

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные

Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Алексанкин А.П., 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



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



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



А.П. Алексанкин – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. биол. наук



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

Поступила 08.12.14

Рассматриваются механизмы действия генно-инженерных биологических препаратов и их влияние на субпопуляции В-лимфоцитов периферической крови пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; субпопуляции В-лимфоцитов; ревматоидный артрит; системная красная волчанка.

Для ссылки: Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):78–83.

IMPACT OF THERAPY WITH BIOLOGICAL AGENTS ON B-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN RHEUMATIC DISEASES: NEW EVIDENCE

Suponitskaya E.V., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P., Nasonov E.L.

The paper considers the mechanisms of action of biological agents and their effect on peripheral blood B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Key words: biological agents; peripheral blood B-lymphocyte subpopulations; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus.

For reference: Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. Impact of therapy with biological agents on B-lymphocyte subpopulations in rheumatic diseases: New evidence. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):78–83.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-78-83>

В течение последних десятилетий понимание роли В-лимфоцитов в аутоиммунном воспалении при ревматических заболеваниях (РЗ) существенно изменилось. Стало известно, что В-клетки презентуют антигены Т-лимфоцитам, влияют на их активацию, индуцируют дифференцировку фолли-

кулярных дендритных клеток, эктопический лимфонеогенез, а также участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов и аутоантител [1–4].

Развитие аутоиммунных РЗ характеризуется потерей В-клеточной толерантности, что приводит к выживанию аутореактивных

клонов В-клеток и их дифференцировке в аутореактивные плазматические клетки, синтезирующие широкий спектр аутоантител, которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [5, 6]. Поликлональная активация В-клеток при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) сопровождается нарушением гомеостаза В-лимфоцитов периферической крови [7, 8], в частности, выраженной экспансией CD27+ В-клеток памяти [9, 10]. Полагают, что увеличение количества В-клеток памяти, отражающее потерю периферической толерантности, дефект негативной селекции, усиление активации и дифференцировки наивных В-клеток, а также отсутствие чувствительности к иммуносупрессивным препаратам, значительно повышает риск развития аутоиммунных реакций [11].

Современные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по-разному влияют на В-клеточный гомеостаз у больных РА, СКВ и другими системными аутоиммунными РЗ, однако эффективность терапии во многом зависит от степени подавления В-клеток памяти и скорости их восстановления/репопуляции в крови. Одним из общих свойств ГИБП разных классов является восстановление В-клеточного гомеостаза: нормализация уровня периферических В-клеток памяти, увеличение пула наивных В-клеток и уменьшение продукции аутоантител (см. таблицу).

РТМ — химерные моноклональные антитела (мАТ) к поверхностному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов. Механизмы удаления В-клеток периферической крови включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз [12]. CD20 выявлен только на пре-В- и зрелых В-лимфоцитах [13, 14], но не на стволовых клетках, про-В-клетках и плазмócитах [15, 16]. Эта специфичность делает рецептор CD20 идеальной мишенью для терапевтического воздействия, так как его блокада не затрагивает ни восстановление В-лимфоцитов из стволовых клеток, ни продукцию иммуноглобулинов плазмócитами. Влияние РТМ на гомеостаз В-клеток при РА и СКВ достаточно хорошо изучено. Через 2 нед после однократного курса лечения РТМ у большинства пациентов наступает полная деплеция В-лимфоцитов, длящаяся 6–9 мес. Во время периода ранней репопуляции повышается уровень транзиторных В-клеток, поступивших из костного

мозга, а позднее — наивных зрелых В-лимфоцитов. При хорошем ответе на терапию РТМ у пациентов с РА снижается уровень активированных В-клеток и В-клеток памяти [17, 18], ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [17, 19], а также уменьшаются концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA и IgE) сыворотки крови [20]. Важным индикатором эффективности лечения РТМ у больных СКВ и РА считается позднее восстановление количества CD27+ В-клеток памяти в периферической крови (не ранее чем через 2 года после окончания терапии данным препаратом) [21]. При раннем рецидиве у больных РА отмечается большее количество переключенных (CD27+IgD-) и непереключенных (CD27+IgD+) В-клеток памяти в периферической крови по сравнению с пациентами, имеющими отдаленный рецидив [17, 22]. В материалах многих клинических исследований убедительно показано, что серопозитивность по РФ и/или АЦЦП и высокие уровни этих аутоантител в сыворотке крови до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ при РА [20]. Наряду с этим хороший эффект РТМ у больных РА ассоциируется с полной В-клеточной деплецией после первого введения препарата [23], низкими базальными уровнями В-клеток памяти, плазмобластов и BAFF в крови [24, 25]. При СКВ через 6–12 мес после курса лечения РТМ наблюдается уменьшение сывороточной концентрации антител к нативной ДНК (анДНК) [26, 27], а также антител к нуклеосомам [27], IgG/IgM антител к кардиолипину [28, 29] и C1q [30].

