

TERAPIAS FUTURAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO FUTURE THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Constanza Danielsén*, Paula Alba **, Alejandra M Babini **

INTRODUCCION

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es el modelo de enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el compromiso de múltiples órganos y actividad de la enfermedad fluctuante. El pronóstico del LES mejoró en las últimas décadas en forma significativa y contribuyeron en este avance no sólo la posibilidad de mayores opciones terapéuticas, sino otros factores como el desarrollo de estrategias relacionadas a la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, el control de infecciones y la inmunización (1,2).

Sin embargo, es importante considerar que ninguna nueva terapia farmacológica para LES había sido aprobada por la FDA en los últimos 40 años hasta la aprobación del belimumab en marzo del año 2011, y la terapéutica se ve a menudo limitada por los efectos tóxicos y la falta de eficacia. El tipo de medicación utilizada con mayor frecuencia para tratar LES incluye el uso de antiinflamatorios no esteroides, los corticoides, y los agentes inmunosupresores. Estos tienen numerosos efectos en el sistema inmune que hacen difícil de determinar el preciso mecanismo de acción en el LES (3,4).

Los progresos de la inmunología, oncología, endocrinología y trasplante de órganos, proporcionaron opciones terapéuticas útiles, aunque la investigación constante en la inmunopatogénesis del LES facilitó el desarrollo de nuevos agentes dirigidos contra blancos específicos. Los blancos potenciales incluyen las terapias dirigidas contra las citoquinas, la interferencia entre las interacciones de las células B y T, la depleción de las células B, la inducción de tolerancia y la interferencia en la activación del complemento (Tabla 1). Muchas de estas terapias se encuentran en diferentes etapas de investigación y si bien contribuyen a

augmentar el arsenal terapéutico, también dejan en evidencia la falta de definición en cuestiones, como relación costo beneficio, seguridad a largo plazo, e indicaciones precisas (4)

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LA DEPLECIÓN DE CÉLULAS B

ANTI-CD20

CD 20 es una glicoproteína de membrana que se expresa en el desarrollo temprano de los linfocitos B. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que depleciona todos los subtipos de células B a excepción de las células pre B tempranas y las células plasmáticas (5,6).

El principal efecto del rituximab es la eliminación selectiva de células B periféricas sin interferir con la regeneración de las células B por las células precursoras. Probablemente este efecto es alcanzado por citotoxicidad mediada por anticuerpos y por células, y por lisis celular mediada por el complemento y/o por apoptosis (7,8).

Anolik et al. reportaron que el grado de depleción de células B por rituximab es dependiendo del genotipo FcγRIIIa, sugiriendo la importancia de la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la inducción de apoptosis como los mecanismos de lisis de células B por el rituximab (9,10). Por otra parte, estos autores encontraron que la depleción celular específica de la célula B por el rituximab también mejora las anomalías en la homeostasis de la célula B y la tolerancia (10). La duración promedio de la depleción de la célula B fue de 3 a 8 meses en las diferentes series con un rango muy variable de entre 1 mes y 3 años (11).

Algunos estudios observacionales no controlados han demostrado buenos resultados con ri-

* Hospital Ramón Carrillo. Santiago del Estero, ** Hospital Córdoba Universidad Nacional de Córdoba. ** Hospital Italiano de Córdoba. Argentina.
Correspondencia : paulaalba@yahoo.com

BLANCO TERAPEUTICO INVESTIGADO	AGENTE
Interacciones CPA/B/C	CTLA 4lg (abatacept)
	Anti-CR40L
	Anti-CD11 (efalizumab)
Célula B	Anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab)
	Anti-CD22 (eparatuzumab)
	Anti-BlyS (belimumab)
	Anti-DNA tolerógeno (LPJ 394)
Activación del complemento	Anti- β -2 glicoproteína I (LPJ 1082)
	TV4710
	Anti-C5a (Eculizumab)
Citoquinas	Anti-TNF (infiximab)
Receptores Toll	Anti-IL1 (anakira)
	Anti-IL6R (tocilizumab)
	Anti-IL10
	Anti-TLR-7/9 (CPG 52364)
Interferón	Anti-Interferona (MEDI-545. PRO 155767)

