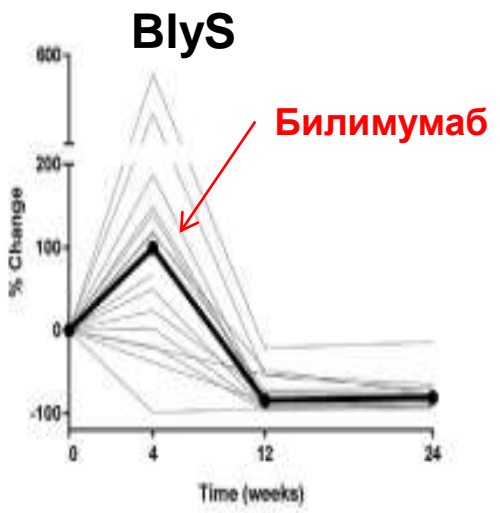


Плейотропные эффекты белимумаба

- Сохраняет свою эффективность в костном мозге и вторичных лимфоидных органах (NL, селезёнка)
- В костном мозге подавляет образование плазматических клеток памяти, хранящих информацию о продукции аутоантител [Kim S.S. et al. Ther.Adv.Chronic Dis. 2012; 3:11-23]
- Во вторичных лимфоидных органах подавляет образование В-лимфоцитов-памяти, хранящих информацию об аутоиммунности (В-лимфоциты с нарушенной толерантностью) [Dhaun N. Lancet 2011, 377: 2079-80]
- Подавляет BAFF-опосредованную Т-клеточную продукцию IFN- γ и ИЛ-2, а также пролиферацию Ткл, обусловленную ИЛ-2 [Dhaun N. Lancet 2011]
- В селезёнке подавляет созревание В-лимфоцитов и селекцию аутоиммунных клеток [Zubair A. et al. J.Nephrol 2013; 26:953-9].8

Комбинация ритуксимаба с белимумабом при тяжелой СКВ

Образование NET ex vivo



Ashish N Rao et al. World J Cardiol. Dec 26, 2015; 7(12): 829-842

T. Kraaij et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus [J Autoimmun.](#) 2018 Apr 7. [Epub ahead of print]

Показания к назначению белимумаба при СКВ

10 мг/кг, В/в в течение 1 часа 0, 14, 28 дни и далее 1 Раз в 4 недели

Основные

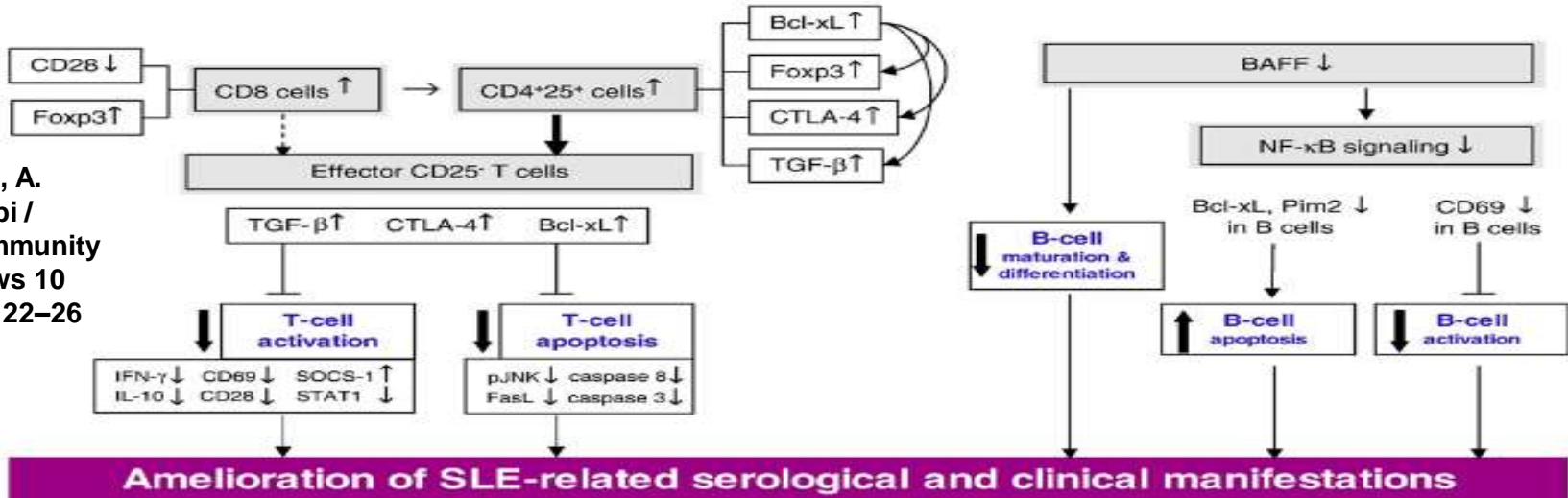
- Клинические признаки активности, несмотря на адекватную поддерживающую терапию (ГК, ГХ, Aza, Mtx, MMF, ЦФ) SELENA-SLEDAI=9-10
- Артриты, кожные изменения, серозиты
- Частые обострения, несмотря на удовлетворительный эффект поддерживающей терапии
- BlyS > 2ng/ml; anti-Sm > 15U/ml, C3 < 900mg/ml; anti-dsDNA > 80IU/ml; CRP > N; лимфопения (Roth DA Lupus 2015)

