Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите

Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Екатерина Валерьевна Супоницкая; **ekaterina.s@mtu-net.ru**

Contact: Ekaterina Suponitskaya; **ekaterina.s@mtu-net.ru**

Поступила 26.06.14

Е.Л. Супоницкая – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Е.Н. Александрова – заведующая клинической лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Е.Л. Насонов – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

Рассматриваются механизмы действия цитокинов BAFF/BLyS и APRIL при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, зависимость клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) от уровней этих цитокинов, влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на уровень BAFF/BLyS и APRIL при РА и СКВ.

Ключевые слова: BAFF/BLyS; APRIL; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545–552.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BAFF/BLyS AND APRIL IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Suponitskya E.V., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

The present work is devoted to mechanisms of action of cytokines BAFF/BLyS and APRIL in immune inflammatory rheumatic diseases; correlation between the level of this cytokines and activity of rheumatic arthritis and systemic lupus erythematosus (SLE); impact of the biologic agents on the level of BAFF/BLyS and APRIL at RA and SLE.

Key words: BAFF/BLyS; APRIL; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; genetically engineered biologic drugs.

Reference: Suponitskya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):545–552.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-545-552

В последние годы значительно возрос интерес к изучению механизмов активации В-клеток при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА) и других иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [1, 2]. Важными факторами, контролирующими рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, являются два цитокина, относящихся к семейству фактора некроза опухоли α (ФНОα): BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор), и APRIL (a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд) [3]. Рецепторами для них служат BCMA (B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания), TACI (transmembrane activator and calcium-modulating

cyclophilin ligand interactor – трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), которые экспрессируются на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток (BAFF-R) [4]. BAFF и APRIL продуцируются стромальными клетками лимфоидных органов, миелоидными клетками (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) и остеокластами [5, 6].

BAFF существует в двух формах: связанной с мембраной и свободной растворимой [7]. Связанная форма BAFF экспрессируется на поверхности большого количества иммунных клеток (моноциты, активированные макрофаги, Т-клетки, дендритные клетки), причем его экспрессия и секреция могут усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов [8]. После отделения от мембраны BAFF переходит в свободную форму и становится растворимым тримером, служащим лигандом для трех рецепторов (BCMA, TACI и BR3). BAFF является единственным лигандом для BR3, в то время как TACI и BCMA могут связываться не только с BAFF, но и с APRIL. Взаимодействие лиганда с рецептором различается по степени аффинности: BAFF сильнее связывается с BR3, чем с BCMA или TACI.

По данным исследований *in vitro*, BAFF является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку, выживание плазматических клеток и переключение синтеза IgG [7]. Результаты исследований на животных моделях показали, что увеличение экспрессии BAFF может приводить к системному аутоиммунному заболеванию. У BAFF-трансгенных мышей развиваются тяжелая В-клеточная гиперплазия и люпус-подобное заболевание, характеризующееся наличием аутоантител к ядерным антигенам и отложением иммунных комплексов в почках [9, 10]. Кроме того, на двух мышиных моделях СКВ (MRL/Mp-lpr/lpr и NZB/W F1) был выявлен повышенный уровень BAFF, который коррелировал с аутоиммунным поражением почек, причем лечение с помощью растворимых рецепторов BAFF существенно улучшало выживание «люпус-мышей» [11].

В отличие от BAFF, эффекты которого хорошо известны, потенциальная роль APRIL в патогенезе ИВРЗ представляется менее значимой и ясной. Ранее сообщалось, что APRIL может являться стимулятором В-клеток *in vitro* [12], что позволяет предположить его участие в механизмах активации В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях, в частности РА [13]. Действительно, высокий уровень APRIL обнаружен в синовиальной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [14], а одновременная блокада BLyS и APRIL с помощью TACI-Ig уменьшает прогрессирование и активность коллаген-индуцированного артрита – наиболее частой мышиной модели РА у человека [11, 15]. Вместе с тем L. Fernandez и соавт. [16] продемонстрировали, что APRIL обладает способностью подавлять продукцию коллаген-специфических антител, отложение иммунных комплексов и активацию тучных клеток в суставах у трансгенных по данному цитокину мышей, сдерживая развитие коллаген-индуцированного артрита. По данным C.O. Jacob и соавт. [17], APRIL не оказывал существенного влияния на патогенез СКВ: у мышей с дефицитом APRIL (NZM2338. April-/-) и у дикого типа мышей (WT NZM2338) клинические проявления заболевания были похожими. У мышей с одновременным дефицитом APRIL и BAFF (NZM2338. Baff-/-.April-/-) наблюдалось более выраженное уменьшение количества плазмоцитов костного мозга, уровней антихроматиновых антител и антител к двуспиральной (дс) ДНК в крови, чем у мышей, не имеющих гена *Baff* (NZM2338. Baff-/-), однако тяжесть поражения почек была одинаковой в обеих когортах животных. По мнению авторов, комбинированное подавление APRIL и BAFF с помощью TACI-Ig сопровождается усилением иммуносупрессии без повышения терапевтической эффективности препарата.