CPA: célula presentadora de antigénica; TNF: factor de necrosis tumoral; TLR: toll like receptor; IL: interleuquina

tuximab en el LES. Leandro et al. publicaron el primer estudio de pacientes con LES que tenían una pobre respuesta al tratamiento convencional tratados con rituximab en combinación con 2 dosis 750mg de ciclofosfamida y altas dosis de corticoides por vía oral. La actividad de la enfermedad medida por el BILAG disminuyó considerablemente a los 6 meses de seguimiento (12). Las manifestaciones como fatiga, artritis y serositis respondieron particularmente bien y la duración promedio de la depleción de células B fue de 4 meses sin eventos adversos de relevancia.

Un estudio posterior del mismo grupo evaluó el seguimiento a 4 años de 24 pacientes con LES tratados con infusiones de rituximab de 1 gr los días 1 y 15 acompañados de 2 infusiones de ciclofosfamida de 750 mg por vía endovenosa y 2 infusiones de 250 mg de metilprednisolona. Un solo paciente no alcanzó la depleción de las células B en sangre periférica, mientras

que las medidas de actividad del LES así como los niveles de C3 y anti-ds DNA mejoraron significativamente en el resto de los pacientes posterior a los 6 meses del tratamiento. El 45% de los pacientes permanecieron estables sin necesidad inmunosupresor adicional a los 23 meses de seguimiento (13). Sin embargo, 7 pacientes de esta serie recibieron ciclos repetidos con mejoría del BILAG. Es importante destacar que la duración de la eficacia del ciclo subsiguiente fue mayor que la del inicial, sugiriendo un beneficio adicional con el tratamiento repetido (14). La importancia del perfil inmunológico basal para predecir la respuesta de los pacientes con LES a la depleción de células B fue analizada en otro estudio. La presencia de anticuerpo antiextraíbles del núcleo (ENA), concretamente el anti-Sm se asocio a una menor respuesta al tratamiento con Rituximab (15).

Looney et al. estudiaron el tratamiento con ri-

tuximab en 18 pacientes con SLAM mayor a 5, excluyendo los que habían recibido pulsos de esteroides o ciclofosfamida. La mejoría del SLAM fue evidente solo para los pacientes que lograron depleción de las células B después de 12 meses de seguimiento. La depleción de las células B fue independiente de las dosis administradas, indicando que existen otros factores que pueden influenciarla. Los niveles de complemento y DNA no se modificaron independientemente de la depleción y de la respuesta clínica (16).

El tratamiento con rituximab también ha sido evaluado en la nefropatía lúpica (NA). Sfikakis et al. trataron 10 pacientes con NL proliferativa con rituximab y dosis bajas de esteroides, logrando una respuesta completa en 5 pacientes y parcial en 3 de ellos. En este estudio se encontró una disminución sostenida de la expresión de CD40L en las células T de ayuda que precedió a la remisión clínica de la NL (17).

Gunnarsson et al. revisaron el efecto del tratamiento combinado de rituximab y ciclofosfamida en NL proliferativa. Siete pacientes con LES fueron evaluados clínicamente y las biopsias renales realizadas basalmente y a los 6 meses del seguimiento. Estos autores encontraron una mejoría del índice de actividad de la enfermedad, una reducción de los títulos de los anticuerpos anti-dsDNA y anti-C1q y un cambio en la histopatología renal con una caída de los índices de actividad (18). Es importante destacar que en la mayoría de los estudios las poblaciones de pacientes fueron heterogéneas y los efectos del rituximab fueron investigados principalmente como agente de inducción y no terapia de mantenimiento. Algunos pacientes demostraron una respuesta completa en los parámetros de función renal, la excreción de proteinuria y los títulos de anticuerpos anti-dsDNA, mientras que otros no tuvieron respuesta o esta fue parcial (9, 13-18, 19, 20). La variabilidad de esta respuesta puede estar afectada por diferentes factores que incluyen la cantidad de CD20 circulante disponible, la presencia de anticuerpos antiquméricos humanizados (HACA), la proteinuria y el polimorfismo genético FcgRIIIa que conduce a un fenotipo de baja afinidad al rituximab (21).