Дополнительные

- Невозможность повышения дозы ГК из-за кушингоида, сахарного диабета и др.
- Неудовлетворительная переносимость базисной поддерживающей терапии

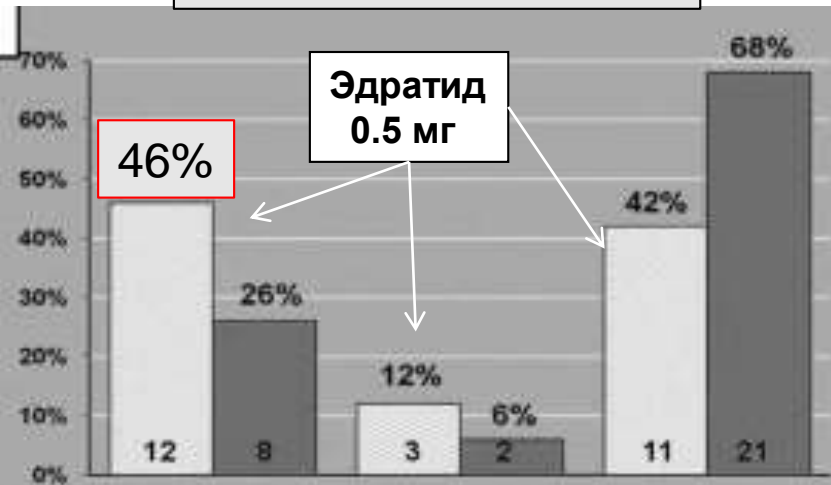
Применение эдратида (толерогенный hCDR1 пептид) при СКВ

Mozes, A.
Sharabi /
Autoimmunity
Reviews 10
(2010) 22–26



**BILAG-ответ при титре
анти-дДНК > 30 UI**

Methods: Patients (n=340) with SLE ≥ 4 ACR criteria (4–11, mean 7) with active disease (SLEDAI-2K of 6–12)



