

# Анти-В-клеточная терапия в авангарде лечения демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Т.О. Симанив, А.А. Белкина, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы в целом и рассеянный склероз в частности являются актуальной медико-социальной проблемой. Разработка и внедрение в практику высокоэффективной патогенетической терапии существенно влияет на замедление развития заболевания и позволяет пациентам сохранять качество жизни и социальную активность. В настоящем обзоре проанализированы патогенетические механизмы развития рассеянного склероза и других заболеваний, связанных с В-клеточным звеном иммунитета, и рассмотрены терапевтические подходы, направленные на основные этапы патологического процесса.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; патогенез; иммуномодулирующая терапия; В-лимфоциты; демиелинизирующие заболевания; центральная нервная система

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: simaniv@neurology.ru. Симанив Т.О.

**Для цитирования:** Симанив Т.О., Белкина А.А., Захарова М.Н. Анти-В-клеточная терапия в авангарде лечения демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(2):65–74.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.9>

Поступила 14.03.2023 / Принята в печать 05.04.2023 / Опубликовано 25.06.2023

# B Cell Depletion Therapy as a Cutting-Edge Treatment of Demyelinating Diseases of the Central Nervous System

Taras O. Simaniv, Anna A. Belkina, Maria N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

Demyelinating diseases of the central nervous system and multiple sclerosis in particular are a pressing issue for medical community and society as a whole. Development and implementation of highly effective specific therapy significantly slow the disease progression and help maintain patients' quality of life and social participation. We analyzed pathogenic mechanisms of multiple sclerosis and other B cell-mediated diseases and reviewed therapeutic options for main disease stages.

**Keywords:** multiple sclerosis; pathogenesis; immunomodulatory therapy; B cells; demyelinating diseases; central nervous system

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: simaniv@neurology.ru. Simaniv T.O.

**For citation:** Simaniv T.O., Belkina A.A., Zakharova M.N. B cell depletion therapy as a cutting-edge treatment of demyelinating diseases of the central nervous system. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(2):65–74. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.9>

Received 14.03.2023 / Accepted 05.04.2023 / Published 25.06.2023

## Введение

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой гетерогенную группу патологий, которые отличаются патогенетическими механизмами, клиническими проявлениями и подходами к терапии [1]. Рассеянный склероз (РС) является наиболее частым демиелинизирующим заболеванием ЦНС, поражает лиц преимущественно молодого, трудоспособного возраста и является важной не только медицинской, но и социальной проблемой [2, 3]. Патологический процесс при РС представляет собой комбинацию процессов хронического воспаления и нейродегенерации, в основе которых лежат иммуноопосредованные механизмы развития [4].

Патогенетической основой РС является нарушенный иммунный ответ, направленный против собственных белков организма (аутоантигенов), подавляющее большинство которых входят в состав миелина ЦНС: основной белок миелина, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, миелин-ассоциированный гликопротеин, протеолипидный протеин. Ввиду постоянного наличия аутоантигенов в организме, непрерывно идёт иммунный ответ, таким образом патологический процесс при РС является хроническим и самоподдерживающимся [5, 6].