Recientemente, 2 estudios controlados han evaluado el uso de rituximab en LES con re-

sultados negativos (22,23). El estudio EXPLORER evaluó la eficacia y seguridad de rituximab versus placebo en pacientes con LES con actividad moderada a severa, no observando diferencias entre ambos (22). El estudio LUNAR evaluó la eficacia de rituximab más micofenolato mofetil versus micofenolato mofetil en el tratamiento de inducción de NL, donde la terapia combinada no fue superior (23). Estos resultados podrían ser explicados por los criterios de selección de los pacientes en el estudio, el tratamiento con altas dosis de esteroides recibido. Por otra parte, un reciente análisis del uso de rituximab en 188 pacientes refractarios a otros tratamientos inmunosupresores encontró un 91% de respuesta clínica en 1 o más manifestaciones del LES (24).

Los principales eventos adversos incluyen las reacciones relacionadas a la infusión y el desarrollo de infecciones severas. Las reacciones durante la infusión no son infrecuentes y pueden ser prevenidas con la administración previa de esteroides, antihistamínicos y paracetamol. Catapano et al. reportaron reacciones leves a moderadas relacionadas a la infusión en el 38% de los pacientes estudiados, siendo en 4 pacientes severas (20). La enfermedad del suero también ha sido reportada en 2 pacientes con la presencia de HACA (25).

El uso de rituximab en las enfermedades autoinmunes está asociado con un aumento en la incidencia de HACA. El desarrollo de estos anticuerpos es poco frecuente en los estudios de linfoma y pero ocurre en las enfermedades autoinmunes. El significado clínico de los mismos es desconocido y no está claro si su presencia está asociada con los eventos adversos y limita la eficacia y la depleción de las células B (16, 21).

Las infecciones han sido descritas en pacientes con LES y tratamiento con rituximab. Sin embargo, ante la falta de estudios controlados no se puede afirmar que la incidencia de infecciones está aumentada. En diciembre del 2006 la FDA describió 2 casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), cuyo síndrome clínico está asociado a la reactivación del virus JC en el SNC. Esta rara complicación fue descrita en 2 pacientes con LES y unos con vasculitis tratados con rituximab. Por otra parte, ningún paciente con artritis reumatoidea trata-

do con rituximab desarrollo esta complicación. Una hipótesis razonable es que la reactivación no sería únicamente la consecuencia de un tratamiento sino que puede ocurrir en el contexto de una enfermedad específica con un fenotipo inmunológico combinado con el tratamiento (26, 27, 28).

Otras infecciones inusuales asociadas al tratamiento con rituximab han sido descritas, entre ellas reactivación de citomegalovirus, sepsis por criptococo e infección por el virus BK (21). En conclusión, la depleción de las células B por el rituximab han demostrado ser una terapia exitosa en pacientes con LES en algunos estudios no controlados. Sin embargo, el régimen óptimo así como el momento apropiado de su uso permanecen indefinidos. Los resultados de estudios controlados que se están realizando en LES y en pacientes con NL proliferativa responderán algunas de las preguntas sobre su eficacia y seguridad.

ANTI-CD22 (EPRATUZUMAB)

CD22 es una glicoproteína miembro de una superfamilia de inmunoglobulinas específicas del linfocito B que regula la activación de la célula B y la interacción con las células T. CD22 es expresada en el citoplasma de las células pre y pro B y en la superficie de las células B maduras (29, 31). CD22 es un potencial blanco terapéutico en el LES por su expresión específica. El anti-CD22 (epratuzumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante con un 90 a 95% de origen humano. Dorner et al. realizaron un estudio fase II abierto no controlado para evaluar la eficacia y seguridad de epratuzumab en 14 pacientes con LES con enfermedad moderadamente activa. La dosis de 360 mg/m² fue administrada en infusiones endovenosas cada 2 semanas por 2 dosis. La terapia fue bien tolerada y efectiva con una mejoría clínica medida por BILAG. Los autores también investigaron los efectos in vivo y in vitro de los efectos del epratuzumab en las células B de pacientes con LES, encontrando una marcada reducción de células B CD27, CD22 y en la activación y proliferación de las células B (30). Actualmente se están realizando estudios en Fase III con epratuzumab.