BAFF при СКВ и РА

Показано увеличение концентрации BAFF в сыворотке крови при СКВ, РА, болезни Шегрена (БШ), АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и в синовиальной жидкости при РА [14, 18–30], которое в ряде случаев коррелирует с уровнем циркулирующих аутоантител [22, 23]. Полагают, что гиперпродукция BAFF может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [5].

По данным литературы, повышенный уровень BAFF выявляется у 30–50% больных СКВ [21, 26, 27] и 10–20% больных РА [20, 26, 28].

В исследовании A. Becker-Merok и соавт. [26] в группе больных СКВ (n=42) повышенный уровень BAFF выявлялся у 57,1% пациентов, а в группе больных РА (n=60) – у 10% ($p<0,01$). У больных СКВ медиана сывороточной концентрации BAFF (2,7 нг/мл) была выше, чем у больных РА (1,35 нг/мл) и доноров контрольной группы ($p<0,001$), а уровень BAFF у больных РА и доноров достоверно не различался. В группе СКВ (90% женщин, средний возраст 45,1 года, средняя длительность болезни 9,8 года) обнаружена прямая корреляция уровня BAFF со SLEDAI ($Rs=0,33$, $p=0,03$) и концентрацией С-реактивного белка (СРБ; $Rs=0,31$, $p=0,05$), При наличии у пациентов антител к Sm и RNP уровень BAFF был выше, чем у серонегативных по этим антителам пациентов (8,6 и 2,3 нг/мл, $p=0,01$; 6,6 и 2,3 нг/мл, $p=0,02$ соответственно), но не различался у пациентов, серонегативных и серопозитивных по антителам к дсДНК, SSA и антифосфолипидным антителам. Таким образом, гиперпродукция BAFF ассоциируется с увеличением выработки антинуклеарных антител и повышением активности СКВ. Тем не менее в данной работе уровень BAFF не коррелировал с титрами антител к дсДНК, что расходится с результатами других авторов [21, 28]. В группе РА (длительность болезни 6,5 мес, средний возраст 67 лет, 65% женщин) выявлена слабая взаимосвязь уровня BAFF с концентрацией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; $Rs=0,27$, $p=0,09$), но не с клиническими и лабораторными признаками и активностью заболевания (СОЭ, уровнем СРБ, числом припухших суставов). При этом средний уровень BAFF не различался у серопозитивных и серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП пациентов [26].

Исследование W. Stohl и соавт. [21] включало 68 пациентов с активной СКВ (SLEDAI – медиана 11 [0; 38]) и 20 здоровых доноров, которым в течение года проводилось динамическое измерение сывороточной концен-

трации BLyS, уровня мРНК BLyS в цельной крови и мембранной экспрессии BLyS на мононуклеарных клетках периферической крови. У доноров уровни BLyS, мРНК BLyS и поверхностной экспрессии BLyS сохранялись нормальными на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация BLyS была постоянно или периодически повышена у 50%, а мРНК BLyS – у 61% больных СКВ. Кроме того, большую часть периода наблюдения при СКВ отмечалась гиперэкспрессия BLyS на мононуклеарных клетках периферической крови больных СКВ. В сыворотках 33 пациентов с повышенными титрами антител к дсДНК и увеличением концентрации BLyS была обнаружена слабая прямая корреляция между этими двумя показателями (r=0,137; p=0,024). Корреляция BLyS с активностью СКВ (SLEDAI) отсутствовала.

В двух других перекрестных исследованиях также была продемонстрирована позитивная корреляция сывороточных уровней BLyS и антител к дсДНК [19, 20]. Так, G.S. Cheema и соавт. [20] исследовали 95 больных СКВ, из которых у 77 были обнаружены повышенные титры антител к дсДНК, достоверно коррелировавшие с увеличением концентрации BLyS (r=0,318; p=0,005). Наряду с этим у пациентов с СКВ выявлена обратная корреляция между уровнем BLyS и степенью протеинурии, обусловленной поражением почек (p=0,019). При анализе 37 пациентов с РА, серопозитивных по РФ, выявлена положительная корреляция между уровнем BLyS и титрами РФ (r=0,341; p=0,039). В работе J. Zhang и соавт. [19] у 150 пациентов с СКВ отмечено увеличение средней сывороточной концентрации BLyS до 10,74 нг/мл (в контроле у 38 здоровых доноров – 4,48 нг/мл; p<0,0001). В группе больных СКВ с повышенным уровнем BLyS в сыворотке крови (>15 нг/мл) выявлены более высокие концентрации антител к дсДНК классов IgG, IgM и IgA, чем у пациентов с низким уровнем BLyS (<5 нг/мл; n=10; p<0,0001). Авторы делают вывод, что BLyS может являться первичным фактором, непосредственно влияющим на В-клетки и стимулирующим продукцию антител к дсДНК по независимому от Т-клеток пути. У пациентов с РА (n=44) обнаружено повышение уровня BLyS (в среднем до 6,68 нг/мл; p<0,0003) в сыворотке крови по сравнению с донорами. В синовиальной жидкости у больных РА (n=57) концентрация BLyS была достоверно выше (в среднем 13,51 нг/мл), чем в сыворотке пациентов с РА и здоровых доноров (p<0,0001 для обоих случаев).