**Значимый
ответ**

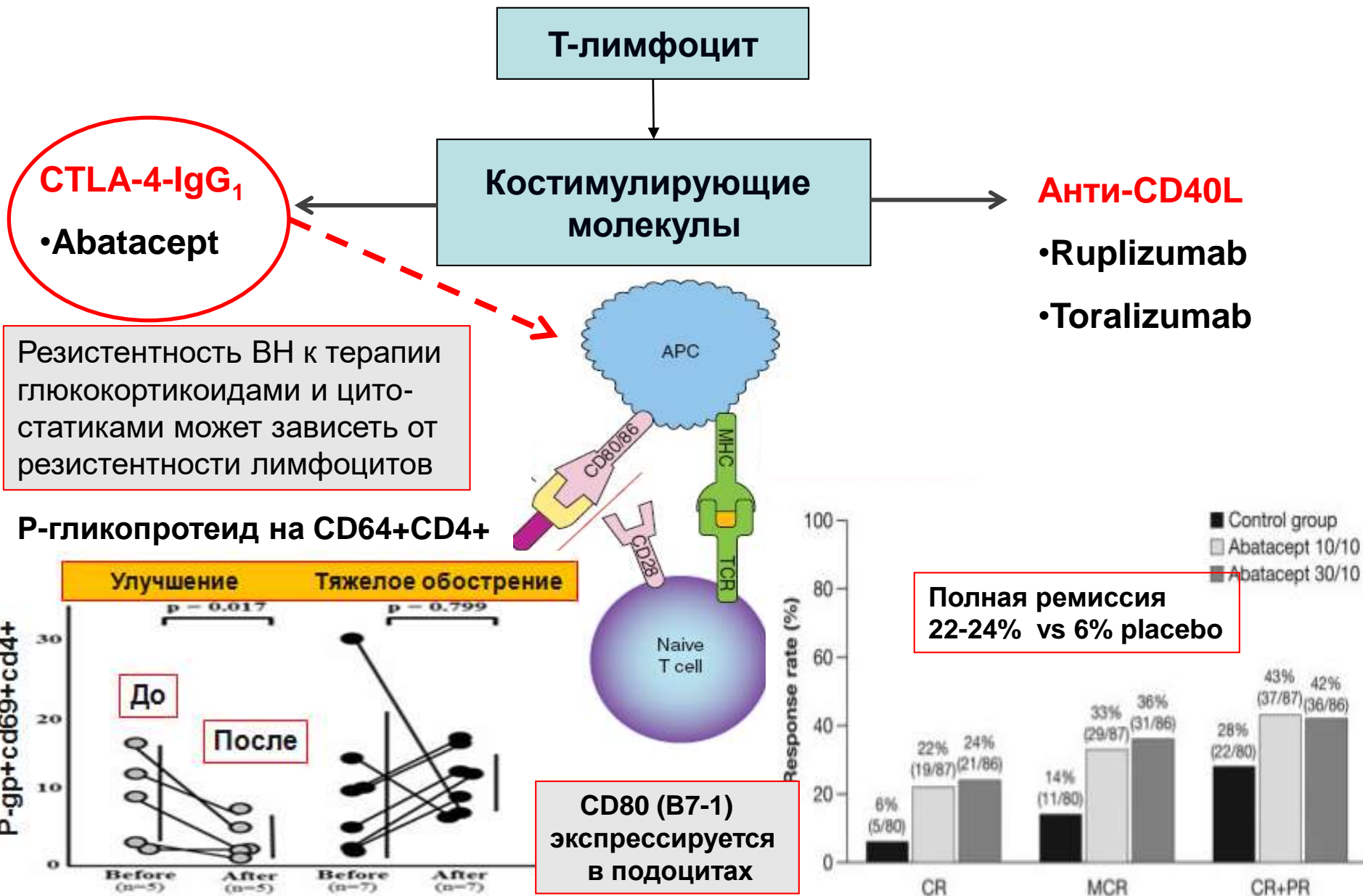
**Частичный
ответ**

**Нет
ответа**

Суммарный SRI-ответ

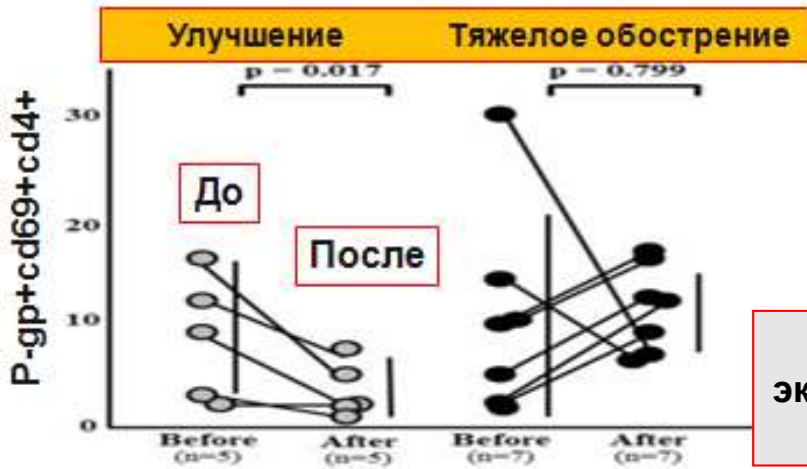


Т-клеточная таргетная терапия СКВ