INHIBICIÓN DE LOS FACTORES DE SO-

BREVIDA DE LA CÉLULA B

ANTI-BLYS (BELIMUMAB)

La sobrevida y maduración de las células B requiere de la presencia de numerosos factores. Una de estas moléculas es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) llamada BLYS (proteína estimuladora del linfocito B) o también llamada BAAF (factor activador de la célula B). Esta proteína de membrana tipo II se une a 3 receptores diferentes: TACI, BCMA y BAFFR para formar un complejo con diferentes mecanismos de acción. Estos incluyen: la diferencia y activación de las células B que conduce a la autoreactividad desde la producción de anticuerpos, rescatando las células B de la muerte e induciendo una respuesta coestimuladora en las células T (31, 32). Otro miembro de la superfamilia de ligandos TNF es APRIL (ligando que induce proliferación) que actúa como activador de las células B y coestimulador de las células T, induciendo crecimiento tumoral así como un factor proapoptótico. Este ligando comparte 2 receptores con BLYS (TACI y BCMA) pero no con el BAFFR.

Los pacientes con LES tienen elevados niveles de BLYS y un aumento en la expresión de su receptor mRNA en sangre periférica que generalmente se correlaciona con los niveles de anticuerpos anti-dsDNA (33,34). La inhibición de estos factores puede ser una vía efectiva de depleción de las células B.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el Blas/BAFF que puede causar depleción de las células B circulantes. Un estudio en fase I realizado con Belimumab en 57 pacientes con LES mostró una significativa reducción de las células B en sangre periférica sin afectar la actividad de la enfermedad. Los resultados de un estudio randomizado doble ciego controlado de Belimumab realizado en 449 pacientes con LES no demostró diferencia significativa en la eficacia (35). Sin embargo, Petri et al presentaron recientemente los resultados de Belimumab en un estudio donde evaluaron la actividad de la enfermedad y los parámetros de laboratorio en 449 pacientes con LES con un seguimiento de 2 años y medio. Estos autores encontraron que Belimumab disminuyó los brotes de la enfermedad medidos por SELENA/SLEDAI y BILAG con mejoría

sostenida de la actividad de la enfermedad y una reducción de los títulos de anti-dsDNA y normalización del complemento (36, 37,38). Otras formas de inhibición de los factores de sobrevida de la célula B incluyen las proteínas de fusión con cada receptor BAFF: TACI-i.e. G (Atacicept) o receptor-BAFF 3 (BR3). Un estudio en base Ib doble ciego controlado evaluó la seguridad y los efectos en los linfocitos B y en las inmunoglobulinas en pacientes con LES no encontrando diferencias en los eventos adversos y demostrando su actividad biológica consistente con el mecanismo propuesto (39).

BLOQUEO DE MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS

CD11A

El CD11a es un componente del antígeno 1 asociado a la función leucocitaria, a través del cual se unen las moléculas de adhesión intercelular, que desempeña un importante papel en la activación de las células T, la reactivación y extravasación de células T desde la circulación a la piel. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo blanco es el CD11a que ha sido aprobado por la FDA para la psoriasis (40). Efalizumab ha sido estudiado en el lupus discoide. Lupus cutáneo subagudo y formas específicas de lupus cutáneo. En un estudio de lupus discoide refractario 12 de 13 pacientes tuvieron una reducción significativa de la actividad cutánea y del score de severidad posterior a la terapia (41). Estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo son necesarios para definir el papel de Efalizumab en las manifestaciones cutáneas.

CD40L

La activación de los linfocitos T necesita al menos señales estimuladoras. El primer paso de este proceso compromete la presentación del antígeno al receptor de la célula T a través del complejo de histocompatibilidad mayor clase II. La coestimulación o la segunda señal comprometen las interacciones receptor-ligando y el linfocito T (42). Una de estas interacciones receptor-ligando es la interacción entre el CD40 en las células presentadoras de antígeno y su ligando CD40L (CD 154) en la célula T. el anticuerpo anti-CD 154 ha sido utilizado como tratamiento en LES en 3 estudios. El pri-

mero incluyo 85 pacientes con LES moderado a severo demostrando una franca mejoría clínica y serológica pero fue discontinuado por la aparición de complicaciones trombóticas (44). El segundo estudio de 85 pacientes con NL no demostró beneficio con esta terapia (43). Mientras esta molécula fue abandonada por su significativa toxicidad, otros factores coestimuladores están siendo investigados.