M. Petri и соавт. [31] показали прямую взаимосвязь между увеличением уровня BLyS, индексом SELENA-SLEDAI (p=0,0002) и титрами антител к ДНК (p=0,046). Тем не менее другие авторы не нашли корреляции между индексом активности СКВ и сывороточным уровнем BLyS [19–21]. Причинами ее отсутствия могут являться повышенная экскреция BLyS с мочой, особенно при люпус-нефрите, а также тот факт, что уровень BLyS в сыворотке крови не полностью отражает гиперпродукцию эндогенного BLyS. Поэтому в ряде работ анализируется не только концентрация свободного BLyS плазмы крови, но и уровень транскрипции гена *BLyS*, а также экспрессия BLyS на В-клетках [14, 21, 32].

В исследовании C. Collins и соавт. [32] у 60 больных СКВ, 60 больных РА и 30 здоровых доноров измерялась концентрация BLyS в плазме и уровни двух изоформ мРНК BLyS: длинномерного BLyS и ΔBLyS. В группе больных СКВ уровни BLyS и обеих изоформ мРНК BLyS были выше, чем у больных РА и доноров. Кроме того, при СКВ обнаружена корреляция между уровнями BLyS плазмы крови и двух изоформ его мРНК. У больных СКВ длинномерный BLyS и ΔBLyS лучше коррелируют с активностью болезни – SLEDAI (r=0,373, p=0,004; r=0,251, p=0,053 соответственно), чем уровень BLyS (r=0,224, p=0,085). Тем не менее W. Stohl и соавт. [21] не выявили взаимосвязи между уровнем сывороточного BLyS, его мРНК и экспрессией BLyS на мононуклеарных клетках крови при СКВ и РА. Эти противоречивые данные подчеркивают сложный механизм регуляции сывороточного BLyS у больных ИВРЗ. Так, при РА обнаружено снижение поверхностной экспрессии BLyS на моноцитах в синовиальной жидкости, несмотря на высокий уровень растворимого BLyS в этих же образцах [14]. Приведенное наблюдение позволяет предположить, что уровень BLyS в суставной ткани при РА регулируется степенью перехода мембранного BLyS в его растворимую форму, поэтому нельзя исключить, что при СКВ существует похожий механизм, отвечающий за уровень сывороточного BLyS.

W. Stohl и соавт. [21] показано, что у больных СКВ с высоким уровнем BLyS его концентрация падает почти до нормальных значений после назначения короткого курса высоких доз преднизолона (60–120 мг/сут, с последующим снижением дозы до 10 мг/сут), а при уменьшении дозы глюкокортикоидов (ГК) <5 мг концентрация BLyS вновь возрастает. Это явление может быть обусловлено прямым воздействием ГК на транскрипцию генов *BLyS*, трансляцию BLyS или снижением повышенной экспрессии генов, индуцированных интерфероном (ИФН) I типа (IFN signature), которые увеличивают продукцию BLyS. Наличие обратной корреляции между дозами ГК и уровнем сывороточного BLyS у больных СКВ дает основания полагать, что потребность в высоких дозах ГК может быть уменьшена путем назначения ингибиторов BLyS.

D. La и соавт. [33] сопоставляли уровни BLyS в плазме и мРНК BLyS в цельной крови с клинико-лабораторными показателями активности у 38 больных РА на фоне терапии ингибиторами ФНОα (этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб). Группу контроля составили 12 больных РА, которым проводилось лечение базисными противовоспалительными препаратами. Больные РА, получавшие ингибиторы ФНОα, имели более высокую активность заболевания по DAS28 и были моложе, чем пациенты контрольной группы. Исходные значения BLyS и мРНК BLyS были одинаковыми в обеих группах, при этом концентрация BLyS была выше, чем у доноров (p=0,035 и p=0,065 соответственно), а уровень BLyS мРНК не отличался от нормы. Также не отмечалось взаимосвязи между DAS28, уровнями BLyS и его мРНК. Плазменная концентрация BLyS коррелировала с исходными значениями РФ (r=480; p=0,004), но не АЦЦП. Авторы предполагают, что у больных РА повышенный уровень BLyS в плазме крови при нормальных значениях мРНК BLyS связан с увеличением продукции BLyS в суставах и последующим его выходом в кровяное русло, а не с системной гиперпродукцией BLyS, характерной для СКВ. Это наблюдение отличается от данных C. Collins и соавт. [32], согласно которым повышенный уровень

мРНК BLyS в лейкоцитах крови у больных СКВ достоверно коррелирует с увеличением плазменной концентрации BLyS. Также D. La и соавт. [33] обнаружили уменьшение концентрации BLyS в плазме крови после назначения ингибиторов ФНОα у больных РА с хорошим ответом на проводимое лечение (p=0,009), при этом уровень мРНК BLyS достоверно не изменялся вне зависимости от эффекта терапии данными препаратами на протяжении всего наблюдения.