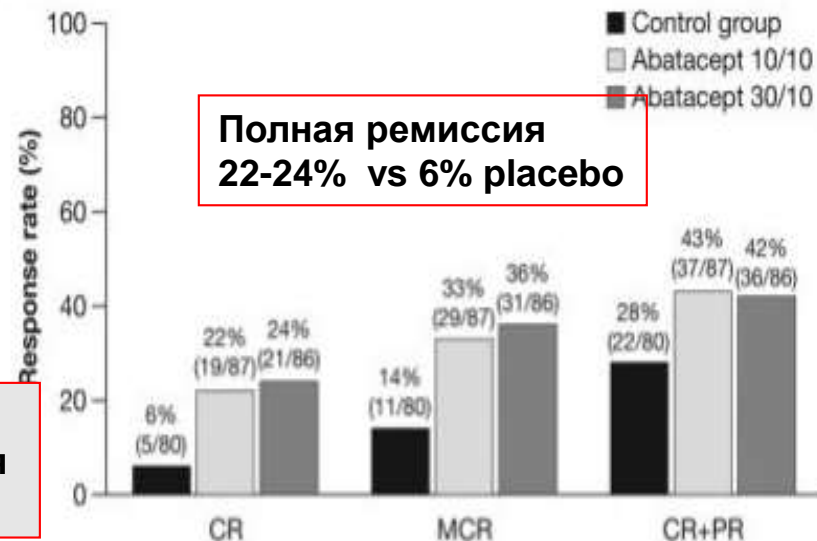


Резистентность ВН к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками может зависеть от резистентности лимфоцитов