Представления о патогенезе РС менялись с течением времени. Ранее считалось, что основную роль в развитии заболевания играют Т-лимфоциты. Действительно, в иммунопатогенезе РС выделяют несколько этапов, связанных с Т-клеточным звеном иммунитета [7]. Активация Т-лимфоцитов происходит на периферии, в дальнейшем они мигрируют через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Th1- и Th17-лимфоциты вырабатывают провоспалительные интерлейкины (ИЛ), в частности ИЛ-17, и интерферон- $\gamma$ , что способствует дестабилизации и повышению проницаемости ГЭБ. Th17-лимфоциты, сенсибилизированные против аутоантигенов миелина, мигрируют через ГЭБ при экспрессии хемокиновых рецепторов CCR-6. Миграция иммунных клеток происходит из менингеальных кровеносных сосудов при прямом пересечении ГЭБ, субарахноидального пространства или сосудистых сплетений. Клетки накапливаются в периваскулярных пространствах и проникают в паренхиму ЦНС. В ЦНС развивается воспаление, опосредованное Th1- и Th17- и В-лимфоцитами, что приводит к деструкции миелина, нейроаксональному повреждению и дегенерации нервной ткани [8]. По мере развития заболевания инфильтрация иммунных клеток в ЦНС снижается. Хронизация патологического процесса развивается за счёт активации иммунокомпетентных клеток ЦНС, в частности микроглии. Астроциты продуцируют медиаторы воспаления и хемокины, в частности, CCL2 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), что ещё больше усиливает активацию микроглии, а также приводит к снижению ремиелинизации за счёт ингибирования трансформации клеток-предшественников в олигодендроциты [9].

Позже было продемонстрировано, что В-клеточное звено иммунитета не только участвует в патогенезе РС, но и играет в нём ведущую роль, модулируя сразу несколько процессов. Образно говоря, В-лимфоцит является «дирижёром», который управляет Т-лимфоцитами, макрофагами, микроглией, т.е. теми клетками, которые непосредственно вызывают деструкцию нервной ткани [10].

Для понимания подходов к ингибированию В-клеточного звена иммунитета на различных стадиях необходимо иметь представление об этапах созревания и активации В-лимфоцитов. В-лимфоциты образуются в костном мозге из клетки-предшественницы лимфоидных клеток и в своём развитии проходят антигеннезависимую и антигензависимую стадии. На антигеннезависимой стадии путём V(D)J-рекомбинации ДНК происходит перестройка паттернов экспрессии генов, ответственных за синтез тяжёлых и лёгких цепей иммуноглобулинов. В результате рекомбинации на поверхности клетки экспрессируются варибельные домены каждой из цепей антитела, что обуславливает разнообразие поверхностных рецепторов В-лимфоцитов (BCR). На взаимодействии с BCR основана селекция В-клеток, в ходе которой отбираются лимфоциты, способные связывать представленный антигенпрезентирующей клеткой чужеродный лиганд (позитивная селекция) и одновременно демонстрирующие индифферентность к собственным антигенам организма (негативная селекция). В противном случае В-клетки подвергаются клональной делеции, «редактированию» рецептора или анергии [11].

После антигеннезависимой дифференцировки В-клетки из костного мозга мигрируют во вторичные лимфоидные органы (селезёнку и лимфатические узлы), где из незрелых В-лимфоцитов они становятся наивными зрелыми В-лимфоцитами. В зависимости от сигналов микроокружения В-клетки могут дифференцироваться в активно циркулирующие фолликулярные В-клетки или нециркулирующие В-клетки маргинальной зоны. Дальнейшая антигензависимая активация В-лимфоцитов может происходить по двум сценариям, в зависимости от природы антигена [12].

Белковые антигены способны вызывать гуморальный иммунный ответ только при участии Т-лимфоцитов (Т-зависимый иммунный ответ). Антиген распознаётся поверхностными рецепторами В-лимфоцитов, подвергается эндцитозу, процессингу и последующему представлению Т-клеткам в виде пептидных фрагментов в комплексе с молекулами МНС-II на клеточной мембране. Фолликулярные Т-хелперы распознают и связывают эти МНС-II-пептидные комплексы через свой Т-клеточный рецептор, в ответ происходит экспрессия поверхностного белка CD40L. CD40L служит необходимым костимулирующим фактором для активации В-клеток и способствует пролиферации В-клеток и их активации. Антитела, синтезируемые путём антигензависимой активации, обладают высокой аффинностью и специфичностью [13, 14].