В работе V.T. Chu и соавт. [34] изучалась экспрессия мРНК BAFF на мононуклеарных клетках периферической крови с помощью мультипараметрической цитофлюориметрии у больных СКВ с высокой (SLEDAI ⩾7; n=10) и низкой (SLEDAI <7; n=10) активностью заболевания, а также у здоровых доноров (n=7). При этом изменения субпопуляций В-клеток периферической крови возникали только у больных СКВ с высокой активностью. По сравнению с донорами, общее число и процентное соотношение В-клеток памяти (CD20+CD27+) при СКВ было существенно снижено (p⩽0,05), также отмечалось повышенное количество плазмобластов CD27+++. У больных СКВ с высокой активностью патологического процесса выявлено усиление экспрессии мРНК BAFF на CD19- и CD19+ В-клетках (p=0,0019 и p=0,0005 относительно соответствующих показателей у здоровых лиц). Уровень мРНК BAFF на CD19- В-клетках был повышен в 3 раза, а на CD19+ В-клетках – в 5 раз. Выявлена прямая корреляция SLEDAI с экспрессией мРНК BAFF (r^2=0,95; p<0,001) на CD19+ В-клетках. Также авторы проследили четкую связь между гиперэкспрессией мРНК BAFF и увеличением концентрации антител к дсДНК (p=0,025).

Деплеция В-клеток в периферической крови больных РА, СКВ и с БШ, индуцированная ритуксимабом (РТМ), сопровождается увеличением в 2,5–3 раза сывороточной концентрации BAFF через 3–4 мес после назначения препарата и ее возвращением к исходному уровню при репопуляции В-клеток к 8–12-му месяцу после введения РТМ [5, 24, 35–38]. Повышение уровня BAFF на фоне терапии РТМ может быть опосредовано двумя механизмами: уменьшением количества рецепторов для связывания BAFF после деплеции периферических В-клеток и замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [39, 40]. Длительное сохранение повышенного уровня BAFF способствует выживанию и регенерации аутореактивных В-клеток, что может приводить к обострению заболевания [39].

В работе G. Cambridge и соавт. [35] уточняется взаимосвязь клинической эффективности анти-В-клеточной терапии с уровнями BLyS и антиядерных антител при СКВ. Исследовано 25 больных с активной формой СКВ (индекс BILAG 13), у которых лечение иммуносупрессивными препаратами и ГК было неэффективным. Все пациенты получали РТМ в суммарной дозе 1000–2000 мг, наблюдение продолжалось в течение года. В конце наблюдения у 16 больных была ремиссия и у 9 отмечался хотя бы один рецидив. Уровень BLyS до начала терапии РТМ был выше у пациентов с ранним рецидивом (p=0,027). Увеличение исходных сывороточных концентраций BLyS и антител к Ro/SS-A наблюдалось у 7 из 9 больных этой группы и только у 4 из 16 больных с ремиссией (p=0,017). До лечения BLyS выявлялся у 18 из 25 больных СКВ (медиана 1,9 нг/мл). После назначения РТМ медиана уровня BLyS увеличилась к 3-му месяцу до 4,15 нг/мл (p=0,0028). К 6–8-му месяцу после лечения РТМ у большинства пациентов с СКВ происходила репопуляция В-клеток крови и медиана BLyS уменьшалась до 1,65 нг/мл (p<0,001 по сравнению с 3-м месяцем), при этом достоверной корреляции между уровнем BLyS и количеством В-лимфоцитов на фоне терапии РТМ не прослеживалось. По мнению авторов, больные СКВ с ранним рецидивом, имеющие исходно высокие уровни BLyS и аутоантител в сыворотке крови, могут являться кандидатами для более продолжительного лечения РТМ.