Р-гликопротеид на CD64+CD4+



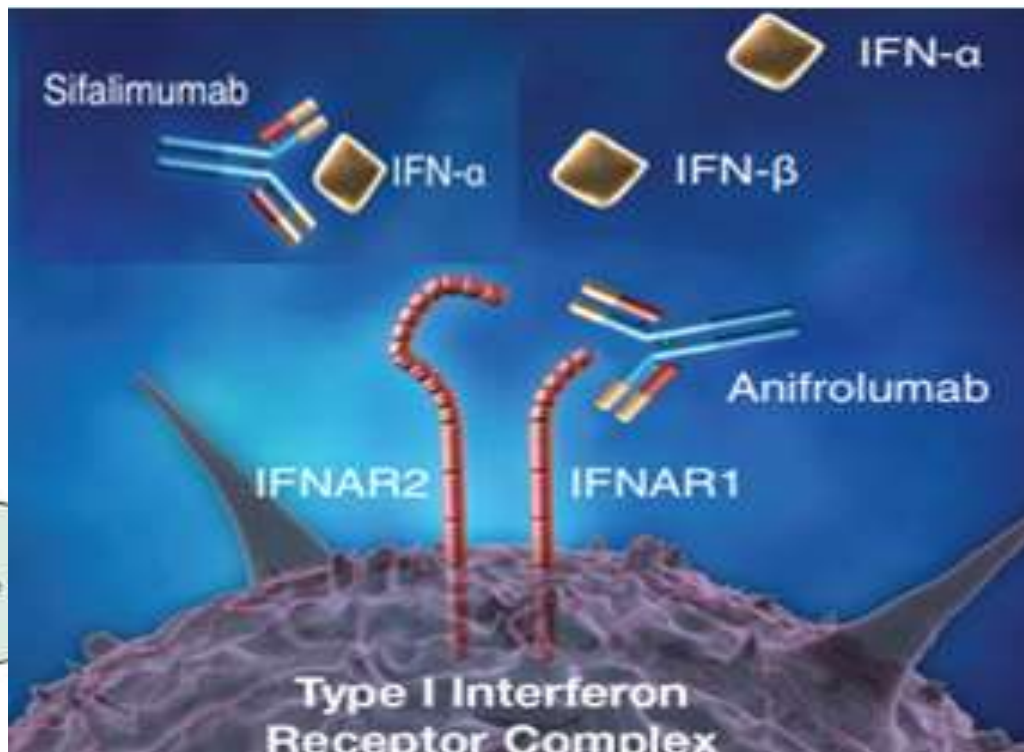
Tsujimura S, et al. RMD Open 2017; 3



Таргетная терапия СКВ



Экспрессия генов, индуцированная IFN I типа при СКВ



Monocytes
↑ Differentiation into dendritic cells

haemopoietic cells
↑ MHC
↑ cytokine expression

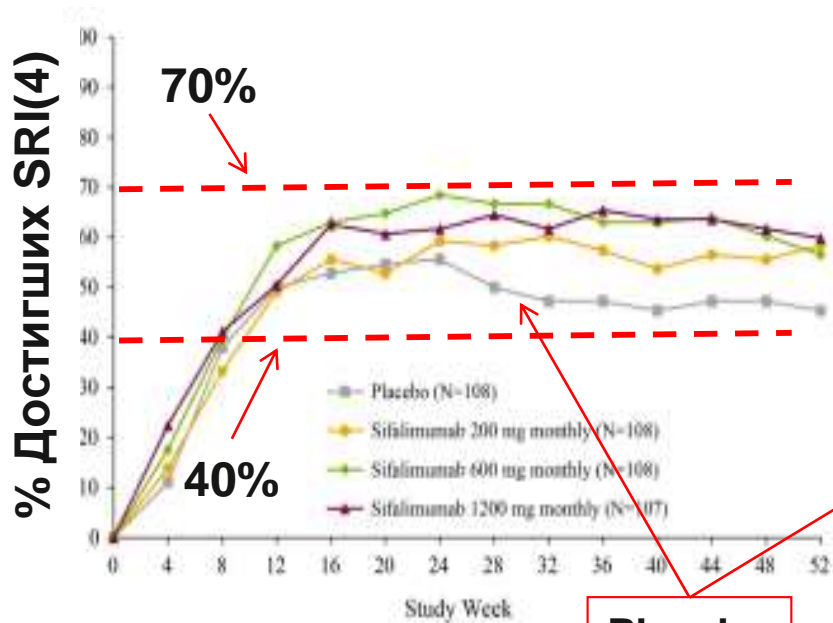
Dendritic cells
↑ MHC ↑ BAFF
↑ Costimulatory molecules
↑ T-cell activating capacity