Ингибиторы ФНОα используются для лечения РА с 1998 г., и на сегодняшний день к применению разрешены 5 препаратов: инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП). Несмотря на различия в их структурных типах, дозировках, способах и режимах введения, по данным многоцентровых исследований, все они обладают примерно одинаковой клинической эффективностью и безопасностью [31]. Ингибиторы ФНОα достоверно снижают уровень IgM/IgA РФ, но, по данным большинства исследователей, не оказывают существенного влияния на концентрацию АЦЦП в сыворотке крови [32]. Примечательно, что результаты лечения ингибиторами ФНОα, в отличие от РТМ, хуже у серопозитивных по IgM/IgA РФ и АЦЦП пациентов [33]. Известно, что пролиферация В-клеток тесно связана с экспрессией ФНОα, поэтому дисрегуляция продукции ФНОα может

Влияние ГИБП на субпопуляции В-лимфоцитов при РА и СКВ

Субпопуляции В-лимфоцитов	Препараты				
	РТМ при РА и СКВ	ТЦЗ при РА и СКВ	АБЦ при РА	БЛМ при РА и СКВ	ингибиторы ФНОα при РА
В-клетки памяти CD19+CD27+	Деплеция	Не влияет	Не влияет	↑ при РА и СКВ	↓
Непереключенные В-клетки памяти CD27+IgD+	«	↓ при РА	« «	?	↓
Переключенные В-клетки CD27+IgD-	«	↓ при РА и СКВ	↓	?	Не влияют
Наивные В-клетки CD27-IgD+	↑ при РА (ранняя репопуляция)	↑ при СКВ. Не влияет при РА	Не влияет	↓ при СКВ	Относительное увеличение
Транзиторные CD27-CD38hiCD10+IgD+	То же	↑ при РА	?	?	То же
Плазмобласты/плазмócиты CD19+CD20loCD27hi	↑ при РА, ↓ при СКВ (ранняя репопуляция)	↓ при СКВ Не влияет при РА	?	↓ при СКВ	?

Примечание. РТМ — ритуксимаб, ТЦЗ — тоцилизумаб, АБЦ — абатацепт, БЛМ — белимумаб, ФНОα — фактор некроза опухоли α. ? — нет данных/не исследовались.