В другой работе G. Cambridge и соавт. [41] исследовали сывороточный уровень BLyS при РА до и после лечения РТМ в курсовой дозе 1000–2000 мг. Наблюдалось 15 пациентов с РА, эффективность лечения оценивали по критериям ACR. До лечения у 9 из 15 больных BLyS в сыворотке не обнаружен. Корреляции между концентрацией РФ и количеством периферических В-клеток не отмечалось. 20% улучшение по критериям ACR на фоне терапии РТМ достигнуто у 13 из 15 пациентов. Через 1–2 мес после лечения РТМ у всех больных РА выявлено увеличение концентрации BLyS (p<0,001), которое сохранялось до 3–4 мес наблюдения. Уровни РФ всех трех классов (IgM, IgG, IgA) достоверно уменьшались через 1–2 мес после назначения РТМ и продолжали снижаться к 3–4-му месяцу терапии. Уровень АЦЦП был исходно повышен у 7 из 10 пациентов с РА, но его достоверного изменения на фоне терапии РТМ не наблюдалось. Как и в предыдущем исследовании, авторы обнаружили, что уменьшение концентрации BLyS было связано с восстановлением В-клеточной популяции, которое происходило в течение 2–6 мес после лечения РТМ и у 3 пациентов предшествовало клиническому рецидиву РА.

T. Vallerskog и соавт. [5] изучали взаимосвязь между уровнем BAFF и деплецией В-клеток у больных СКВ (n=10) и РА (n=9) после терапии РТМ. Группу контроля составили 13 здоровых доноров. Исходно уровень BAFF у больных РА не отличался от такового в контрольной группе, а у больных СКВ выявлено его достоверное повышение (p<0,001). У больных РА наблюдалась положительная корреляция базального уровня BAFF и DAS28 (r=0,76; p<0,05). После деплеции В-клеток сывороточная концентрация BAFF у больных СКВ и РА достоверно выросла (p<0,01), причем в группе РА отмечалось ее трехкратное увеличение по сравнению с базальным уровнем (p<0,01). В период восстановления В-клеток у больных СКВ уровень BAFF начинал снижаться, а после репопуляции (2–6 мес) приближался к исходному уровню. У пациентов с РА через 6 мес наблюдения репопуляция еще не наступила и уровень BAFF оставался повышенным.

При РА низкий сывороточный уровень BAFF до назначения РТМ ассоциировался с хорошим эффектом данного препарата [42]. С другой стороны, по данным E.M. Vital и соавт. [37, 38], у больных РА, ответивших на лечение РТМ, базальная концентрация BAFF была выше (p=0,03), а уровень интерлейкина 6 (ИЛ6), количество В-клеток памяти и плазмобластов – ниже, чем у не ответивших на терапию, при этом экспрессия BAFF не коррелировала с исходным количеством В-клеток, их деплецией и репопуляцией. Раннее обострение РА в период репопуляции В-клеток после курса РТМ сопровож-

дается значительным снижением экспрессии BAFF-R на наивных В-клетках (CD27-) и В-клетках памяти (CD27+), что может приводить к ускоренному созреванию «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) и плазматических клеток, секретирующих аутоантитела [43, 44].

APRIL при РА и СКВ

Данные об уровне APRIL в сыворотке больных СКВ противоречивы, в частности, T. Vallerskog и соавт. [5] и W. Stohl и соавт. [45] выявили нормальную концентрацию этого биомаркера, а T. Koyama и соавт. [46] – повышенную. При РА большинство исследователей указывают на высокий уровень APRIL в сыворотке крови и синовиальной жидкости [5, 14, 24]. По данным T.M. Seyler и соавт. [47], наиболее выраженная экспрессия мРНК APRIL в синовиальной ткани наблюдается при ревматоидном синовите с образованием зародышевых центров.

В вышеупомянутой работе V.T. Chu и соавт. [34] показано, что у больных с высокой активностью СКВ по сравнению с донорами экспрессия APRIL на CD19- клетках была увеличена в 2,3 раза, а на CD19+ – в 1,9 раза (p=0,01 и p=0,02 соответственно). Обнаружена достоверная корреляция между индексом активности SLEDAI и уровнем мРНК APRIL (r^2=0,79; p<0,001) на CD19+ В-клетках. Кроме того, у пациентов с повышенными титрами антител к дсДНК (>80 МЕ/мл) экспрессия мРНК APRIL была выше, чем у больных с низкими титрами (p=0,03). Вероятно, высокие уровни BLyS и APRIL при активной СКВ связаны не только с увеличенным количеством периферических плазмоцитов, но и с их способностью секретировать биологически активные BLyS и APRIL [34].

W. Treamtrakanpon и соавт. [48] выявили прямую корреляцию уровня APRIL в сыворотке крови со степенью тяжести нефрита при СКВ и сделали вывод, что повышение концентрации APRIL может являться предиктором развития люпус-нефрита, который трудно поддается лечению. В исследование было включено 52 пациента с активной формой СКВ (SLEDAI 12) и волчаночным нефритом (III и 1V класса по классификации ISN/RPS). Уровень сывороточного BLyS и APRIL измерялся с помощью иммуноферментного анализа; мРНК генов *APRIL* и *BLyS* биоптата почки определялась в полимеразной цепной реакции. Отмечалась прямая корреляция уровня BLyS с концентрацией компонента комплемента С3 (Rs=0,46; p<0,01) и дозировкой иммуносупрессантов и обратная корреляция – с количеством лейкоцитов в периферической крови (Rs=-0,48; p<0,01). Сывороточный уровень APRIL положительно коррелировал с протеинурией (Rs=0,44; p<0,01) и почечным гистологическим индексом активности (Rs=0,34; p<0,05). У 36 пациентов с люпус-нефритом III/1V класса были исследованы уровни мРНК BLyS и APRIL в почечных биоптатах.