CTLA4

La interacción entre el CD28 de las células T y sus ligandos CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2) en las células presentadoras de antígeno y las células B representa otro potencial blanco terapéutico en LES. Esta vía coestimuladora es esencial para la activación de la mayoría de las células T. CTLA4 es un análogo estructural de CD28 y funciona como receptor en la superficie de las células T activadas. CTLA4 tiene mayor afinidad para unirse a CD80 y CD86 que a CD28 y produce una señal negativa que limita la coestimulación mediada por CD28, actuando como un regulador de la función linfocitaria (45). CTLA4lg (abatacept) es una proteína de fusión recombinante que inhibe la coestimulación de las células B y T. el uso de abatacept en modelos animales y estudios en humanos disminuyo la producción de autoanticuerpos, la enfermedad renal y prologo la sobrevida (46,47,48). Los resultados de dos estudios que evalúan abatacept en combinación con esteroides vía oral para prevención y tratamiento del LES así como abatacept en terapia concomitante con esteroides y con micofenolato mofetil en el tratamiento de NL, no se conocen aun.

CITOQUINAS

ANTI IL-6 (TOCILIZUMAB)

La interleuquina 6 es una citoquina que tiene múltiples funciones como la estimulación de las células B para su diferenciación en células plasmáticas, la proliferación de linfocitos T y su diferenciación en Linfocitos T citóxicos, la diferencia de osteoclastos y pueden inducir reactivantes de fase aguda(49)

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6 y fue evaluado en el LES en un estudio de 14 pacientes con compromiso leve a moderado. Las dosis utilizadas fueron 2 mg/kg y 8 mg/kg dos veces

por semana. Los resultados demostraron una disminución de los reactantes de fase aguda, de las células B activas y de memoria, de las células CD4 y CD8 activas y de e IgG3 y 4. Aunque la respuesta clínica fue moderada, el estudio fue diseñado para evaluar seguridad y no eficacia (50)

ANTI IL-10

Los niveles de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con LES activo y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. En modelos animales la administración continua de IL-10 aceleró el comienzo de enfermedad renal. Sin embargo, 6 pacientes con LES fueron tratados con IgG1 anti IL-10 por 21 dosis de 20 mg/día mejorando los índices de actividad medidos por SLEDAI y disminuyendo las dosis de esteroides. Este efecto fue evidente a los 2 meses persistiendo la respuesta sostenida hasta los 3 y 6 meses (51).

ANTI TNF α

Los agentes que bloquean el TNF α inducen la producción de autoanticuerpos por lo que la utilización en el tratamiento del LES han sido restringida. Sin embargo, un estudio abierto utilizó infliximab en 6 pacientes con LES con actividad moderada en acción al tratamiento inmunosupresor de base con mejoría de la actividad de la enfermedad a pesar de un aumento de la formación de autoanticuerpos (52).

ANTI-COMPLEMENTO C5 (ECULIZUMAB)

El anticuerpo monoclonal anti-C5 bloquea la activación de C5b y C9. La administración del mismo en modelos animales retrasó la aparición de proteinuria y mejoró la histopatología renal (53,54). En un estudio fase I demostró buena tolerancia y seguridad.

INMUNOMODULACION ESPECIFICA

LJP 394 (ABETIMUS)

Una estrategia nueva en el tratamiento del LES es la inhibición de la supervivencia y la activación de las células B autoreactivas, es decir la inducción de tolerancia. LJP 394 es un inmunomodulador que conduce a la anergia de células B o apoptosis y reduce los títulos de anti-dsDNA en modelos animales con LES (55, 56). La seguridad y eficacia de abetimus ha sido

evaluada en 13 estudios controlados y no controlados que han incluido a más de 800 pacientes sin presentar eventos adversos serios. Un estudio placebo controlado demostró reducciones significativas de los títulos de anti-dsDNA (57,58). En un estudio placebo controlado de 230 pacientes con NL, abetimus disminuyó los títulos de anti-dsDNA e incremento los niveles de complemento. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo ni en el número de las reactivaciones renales. Un subgrupo de pacientes con anti-dsDNA de alta afinidad tuvo una respuesta significativa (59). Posteriormente un estudio fase 3 que incluyó pacientes con anticuerpos de alta afinidad no demostró ningún beneficio comparado con el placebo (60). Actualmente abetimus está siendo evaluado en un estudio internacional en NL.