Natural killer cells
↑ MHC
↑ Killing capacity
↑ Interferon γ

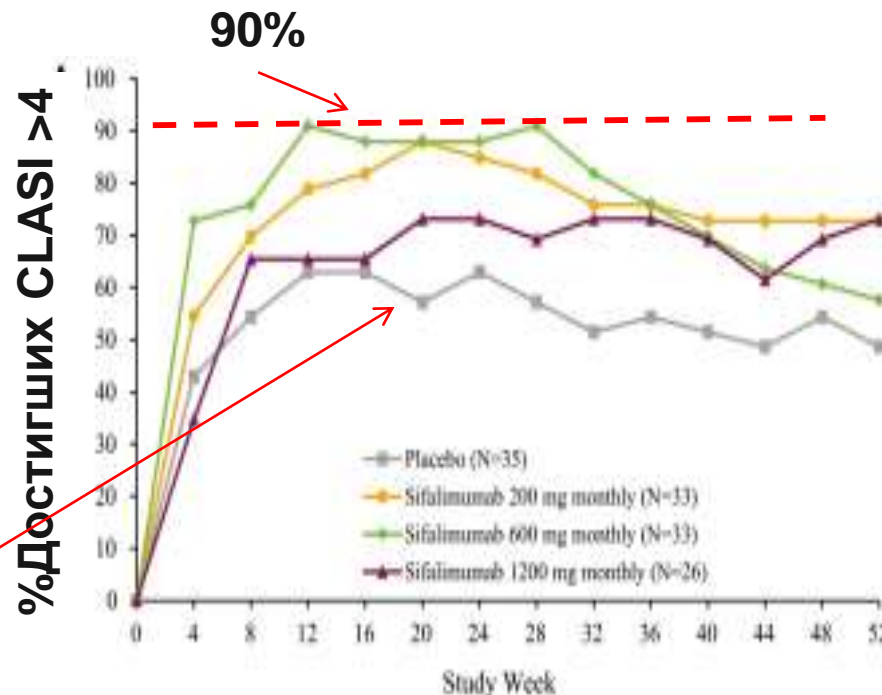
T cells
↑ MHC
Activation
↑ B-cell activating capacity

B cells
↑ MHC
Immunoglobulin class switch
Plasma-cell differentiation

Эффективность применения сифалимумаба (анти-IFN α моноклонального антитела) при средне- и тяжелой СКВ (РКИ с двойным плацебо)



Placebo



Secondary end point. Panel A shows CLASI responder rate (patients with a CLASI activity score greater ≥ 10 at baseline who achieved a ≥ 4 -point reduction) (mITT population)