Больные СКВ, не отвечавшие на иммуносупрессивную терапию (микофенолата мофетил, циклофосфан в сочетании с преднизолоном), имели достоверно более высокий уровень мРНК APRIL и BLyS в почечных биоптатах по сравнению с ответившими на лечение. Отмечена положительная корреляция уровней мРНК APRIL и BLyS в биоптатах почек (r=0,692; p<0,01), что может свидетельствовать об участии обоих стимуляторов В-клеток в механизмах развития почечной патологии при СКВ. Достоверной взаимосвязи между сывороточной концентрацией BLyS и APRIL и уровнем их мРНК в почечных биоптатах не выявлено. Авторы оценили прогностическую значимость базальных уровней APRIL и BLyS при СКВ. 27 пациентов с доказанным люпус-нефритом III/IV класса получали иммуносупрессивную терапию в течение 6 мес, уровни BLyS и APRIL в сыворотке крови измеряли до и после лечения. К 6-му месяцу лечения 7 из 27 больных СКВ полностью ответили на лечение (по критериям ACR). У 6 из 7 больных СКВ (86%) в группе ответивших на терапию базальный уровень APRIL был <4 нг/мл. В группе не ответивших на терапию 14 из 20 пациентов (70%) имели повышенный исходный уровень APRIL (>4 нг/мл). Проведенный ROC-анализ показал, что при СКВ увеличение базальной концентрации APRIL (⩾4 нг/мл) может являться предиктором неэффективности иммуносупрессивной терапии с чувствительностью 65% и специфичностью 87,5%. После 6 мес лечения у больных СКВ отмечалось снижение уровня APRIL (p<0,001) и увеличение концентрации BLyS (p=0,04). Вместе с тем данные о прогностической значимости APRIL при СКВ нуждаются в дальнейшем подтверждении, так как авторы не выявили взаимосвязи между уровнем APRIL в почечной ткани и активностью нефрита (индексом повреждения почки) [49]. В отличие от других публикаций [20, 21, 28], в данном исследовании не выявлено корреляции между уровнями BLyS и антител к дсДНК. Это объясняется тем, что при поражении почек у больных СКВ происходит потеря с мочой BLyS; кроме того, применяемые иммуносупрессанты (микофенолата мофетил, циклофосфан) могут снижать продукцию BLyS, мало влияя на титры антител к дсДНК.

В исследование J. Morel и соавт. [50] было включено 43 больных СКВ (соответствующих критериям ACR) с повышением уровня антител к дсДНК. В группу контроля вошли 27 здоровых доноров и 28 пациентов с остеоартрозом (ОА). Активность СКВ определялась по SLEDAI. Медиана APRIL составляла 4 нг/мл у здоровых доноров и 24 нг/мл – у больных СКВ (p<0,001); повышенный уровень APRIL наблюдался у 53% пациентов с СКВ. Значения APRIL у доноров и больных ОА существенно не различались. В сыворотке больных СКВ обнаружен достоверно повышенный уровень BLyS (медиана 1,7 нг/мл) по сравнению с донорами (медиана 0,9 нг/мл; p<0,001). В отличие от контрольной группы, у больных СКВ прослеживалась обратная взаимосвязь сывороточных уровней APRIL и BLyS (r=-0,339; p=0,026). Концентрация APRIL отрицательно коррелировала с титрами антител к дсДНК (r=-0,411; p=0,046), при этом больные СКВ с высоким содержанием APRIL имели тенденцию к меньшему вовлечению в патологический процесс почек. Уровень BLyS прямо коррелировал с концентрацией антинуклеарных антител (r=0,338; p=0,028), однако корреляции с титрами дсДНК и другими иммунологическими маркерами выявлено не было.

В работе W. Stohl и соавт. [45] у пациентов с СКВ обнаружена обратная взаимосвязь между сывороточным уровнем APRIL, индексом активности SLEDAI и титрами антител дсДНК в крови (r=-0,144; p=0,017). При этом уровни BLyS и APRIL не коррелировали между собой, что может быть обусловлено различием в их

регуляции. Отмечалась достоверная корреляция (r=0,748; p<0,001) между уровнями мРНК BLyS и мРНК APRIL не только у здоровых доноров, но и у больных СКВ. Уровни APRIL у больных СКВ и здоровых доноров не различались на протяжении всего периода наблюдения.