Edratide (TV-4710)

Edratide es un péptido basado en CDR-1 que ha demostrado reducir la proteinuria, el depósito de complejos inmunes y mejorar la supervivencia en modelos animales. Los efectos de edratide en las células de sangre periférica fueron la disminución de IL-2, INF- γ y TNF- α e incrementar el TGF- β en modelos animales (61).

INTERFERÓN TIPO (IFN) Y RECEPTORES TOLL (TLR)

Estudios recientes han indicado la relación casual entre el sistema de INF tipo 1 activado y el LES, sugiriendo que este sistema podría ser un blanco terapéutico. El primer blanco terapéutico en el LES podría ser el INF- α y los anticuerpos monoclonales anti-INF- α siendo actualmente evaluado. Un estudio fase I con un anti-INF- α administrado por vía subcutánea ha sido evaluado. Una inhibición más profunda de los efectos del IFN tipo 1 podrían ser logrados con el bloqueo del IFNAR, que prevendría las señales a todos los IFN tipo 1. Las células dendríticas plasmocitoides podrían también ser blancos usando anticuerpos monoclonales humanizados contra marcadores específicos como BDCA-2 o el BDCA-4 ya que la unión a estas moléculas inhibiría la producción del INF- α (63,64).

Los inmunocomplejos interferogénicos en las células dendríticas podrían ser prevenidos por el bloqueo del Fc γ R1a por anticuerpos específicos o por la inhibición de los TLR por oli-

godesoxiribonucleótidos u oligoribonucleotidos con antagonistas del TLR (65).

INMUNOABLACION Y TRANSPLANTE

Las razones para utilizar este tipo de terapia, serían las mismas que las hacen válidas en oncología. El concepto se basa en que, después del trasplante de médula ósea (MO) se desarrolla un "nuevo" sistema inmunológico incapaz de responder a la enfermedad de base.

El criterio óptimo para la selección de pacientes es todavía poco clara y los esquemas terapéuticos tampoco están estandarizados. El registro Europeo de Trasplante de MO, reporto hasta el 2001, 34 pacientes con LES y trasplante de MO. La mortalidad relacionada al trasplante fue de un 13%. El 61% de los pacientes respondieron pero en el 21% que lo hizo inicialmente, se reactivó la enfermedad posteriormente (66).

El uso de altas dosis de ciclofosfamida sin trasplante de MO ha sido estudiado por Petri et al. Seis pacientes con LES severo fueron tratados con 200 mg/kg de ciclofosfamida por 4 días. Cuatro de ellos presentaron remisión completa de la enfermedad. Un seguimiento posterior a 4 años de 14 pacientes con LES y tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida logró un 35% de remisión completa. En los pacientes con compromiso renal, el 44% tuvieron una respuesta completa, el 33% parcial y el 22% permanecieron sin cambios (67).

CONCLUSIONES

El uso de los blancos terapéuticos en el tratamiento del LES ofrece la posibilidad de aplicar los principios de la patogénesis de la enfermedad en el desarrollo de nuevas terapias. La mayoría de los resultados acerca de la eficacia y la seguridad de estos agentes provienen de estudios abiertos. Estudios randomizados y controlados de los agentes biológicos emergentes son necesarios para definir el exacto papel de los mismos en esta enfermedad compleja.