Антигены полисахаридной и нуклеотидной природы активируют В-лимфоциты без участия Т-клеток (Т-независимый иммунный ответ). Необходимые для активации сигналы обеспечиваются либо распознаванием и связыванием микробного компонента с toll-подобными рецепторами, либо путём связывания BCR с повторяющимися эпитопами бактериальной клетки. В результате взаимодействия быстро развивается иммунный ответ, однако антитела отличаются низкой аффинностью и меньшей функциональностью [15].

После активации В-клетки вступают в завершающие этапы дифференцировки. На первом этапе, протекающем экстрафолликулярно, происходит пролиферация В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазмобласты — короткоживу-

щие пролиферирующие клетки, секретирующие антитела с низкой аффинностью (IgM), но обеспечивающие немедленный иммунный ответ [16].

На втором этапе активированные В-клетки проникают в лимфоидный фолликул и формируют зародышевый центр — специализированное микроокружение, под влиянием которого В-клетки подвергаются пролиферации, переклассификации иммуноглобулинов и созреванию аффинности путём соматической гипермутации. Дальнейшая судьба активированных клеток определяется длительностью взаимодействия между фолликулярными Т-хелперами и В-клетками на границе В-клеточной/Т-клеточной зон. При длительном взаимодействии образуются В-клетки памяти — высокоаффинные длительно циркулирующие клетки, обеспечивающие быстрый эффективный ответ при повторном контакте с антигеном. При меньшей продолжительности взаимодействия образуются плазматические клетки — долгоживущие непролиферирующие клетки, мигрирующие в костный мозг и длительно секретирующие высокоаффинные антитела.

По функции В-клетки подразделяются на регуляторные и провоспалительные.

Провоспалительные В-лимфоциты вносят вклад в развитие аутоиммунных процессов несколькими способами:

- синтезируют антитела, вызывающие повреждение ткани посредством активации комплемента или путём антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности;
- осуществляют презентацию антигена, что индуцирует клональную экспансию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD80, CD86) и повреждение собственных тканей;
- секретируют провоспалительные цитокины (ИЛ-6, -12, -15, ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ), активирующие макрофаги и усиливающие повреждение тканей;
- *de novo* формируют эктопические зародышевые центры и поддерживают их развитие [17].

## Роль регуляторных В-лимфоцитов

Незрелые и зрелые В-лимфоциты и плазмобласты способны дифференцироваться в регуляторные В-клетки, обладающие иммуносупрессивным действием. Путём синтеза ИЛ-10, -35, трансформирующего фактора роста- $\beta$ , лиганда рецептора запрограммированной клеточной смерти PD1 они ингибируют синтез ФНО- $\alpha$  и подавляют эффекторные CD4<sup>+</sup> Т-клетки, моноциты и дендритные клетки [18]. Нарушение функции регуляторных В-клеток способствует активации провоспалительных Т-лимфоцитов.

## Значение В-лимфоцитарного звена

### Рассеянный склероз

В последние годы произошла эволюция взглядов относительно роли В-лимфоцитов в патогенезе РС [19]. В ходе клинических исследований было обнаружено, что, несмотря на очевидную эффективность таргетной анти-В-клеточной терапии в терапии РС, уровень плазматических клеток и антител в сыворотке крови и ликворе на фоне лечения оставался неизменным. Это позволило установить, что, помимо секреции аутоантител, значительный вклад в течение РС вносят антитело-независимые функции

В-лимфоцитов: презентация антигена Т-клеткам, секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, формирование эктопических фолликулов [20].