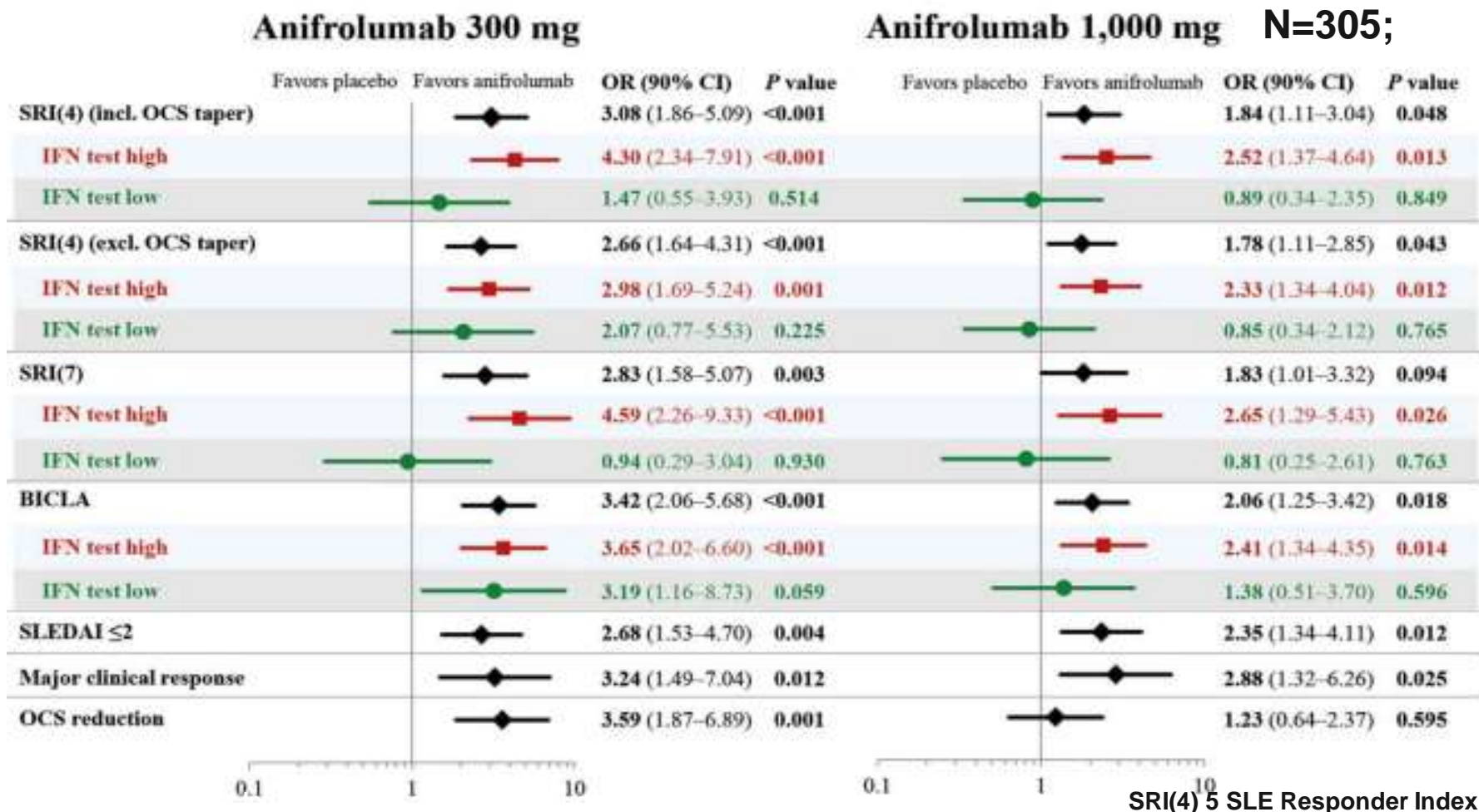
CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; mITT, modified intention-to-treat; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

N=431; сифалимумаб ежемесячно: 200; 600; 1200 мг. Конечная точка SRI ≤ 4 была достигнута:

Placebo:	45,4%
200mg	58,3%
600mg	56,5%
1200mg	69,8%

Эффективность применения анифролумаба при СКВ

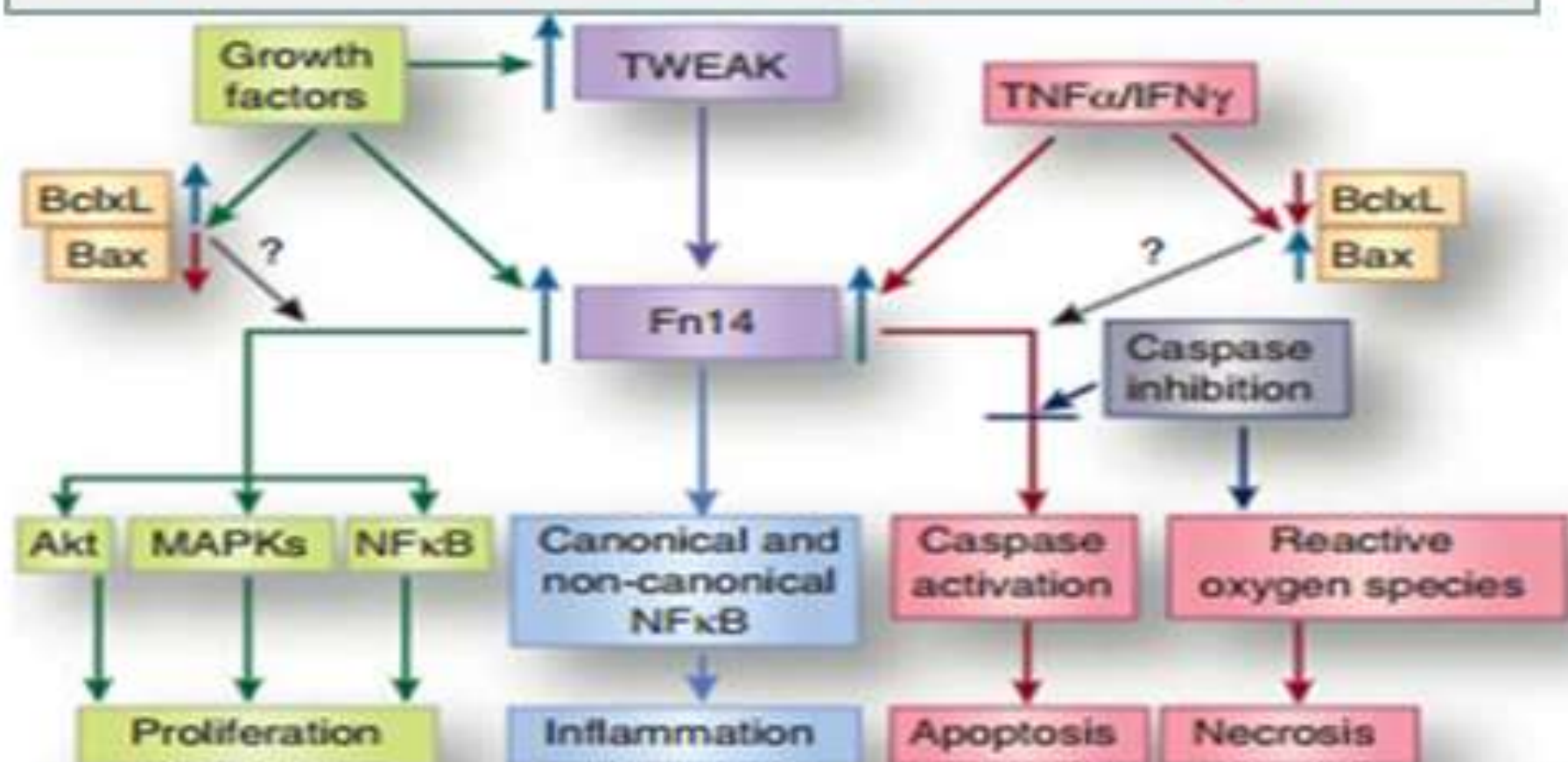
Интенсивность IFN-signature снижается на 85% к 169 дню при дозе 300мг и на 95% к 85 дню при дозе 1000мг
 Morehouse C et al. Arthritis Rheum 2014;66:719



SRI(4) 5 SLE Responder Index

requiring a \$4-point reduction in SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI- 2K) score; OCS 5 oral corticosteroid; BICLA 5 British Isles Lupus Assessment Group 2004–based Combined Lupus Assessment.

TNF-подобный индуктор апоптоза (TWEAK)



Ana Belen Sanz et al *Kidney International* (2011) 80, 708–718

**BIIB023 – моноклональное анти-TWEAK-антитело:
The ATLAS (Anti-TWEAK in Lupus Nephritis Patient Study**

NCT01499355 2015

Будущее

Нефробиопсия СКВ-рецидив

Настоящее

Протеомный/транскриптомный анализ нефробиоптата

Гистологический анализ нефробиоптата

Идентифицировать биомаркеры:
•Терапевтического ответа
•Иммунных и воспалительных путей

Стандарты терапии, соответствующие морфологическому паттерну

Индивидуально-подобранный стандарт терапии биомаркеров

Полная

Неполная клиническая ремиссия

Спасибо за внимание!

Полная ремиссия

Частичная ремиссия

Повтор биопсии

Протеом-транскриптом метаболом анализ биопсии

Повторная биопсия

Верификационная биопсия

Коррекция терапии в соответствии с признаками активности в биоптате

Индивидуально-подобранная терапия

Идентификация индивидуального патогенетического пути

Полная клинко-морфологическая ремиссия