являться одной из причин нарушения гомеостаза В-клеток, которое часто находят у больных РА [34, 35]. Ингибиторы ФНО α могут восстанавливать В-клеточную толерантность и уменьшать хроническое иммунное воспаление, связанное с ее нарушением, однако механизмы анти-В-клеточного действия данной группы ГИБП недостаточно изучены. При лечении ИНФ, представляющим собой химерные МАТ к ФНО α , происходит снижение уровня непереключенных В-клеток памяти и компенсаторное увеличение числа транзиторных и наивных В-клеток в периферической крови [34, 36]. ЭТЦ — гибридный белок, состоящий из рецептора ФНО, который связан с Fc-фрагментом IgG1 человека, что способствует увеличению продолжительности циркуляции препарата. ЭТЦ конкурентно блокирует связывание ФНО α и лимфотоксина β с мембранным рецептором ФНО, таким образом отменяя биологический эффект ФНО α . По данным J.H. Anolik и соавт. [37], ЭТЦ способствует нормализации субпопуляций В-клеток памяти, а также увеличению относительного количества транзиторных и наивных В-клеток у больных РА. Это объясняется влиянием ЭТЦ на лимфоидные зародышевые центры, в которых происходят презентация антигенов фолликулярными дендритными клетками и клональная селекция В-лимфоцитов. S. Glaesener и соавт. [38] провели сравнительное исследование эффекта ЭТЦ и метотрексата (МТ) на гомеостаз В-лимфоцитов у больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с низкой активностью или ремиссией. В группе больных (n=17), получавших только МТ (15 мг/нед), было показано достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества транзиторных В-клеток и сывороточной концентрации иммуноглобулинов по сравнению с данными показателями при монотерапии ЭТЦ (n=12) или в группе плацебо (n=28). На фоне комбинированного лечения ЭТЦ и МТ происходило более выраженное снижение уровней транзиторных В-клеток и иммуноглобулинов, чем при монотерапии ЭТЦ. В отличие от прямого влияния МТ на активность В-лимфоцитов, ЭТЦ оказывал не прямое анти-В-клеточное действие через подавление синтеза BAFF и увеличение числа фолликулярных Т-хелперов в крови. В группе больных, получавших ЭТЦ+МТ, повышение содержания фолликулярных Т-хелперных клеток было наиболее выраженным, что может свидетельствовать о сочетанном действии этих препаратов на В-клетки [38]. В исследование C.I. Daïen и соавт. [39] было включено 96 больных РА, причем 21 пациенту ингибиторы ФНО α были назначены впервые. Исходно 60,4% пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК; ≤ 10 мг/сут), 69% — базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и 36% — ингибиторы ФНО α . У больных РА отмечалась абсолютная лимфопения при нормальном процентном содержании наивных В-клеток и В-клеток памяти, однако у пациентов с активным РА относительное количество двойных негативных В-клеток (CD27-IgD-), В-клеток памяти (CD27+) и непереключенных В-клеток памяти (CD27+IgD+) было выше, чем у больных с низкой активностью РА. У пациентов с РА (n=21), которым впервые назначены ингибиторы ФНО α (ЭТЦ, АДА или ЦЗП), после 3 мес лечения произошло увеличение количества CD19+ В-лимфоцитов периферической крови с 5,3 до 7,7% ($p<0,01$) без изменения соотношения субпопуляций В-клеток,

при этом исходно высокое относительное количество В-клеток памяти (CD27+) ассоциировалось с хорошим клиническим ответом на данную терапию. Кроме того, авторы проанализировали влияние ГК на субпопуляции В-лимфоцитов. Доза ГК положительно коррелировала с относительным количеством В-клеток памяти и отрицательно — с процентным содержанием наивных В-лимфоцитов. В группе больных РА, получавших ГК, относительное количество клеток памяти и переключенных В-лимфоцитов было выше, а наивных В-клеток — ниже, чем у больных, не принимавших ГК.

Еще одной терапевтической возможностью уменьшить хроническое воспаление при РА является блокада рецепторов к интерлейкину 6 (ИЛ6Р). ИЛ6 — это плеiotропный цитокин, который продуцируется разными типами клеток, включая фибробласты, остеобласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, моноциты и некоторые клетки опухолей [40]. Под его действием происходит поликлональная активация В-клеток, развиваются плазмцитоз и В-клеточная неоплазия. Наряду с этим ИЛ6 влияет на дифференцировку и выживание плазматических клеток в костном мозге. Показано, что при РА дифференцировка и селекция В-клеток, а также формирование эктопических фолликулярных очагов лимфогенеза осуществляются в воспаленной синовиальной ткани. В синовии и сыворотке у пациентов с РА выработка ИЛ6 происходит особенно интенсивно, причем повышенные уровни ИЛ6 и его растворимого рецептора ИЛ6Р коррелируют с активностью заболевания [41, 42] и деструкцией суставов [43]. ТЦЗ — рекомбинантное гуманизированное МАТ к человеческому ИЛ6Р. ТЦЗ селективно связывает и блокирует растворимые и мембранные ИЛ6Р, препятствуя действию ИЛ6. У пациентов с РА ТЦЗ оказывает выраженный эффект на субпопуляции В-клеток. В работе P. Roll и соавт. [44] показано существенное снижение относительного количества непереключенных (CD27+IgD+) и переключенных (CD27-IgD-) В-клеток памяти, относительного и абсолютного количества IgA+ и IgG+ В-клеток и уменьшение уровней иммуноглобулинов (IgA, IgG) плазмы крови к 24-й неделе лечения ТЦЗ, при этом титры РФ оставались без изменения. В исследовании Z. Mahmood и соавт. [45] обнаружено, что у 33 пациентов с РА назначение ТЦЗ сопровождалось существенным уменьшением количества мутировавших иммуноглобулиновых рецепторов на двойных негативных В-клетках памяти (CD19+CD27-IgG-) к 12-й ($p<0,0001$), 24-й ($p=0,0147$) и 48-й ($p=0,0017$) неделям наблюдения. Следовательно, дифференцировка двойных негативных В-клеток памяти (CD19+CD27-IgG-) *in vivo* зависит от системы ИЛ6/ИЛ6Р и может быть модулирована при назначении антагониста ИЛ6Р. Таким образом, на фоне лечения ТЦЗ наблюдается снижение количества В-клеток памяти и изменение их дифференцировки, ассоциирующиеся с уменьшением активности РА. По данным Y. Shirota и соавт. [46], у 15 пациентов с СКВ после 12 нед лечения ТЦЗ отмечалось уменьшение относительного количества переключенных В-клеток памяти (CD27+IgD-), плазмобластов/плазмочитов и IgG+ В-клеток памяти, в то время как уровень зрелых наивных В-клеток (CD38 low) увеличивался.