T. Koyama и соавт. [46] получили совершенно противоположные данные об уровне APRIL при СКВ. В исследование включено 48 пациентов с СКВ, 21 – с РА и 41 здоровый донор. У больных СКВ уровень сывороточного APRIL был достоверно выше, чем в двух других группах, достоверно коррелировал с индексом активности BILAG (p=0,015), но не со SLEDAI, и имел тенденцию к прямой корреляции с концентрацией антител к дсДНК (r=0,277; p=0,065). Больные РА по уровню сывороточного APRIL не отличались от здоровых доноров.

T. Vallerskog и соавт. [5] у больных РА выявили достоверно более высокий базальный уровень APRIL, чем у доноров (p<0,001) и больных СКВ (p<0,05). До лечения РТМ у пациентов с РА прослеживалась отрицательная корреляция между относительным и абсолютным количеством В-клеток и уровнем APRIL (rs=-0,8 и rs=-0,67 соответственно; p<0,05). На фоне терапии РТМ и последующей деплеции В-клеток уровень APRIL при РА не изменялся, оставаясь повышенным. У пациентов с СКВ базальный уровень APRIL не отличался от нормы, а после деплеции В-клеток произошло его достоверное снижение (p<0,05). После репопуляции В-клеток к 12-му и 24-му месяцам после введения РТМ уровень APRIL при СКВ сохранялся пониженным.

Одним из перспективных направлений анти-В-клеточной терапии является совместное применение РТМ с антагонистами BAFF (белимумаб – анти-BAFF, бриобацепт – BR3-Ig, AMG623, анти-B3-R) или BAFF/APRIL (атацицепт –TACI-Ig), что позволяет получить более стойкую деплецию В-лимфоцитов и блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-клеток [51–53]. Нейтрализация BLyS с помощью моноклональных антител (белимумаб) дает умеренный, но статистически достоверный терапевтический эффект при лечении СКВ [54, 55]. По данным W. Stohl и соавт. [56], на фоне лечения белимумабом у больных СКВ, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-76, наблюдается нормализация уровней IgG и аутоантител (антител к ДНК, Sm-антигену, рибосомальному белку P и кардиолипину), а также увеличение концентрации C3- и C4-компонентов комплемента в сыворотке крови. Кроме того, отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных, активированных В-клеток и плазмоцитов), в то время как уровень В-клеток памяти (CD20+/CD27+) и Т-клеток не менялся. В работе R.F. van Vollenhoven и соавт. [57], эффективность белимумаба у пациентов с высокими исходными значениями SELENA-SLEDAI (⩾10), гипокомплементемией и увеличением концентрации антител к дсДНК была значительно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших белимумаб. Кроме того, в этой подгруппе наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как частота обострений, потребность в ГК и качество жизни. Назначение белимумаба при РА показало умеренную, но достоверную эффективность по критериям ACR [58]. Следует отметить, что одновременная блокада BLyS и APRIL атацицептом сопровождалась существенным снижением уровня иммуноглобулинов и развитием тяжелых инфекционных осложнений, которые привели к досрочному завершению II/III фазы исследования при волчаночном нефрите [59]. Назначение атацицепта при РА также было связано со значительным снижением уровней иммуноглобулинов, особенно IgM, без улучшения по критериям ACR [60].

Таким образом, представленные данные литературы демонстрируют несомненный вклад BLyS и APRIL в развитие поликлональной активации В-клеток при СКВ и РА, сопровождающейся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител. Различия в базальных уровнях и динамике BAFF и APRIL у больных РА и СКВ связывают с особенностями цитокиновой регуляции (в частности, продукцию BAFF стимулируют ИФНα и ИЛ10, в то время как экспрессия APRIL повышается под действием ИФНγ и ИФНα); гетерогенностью клеточных популяций, продуцирующих BAFF и APRIL; различиями методов исследования, групп пациентов и проводимого лечения [5]. Для изучения диагностического и прогностического значения BAFF и APRIL при ИВРЗ и разработки новых схем лечения, направленных на ингибирование данных цитокинов, необходимы дальнейшие исследования с участием больших групп пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dörner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol* 2006;33(Suppl 77):3–11.
2. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):247. DOI: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
3. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:231–64. DOI: http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152.
4. Ng LG, Mackay CR, Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes. *Mol Immunol.* 2005;42(7):763–72. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2004.06.041. Epub 2004 Dec 8.
5. Batten M, Fletcher C, Ng LG, et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol.* 2004;172(2):812–22. DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.812.
6. Vallerskog T, Heimburger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R167. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar2076.
7. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science.*