BIBLIOGRAFIA

1. Wallace D. *Management of Lupus Erythematosus recent insights*. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002; 14 :212-219

2. Urowitz, MB and Gladman D.D *How to improve morbidity and mortality in Lupus*. *Rheumatology* 2000;39: 238-244
3. Wallace DJ. *What's new in the management of lupus since 2000?*. *J Clin Rheumatol* 2006;12: 307-13
4. Mount GR, Gilliland WR. *Emerging biological therapies in systemic lupus erythematosus*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008;83: 167-171
5. Schneider, M. *Exploring new territory: considering the future*. *Lupus* 2007;16: 221-226
6. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. *New Therapies for SLE: cellular targets*. *Rheum. Dis Clin North Am* 2006;32: 201-215
7. Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20*. *Blood* 1994;83: 435-45
8. Alas A, Ng CP, Bonavida B. *Rituximab modifies the cisplatin mitochondrial signalling pathway, resulting in apoptosis in cisplatin non-Hodgkins lymphoma*. *Clin Cancer Res* 2002; 8:836-48
9. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE ET AL. *The relationship of fcgr11a genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment for systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 2003; 48:455-59
10. Anolik JH, Barnard J, Cappione A et al. *Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3580-3590
11. Maloney DG, Smith B, Rose A. *Rituximab mechanism of action and resistance*. *Semin. Oncol* 2002; 29:2-9
12. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G et al. *An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2673-77.
13. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G et al. *B-cell depletion in the treatment of the patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients*. *Rheumatology* 2005; 44:1542-45
14. NG KP, Leandro MJ, Edwards JC, et al. *Repeated B cell Depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus*. *Ann rheum Dis* 2006; 65:942-45
15. NG KP, Cambridge G, Leonardo MJ et al. *B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long – term follow up and predictors of response*. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1259-62
16. Looney RJ, Anolik H, Campbell D et al. *B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I-II dose escalation trial of rituximab*. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2580-62
17. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, ET AL. *Remission of proliferative lupus nephritis following B*

- cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:501-13
18. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. Histopathologic and clinic outcome of rituximab treatment un patients with cyclophosphamide – resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1263-72
 19. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Charopoulos O et al. Clinic and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R83
 20. Catapano F, Jones R, Chaudhry A et al. Remission, relapse and re-treatment of 26 SLE patients with rituximab. *Lupus* 2008; 17:015
 21. Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: New insights in to pathogenesis and targeted therapies. *Kidney International* 2008; 73:261-268.
 22. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222-33.
 23. n BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis : the lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum* 2009;69: 429.
 24. Ramos Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus : A systematic review of off label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-76.
 25. Catuogno M et al. FERUM sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus related mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)*2005,44:406.
 26. Calabrese LH, Molloy ES, Hauang D et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2116-2128
 27. Beger JR, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab-unforeseen consequences. *N Engl J Med* 2005; 353:414-16
 28. Tedder TF, Tuscano J, Sato S et al. CD22, a B lymphocyte-specific adhesion molecule that regulates antigen receptor signalling. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:481-504
 29. Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R74.
 30. Isenberg DA. Treating patients with B-cell depletion. *Lupus* 2008; 17:400-404
 31. Thompson JS, Bixler SA, Qian F et al. BAAF-R, a novel TNF receptor that specifically interacts with BAAF. *Science* 2001; 293:2108-11
 32. Moore PA, Belvedere O, Orr A et al. BLYS: Member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte simulator. *Science* 1999; 285:260-63
 33. Roschke V, Sosnovtseva S, Ward CD et al. BLYS and APRIL from biologically active heterotrimers that are expressed in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *J Immunol* 2002; 169:4314-4321
 34. Stohl W, Metyas S, Tan SM et al. C Lymphocyte stimulator over-expression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3475-3486
 35. Furie R, Stohl W, Ginzler E, et al. Safety pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a phase I single and double dose escalation study of lymphostat-B (human monoclonal anti-body to BLYS) in SLE patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48:S377
 36. Petri M, Furie R, Ginzler EM, et al. Belimumab (fully human monoclonal antibody to BLYS) improved or stabilized Systemic Lupus erythematosus (SLE) disease a activity over 2.5 years of therapy. *Lupus* 2008; 17:016
 37. Ginzler EM, Chatham W, Stohl W et al. Correlation of biomarker changes with clinical improvement over 2.5 years of Belimumab (fully human monoclonal antibody to BLYS) Therapy in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Lupus* 2008; 17:031
 38. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
 39. Dall Era M, Chakravarty E, Wallace D, Et Al. Reduced B Lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicep treatment in patients with SLE: results of a multicenter, phase IB, double blind, placebo controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:4142-50
 40. Papp KA, Henniger E. Evaluation of efazumab using safe psoriasis control. *BCM Dermatol* 2006; 6:8
 41. Usmani N, Goodfield M. Efaalumab in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2007; 143:873-77
 42. Janeway CA, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994; 76:275-85
 43. Boumpas DT, Furie r, Manzi S et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:719-727
 44. Kalunian KC, Davis JC, Merrill JT et al.

Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double blind, placebo control study. Arthritis Rheum 2002; 46:3251-3258

45. Davidson A, Diamond B, Wofsy D et al. Block and tackle: CTLA4lg takes on lupus. *Lupus 2005; 14:197-203*

46. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4lg. *Science 1994; 265:1225-27*

47. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal or murine lupus nephritis with CTLA4lg and cyclophosphamide. *J Immunol 2001; 166:2913-16*

48. Cunnane G, Chan OT, Cassafer G et al. Prevention of renal damage in murine lupus nephritis by CTLA4 and cyclophosphamide. *Arthritis Rheum 2004; 50:1539-48*

49. Lipsky E. Interleukin 6 and rheumatic diseases. *Arthritis Research and therapy 2006; 8 Suppl2.*

50. Shirota Y, Yarbora C, Sims G et al. The impact of in vitro antireceptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum 2005; 52:S697*

51. Tahir H, Isenberg D. Novel therapies in lupus nephritis lupus 2005; 14:77-82

52. Aringer M, Graninger WB, Sreiner G et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systematic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum 2004; 50:3161-69*

53. Bao L, Osawe I, Puri T et al. C5a promotes development of experimental lupus nephritis wich can be blocked with a specific receptor antagonist. *Eur J Immunol 2005; 35:2496-2506.*

54. Molina H. Update on complement in the pathogenesis of SLE. *Curr Op Rheum 2002; 14:492-7*

55. Jones DS, Batstad PA, Field MJ et al. Immunospecific reduction of antioligonucleotide antibody-firming cells with tetrakisoligonucleotide conjugate (LPJ394), a therapeutic candidatrfor the treatment of lupus nephritis. *J Med Chem 1995; 38:2138-44*

56. Cardiel MH. Abetimus sodium: a new therapy for delaying the time to, and reducing the incidence of, renal flare and/or major systemic lupus erythematosus flares in patients with systemic lupus erythematosus who have a history of renal disease. *Expert Opin Investig Drugs 2005; 14:77-88*

57. Weisman MH, Bluestein HG, Berner CM et al. Reduction in circulating dsDNA antibody titer after administration of LJP 394. *J Rheumatol 1997; 24:314-18*

58. Furie RA, Cash JM, Cronin ME et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 294. *J Rheumatol 2001; 28:257-265*

59. Strand V, Aranow C, Cardiel MH et al. Improvement in health-related quality of life in systema-

tic lupus evythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. Lupus 2003; 12:677-686

60. Alarcon Segocia D, Tumalin JA, Furie RA et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus evythematosus: results from a randomized, double blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum 2003; 48:442-454*

61. Luger D, Dayan M, Zinger H et al. A peptide base don the complementarity determining región 1 of a human monoclonal autoantibody ameliorates spontaneous and induced lupus manifestations in correlation with cytokine immunomodulation. *J Clin Immunol 2004; 24:579-90*

62. Roonblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus 2008; 17:394-99*

63. Wallace DC, Petri M, Olsen N et al. MEDI-545, an anti-interferin alpha monoclonal antibody, shows evidence of clinical activity in systematic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum 2007; 56:S526-S527.*

64. Blomberg S, eloranta ML, Magnusson M et al. Expression of the marriers BDCA-2 and 4 production of interferón by plasmocitoid dendritic dell in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum 2003; 48:2524-2532*

65. Lafyatis R, Marshak-Rothistin A. Toll like receptors and innate immune responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther 2007; 9:222-228*

66. Furst, D Stem cell transplantation for autoimmune disease: progress and problems. *Curr. Op.Rheum 2002;14:220-24*

67. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High dose cyclophosphamide without stem cell trasplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum 2003; 48:166-75.*