АБЦ — генно-инженерный биологический препарат, который доказал высокую эффективность при лече-

нии РА [47]. Молекула АБЦ состоит из рекомбинантных белков: цитотоксического Т-лимфоцитарно-зависимого антигена 4 (CTLA-4), соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1, который служит для увеличения периода полувыведения *in vivo* [31]. АБЦ является физиологическим конкурентом CD28, так как с большей avidностью связывается с CD80/86, присутствующим на большинстве Т-лимфоцитов, ингибируя тем самым костимуляцию, опосредованную взаимодействием CD28-CD80/86 [31]. CD28-опосредованные сигналы являются основными стимуляторами экспрессии поверхностного маркера CD154 (лиганда CD40), находящегося на активированных Т-лимфоцитах, который необходим для приобретения ими «хелперных» свойств и дальнейшей активации [48]. Взаимодействие костимуляторной молекулы CD40, постоянно экспрессирующейся на мембране В-клеток, с CD154 является ключевым в процессе изотипического переключения синтеза иммуноглобулинов и созревания В-лимфоцитов [48], поэтому можно предположить, что за счет блокады CD28 АБЦ уменьшает продукцию аутоантител и иммунный ответ В-клеток [49]. С другой стороны, В-лимфоциты способствуют активации аутореактивных Т-клеток, экспрессируя костимуляторные молекулы, в том числе CD80/86 и CD40. АБЦ, оказывая прямое влияние на субпопуляции В-клеток, ослабляет костимуляторное взаимодействие между В- и Т-клетками и уменьшает аутоиммунное воспаление [31]. В небольшом исследовании M. Scarsi и соавт. [50] показано, что до назначения АБЦ у больных РА (n=28) относительное количество В-клеток памяти и переключенных В-клеток было достоверно ниже (p=0,019 и p=0,05 соответственно), а уровни иммуноглобулинов трех классов – выше, чем у здоровых доноров. К 6-му месяцу лечения у пациентов с хорошим ответом на АБЦ отмечалось достоверное снижение уровня переключенных В-клеток памяти, АЦЦП, РФ, а также выявлена тенденция к нормализации содержания иммуноглобулинов трех классов (IgG, IgA, IgM) [50]. По данным других авторов [51], серопозитивные по АЦЦП пациенты лучше отвечают на АБЦ, чем серонегативные. Таким образом, АБЦ восстанавливает регуляцию В-клеток памяти, что проявляется в компенсаторном увеличении субпопуляции наивных В-клеток к 6-му месяцу лечения [50].

Одним из важных факторов, контролирующих рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, является цитокин, относящийся к семейству ФНО α , – BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор) [52]. BLyS участвует в выживании и созревании В-клеток во время ранней антигеннезависимой фазы в костном мозге, а также способствует конечной дифференцировке плазмобластов и плазмочитов [53]. В отличие от ГИБП, описанных выше (РТМ, ингибиторы ФНО α , ТЦЗ и АБЦ), при блокаде BLyS с помощью мАТ (БЛМ) происходит увеличение количества В-клеток памяти, которое после нескольких месяцев лечения возвращается к исходным значениям [54, 55]. По данным W. Stohl и соавт. [56], при лечении СКВ с помощью БЛМ отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных, активированных В-клеток и плазмочитов), в то время как