1999;285(5425):260–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1126/science.285.5425.260.
8. Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 2005;174(2):864–70. DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.2.864.
9. Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3370–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.7.3370.
10. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med.* 1999;190(11):1697–710. DOI: http://dx.doi.org/10.1084/jem.190.11.1697.
11. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature.* 2000;404(6781):995–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/35010115.
12. Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(3):235–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrd1982.
13. Jacobi AM, Dorner T. Current aspects of anti-CD20 therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):316–21. DOI: 10.1016/j.coph.2010.02.002. Epub 2010 Feb 26.
14. Tan S-M, Xu D, Roschke V, et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):982–92. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10860.
15. Wang B, Feliciani C, Freed I, et al. Insights into molecular mechanisms of contact hypersensitivity gained from gene knockout studies. *J Leukoc Biol.* 2001;70(2):185–91.
16. Fernandez L, Salinas GF, Rocha C, et al. The TNF family member APRIL dampens collagen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1367–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202382. Epub 2012 Nov 24.
17. Jacob CO, Guo S, Jacob N, et al. Dispensability of APRIL to the development of systemic lupus erythematosus in NZM 2328 mice. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1610–9. DOI: 10.1002/art.33458.
18. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 2002;109(1):59–68. DOI: http://dx.doi.org/10.1172/JCI0214121.
19. Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2001;166(1):6–10. DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.6.
20. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1313–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1313::AID-ART223%3E3.0.CO;2-S.
21. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3475–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.11354.
22. Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):168–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.2.168.
23. Bosello S, Youinou P, Daridon C, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1256–64.
24. Moura RA, Cascao R, Perpetuo I, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):278–82. DOI: 10.1093/rheumatology/keq338. Epub 2010 Nov 2.
25. Gottenberg JE, Miceli-Richard C, Ducot B, et al. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R114. DOI: 10.1186/ar2773. Epub 2009 Jul 23.
26. Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus.* 2006;15(9):570. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/0961203306071871.
27. Stohl W. B lymphocyte stimulator protein levels in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4(4):345–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11926-002-0044-7.
28. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1050:34–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1196/annals.1313.004.
29. Candon S, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al. Quantitative assessment of antibodies to ribonucleoproteins in primary Sjögren syndrome: correlation with B-cell biomarkers and disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1208–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.095257.
30. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, et al. Increased levels of BLyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):62–6.
31. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2453–9. DOI: 10.1002/art.23678.
32. Collins CE, Gavin AL, Migone TS, et al. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R6. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar1855.
33. La DT, Collins CE, Yang HT, et al. B lymphocyte stimulator expression in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor a antagonists: differential effects between good and poor clinical responders. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1132–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.079954.
34. Chu VT, Enghard P, Schurer S, et al. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2083–93. DOI: 10.1002/art.24628.
35. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JCW, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythaematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1011–6. Epub 2007 Oct 25.
36. Mariette X, Kivitz A, Isaacs JD, et al. Effectiveness of rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease charaxteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl:S631 [1687].
37. Vital E, Cuthbert R, Horner E, et al. High serum B-cell activating factor (BAFF) predicts good clinical response to rituximab in RA: pilot data. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:A11–2. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.129585b.
38. Vital EM, Cuthbert RJ, Dass SP, et al. Serum cytokine profil predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1126.
39. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):515–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.007. Epub 2009 Jan 30.
40. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann*

Rheum Dis. 2007;66(5):700–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060772. Epub 2006 Oct 13.
41. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):723–32. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21650.
42. Ferraccioli G, Tolusso B, Pallavicini FB, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy (BCDT) in seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1098.
43. De la Torre I, Moura L, Leandro R, et al. BAFF binding receptors (BBR) related to relapse after rituximab in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:739.
44. Moura RA, de la Torre I, Leandro R, et al. BAFF-R expression on naive and memory B cells: relationship with relapse in patients with rheumatoid arthritis (RA) following B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:379 [FRI0194].
45. Stohl W, Metyas S, Tan S-M, et al. Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1096–103. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018663.
46. Koyama T, Tsukamoto H, Miyagi Y, et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):1065–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.022491. Epub 2004 Dec 2.
47. Seyler TM, Park YW, Takemura S, et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3083–92. DOI: http://dx.doi.org/10.1172/JCI25265. Epub 2005 Oct 20.
48. Treamtrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R252. DOI: 10.1186/ar4095.
49. Morel J, Hahne M. To target or not to target APRIL in systemic lupus erythematosus: that is the question! *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):107. DOI: 10.1186/ar4160.
50. Morel J, Roubille C, Planelles L, et al. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLyS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):997–1002. DOI: 10.1136/ard.2008.090928. Epub 2008 Aug 2.
51. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(7):564–76. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrd2085.
52. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(8):433–41. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.141. Epub 2009 Jul 7. Review.
53. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2356–67. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22020.
54. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
55. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
56. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2328–37. DOI: 10.1002/art.34400.
57. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15.
58. McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E, et al. LBRA01 Study Group: Belimumab, a fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator, combined with standard care of therapy reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in a heterogeneous subject population. *Arthritis Rheum.* 2005;(52):S710–1.
59. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R33. DOI: 10.1186/ar3738.
60. Genovese MC, Kinnman N, de la Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1793–803. DOI: 10.1002/art.30373.