уровень В-клеток памяти (CD20+/CD27+) не менялся (анализ пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-75). Кроме того, наблюдалась нормализация уровня лабораторных биомаркеров, отражающих серологическую активность СКВ, а именно – γ -глобулинов, титров аутоантител (анДНК, антител к Sm, рибосомам и кардиолипину), а также увеличение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [56]. При лечении СКВ БЛМ показал умеренный, но статистически достоверный терапевтический эффект [57, 58]. По данным R.F. van Vollenhoven и соавт. [59], эффективность БЛМ у пациентов с высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (≥ 10), увеличением концентрации анДНК и гипокомплементемией была значительно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших БЛМ. Кроме того, в этой подгруппе пациентов наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как частота обострений, потребность в ГК и качество жизни. В отличие от СКВ, клиническая эффективность различных препаратов, блокирующих BLyS, при РА не подтвердилась [60, 61], что указывает на существование различных дефектов активации В-клеток в патогенезе этих заболеваний.

Недавно показано, что ингибитор Янус-киназы (JAK) тофацитиниб (ТФЦ), разрешенный для лечения РА, ингибирует активацию В-клеток *in vitro* [62]. Было выявлено, что ТФЦ дозозависимо подавляет продукцию IgG и экспрессию гена *IL6* в культуре В-клеток после их стимуляции В-клеточным рецептором (BCR), sCD40L и ИЛ4. В то же время продукция ИЛ10 регуляторными В-клетками не уменьшалась даже при использовании максимальных доз ТФЦ. Таким образом, ТФЦ не только способствует снижению активации В-лимфоцитов, но и поддерживает функцию В-регуляторных клеток [62]. E. Tanaka и K. Yamaoka [63, 64] сообщают об ингибировании экспрессии ИЛ17 в синовиальной ткани на фоне применения ТФЦ, поэтому можно предположить, что путем сочетанного подавления синтеза ИЛ6 и ИЛ17 ТФЦ может оказывать и не прямое анти-В-клеточное действие, однако для подтверждения этой гипотезы нужны дальнейшие клинические исследования.

Таким образом, ГИБП разных классов подавляют активацию В-лимфоцитов, образование В-клеток памяти, а также продукцию аутоантител и иммуноглобулинов плазматическими клетками, что приводит к снижению активности иммунновоспалительного процесса при РА и СКВ. Характеристика изменений гомеостаза В-клеток, индуцированных ГИБП, представляется актуальной задачей как в плане уточнения патогенетических механизмов иммунновоспалительных заболеваний, так и для разработки новых подходов к прогнозированию эффективного ответа на анти-В-клеточную терапию.

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

- Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(2):205–11. DOI: 10.1093/rheumatology/40.2.205
- Kim HJ, Berek C. B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2(2):126–31. DOI: 10.1186/ar77
- 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. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60662-8
- Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol*. 2001;167(8):4710–18. DOI: 10.4049/jimmunol.167.8.4710
- Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;(Прил. 1):3–22 [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(Suppl 1):3–22 (In Russ.)].
- Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201(10):1659–67. DOI: 10.1084/jem.20042321
- Anolik JH, Looney RJ, Lund FE, et al. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets. *Immunol Res*. 2009;(2–3):144–58. DOI: 10.1007/s12026-009-8096-7
- Hostmann A, Jacobi AM, Mei H, et al. Peripheral B cell abnormalities and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(12):1064–9. DOI: 10.1177/0961203308095138
- Lindenau S, Scholze S, Odendahl M, et al. Aberrant activation of B cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;987:246–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06055.x
- Henneken M, Dörner T, Burmester GR, Berek C. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood B cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1001–13. DOI: 10.1186/ar1776
- Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):247. DOI: 10.1186/ar2780
- Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115–23. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011
- Valentine MA, Meier KE, Rossie S, Clark EA. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase C. *J Biol Chem*. 1989;264(19):11282–7.
- Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, et al. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J*. 1988;7(3):711–7.
- Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980;125(4):1678–85.
- Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, et al. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol*. 1985;135(2):973–9.
- Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1566–75. DOI: 10.1002/art.23473
- Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R131. DOI: 10.1186/ar2798
- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2146–54. DOI: 10.1002/art.11181
- Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. ЕЛ Насонова. Москва: ИМА-Пресс; 2012. С. 8–46 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Solov'ev SK, et al. B cells in autoimmune rheumatic diseases. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-Press; 2012. P. 8–46.
- Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3044–56. DOI: 10.1002/art.22810
- Silverman GJ, Boyle DL. Understanding the mechanistic basis in rheumatoid arthritis for clinical response to anti-CD20 therapy: the B-cell roadblock hypothesis. *Immunol Rev*. 2008;223:175–85. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00627.x
- Amu S, Tarkowski A, Dörner T, et al. The human immunomodulatory CD25+ B cell population belongs to the memory B cell pool. *Scand J Immunol*. 2007;66(1):77–86. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01946.x
- 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(25):2572–81. DOI: 10.1056/NEJMoa032534
- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1557–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kep314
- 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
- Cambridge G, Leandro MG, Teodorescu M. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3612–22. DOI: 10.1002/art.22211
- Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008;17(1):50–5. DOI: 10.1177/0961203307085251
- Yoannou Y, Lambrianides A, Cambridge G, et al. B cell depletion therapy for patients with systemic lupus erythematosus results in a significant drop in anticardiolipin antibody titres. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):425–6. DOI: 10.1136/ard.2007.078402
- Sanz I, Wei C, Lee FE, Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin Immunol*. 2008;20(1):67–82. DOI: 10.1016/j.smim.2007.12.006
- Silverman GJ, Pelzek A. Rheumatoid arthritis clinical benefits from Abatacept, cytokine blockers, and Rituximab are all linked to modulation of memory B cell responses. *J Rheumatol*. 2014;41(5):825–8. DOI: 10.3899/jrheum.140022
- Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(1):8–17. DOI: 10.1111/cei.12114
- Sellam J, Rouanet S, Taoufic Y, et al. Predictive factors of response to rituximab in rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from SMART trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):68 [OP0050].
- Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. *Arthritis Res Ther*. 2009(3);11:R84. DOI: 10.1186/ar2718
- Catalan D, Aravena O, Sabugo F, et al. B cells from rheumatoid arthritis patients show important alterations in the expression of CD86 and FcγRIIb, which are modulated by anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R68. DOI: 10.1186/ar2985

36. Menard L, Samuels J, Ng YS, Meffre E. Inflammation-independent defective early B cell tolerance checkpoints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1237–45. DOI: 10.1002/art.30164
37. Anolik JH, Ravikumar R, Barnard J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effects on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell networks. *J Immunol.* 2008;180(2):688–92. DOI: 10.4049/jimmunol.180.2.688
38. Glaesener S, Qurach TD, Onken N, et al. Distinct effects of Methotrexate and Etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66(9):2590–600. DOI: 10.1002/art.38736
39. Daïen CI, Gailhac S, Mura T, et al. High levels of memory B cells are associated with response to a first tumor necrosis factor inhibitor in patients with rheumatoid arthritis in a longitudinal prospective study. *Arthr Res Ther.* 2014;16(2):R95. DOI: 10.1186/ar4543
40. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):538–42. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.012
41. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(3):232–4. DOI: 10.1136/ard.52.3.232
42. Houssiau FA, Devogelaer JP, van Damme J, et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):784–8. DOI: 10.1002/art.1780310614
43. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88–95. DOI: 10.1002/jbmr.5650110113
44. Roll P, Muhammad K, Schumann M, et al. In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1255–64. DOI: 10.1002/art.30242
45. Mahmood Z, Muhammad Kh, Roll P, et al. IL-6 receptor inhibition by Tocilizumab modulates double negative (CD19+IgD-CD27-) B Cells in RA. [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10 Suppl):S754.
46. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):118–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201310
47. Conaghan PG, Durez P, Alten RE, et al. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1287–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201611
48. Van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leuk Biol.* 2000;67(1):2–17.
49. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):758–67. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.01.001
50. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(4):666–72. DOI: 10.3899/jrheum.130905
51. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1815–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201109
52. Mackay F, Schneider P, Rennett P, Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:231–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152
53. Scholz JL, Cancro MP. Resolve, revise, and relax: the 3 Rs of B cell repertoire adjustment. *Immunology Lett.* 2012;143(1):2–8. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.01.014
54. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168–78. DOI: 10.1002/art.24699
55. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):61–72. DOI: 10.1002/art.23178
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. 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
58. 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
59. 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
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
61. Genovese M, Silverman J, Emery P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous administration of tabalumab, an anti-B cell activating factor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis: results from a phase 3 multicenter, randomized, double-blind study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):S733.
62. Wang Sh-P, Iwata Sh, Nakayama Sh, et al. Tofacitinib, a JAK inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2213–5. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205615
63. Tanaka Y, Yamaoka K. JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):415–24. DOI: 10.1007/s10165-012-0799-2
64. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoka K. In vitro and in vivo analysis of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 2):i70–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200595