**Секреция антител.** Впервые вовлечённость В-клеток в патогенез РС была подтверждена благодаря обнаружению олигоклональных полос — продукта повышенной интраклеточной секреции иммуноглобулинов G и M, а также их свободных лёгких  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей. Установлено, что источником интраклеточных антител являются подвергшиеся клональной экспансии В-лимфоциты в ликворе. Впоследствии были идентифицированы антитела, связывающие миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин, основной белок миелина, липиды из миелина, нейрофасцин, контактин-2, а также внутриклеточные аутоантитела (ДНК и РНК). Ряд исследований свидетельствует о том, что периферические антитела к миелину приводят к активации периферических миелин-реактивных Т-лимфоцитов путём опсонизации антигенов ЦНС в глубоких шейных лимфатических узлах [21]. Депозиты комплемента в периваскулярных очагах РС свидетельствуют об участии В-лимфоцитов в комплемент-опосредованной демиелинизации в ЦНС [20]. Ещё одной мишенью интраклеточных аутоантител при РС является сперма-ассоциированный антиген 16 (SPAG16) [22]. Повышенный уровень анти-SPAG16-антител ассоциирован с повышенным баллом по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) и повышенным индексом прогрессирования при первично прогрессирующем РС. Предполагается, что высвобождение SPAG16 в процессе повреждения астроцитов способствует синтезу анти-SPAG16-антител и последующему комплемент-опосредованному повреждению нейронов [22, 23].

**Презентация антигена.** Активация патогенных Т-лимфоцитов (Th1, Th17, фолликулярные Т-хелперы) при РС и экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите происходит в лимфатических узлах ЦНС. У пациентов с РС В-клетки памяти во вторичных лимфоидных органах являются эффективными антиген-презентирующими клетками [24]. Связываясь со специфическими антигенами, осуществляя их процессинг и презентуя ЦНС-специфичным патогенным Т-лимфоцитам, В-лимфоциты способствуют активности и прогрессированию РС [20].

**Секреция цитокинов.** Многочисленные исследования свидетельствуют об изменённом цитокиновом профиле В-лимфоцитов и нарушении баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при РС [25]. Отмечается значительное повышение уровня секреции ИЛ-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), лимфотоксина- $\alpha$  (LT $\alpha$ ) и ГМ-КСФ по сравнению со здоровыми индивидуумами. Усиленная провоспалительная активность В-лимфоцитов способствует активации Т-лимфоцитов, миелиноидных клеток и прогрессированию заболевания. В частности, секреция ИЛ-6 индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17 и, наоборот, ингибирует дифференцировку регуляторных Т-клеток [26].

Исследования также продемонстрировали способность В-лимфоцитов регулировать иммунный ответ путём синтеза противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10, ИЛ-35 и трансформирующего фактора роста- $\beta$  [27]. По результатам клинических исследований было обнаружено, что В-лимфоциты, восстановленные после деплецирующей терапии, отличаются от В-лимфоцитов нелеченых пациентов

высоким уровнем синтеза ИЛ-10 и низким уровнем синтеза ИЛ-6, ФНО, лимфотоксина- $\alpha$  и ГМ-КСФ [28].

*Эктопические лимфоидные фолликулы.* Напоминающие вторичные лимфоидные органы структуры, известные как эктопические лимфоидные фолликулы (ЭЛФ), были впервые описаны в 1980-х гг. и впоследствии признаны маркером тяжёлых хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний. По мере развития патологического процесса при РС в ЦНС образуются лимфоцитарные инфильтраты вокруг лептоменингеальных сосудов из стромальных, дендритных клеток и Т- и В-лимфоцитов. Лимфоциты продуцируют лимфотоксин- $\alpha 1\beta 2$ , что приводит к формированию лимфоцитарного агрегата. Функциональные дендритные клетки подвергаются дифференцировке, повышается продукция CXCL13, образуется организованный эктопический фолликул, в дальнейшем дендритные клетки объединяются в сети, что приводит к формированию герминативного центра, где происходит пролиферация В-лимфоцитов [29]. Таким образом, в ЦНС на поздних этапах РС образуются высокоорганизованные автономно функционирующие лимфоидные органы, гомологичные фолликулам в лимфоузлах [30], формируется компартментализация воспаления за ГЭБ, поддержание «глюющего» воспаления, что ассоциировано с развитием стойкого неврологического дефицита [8]. Отмечено, что у пациентов с вторично прогрессирующим РС часто обнаруживаются высокоорганизованные менингеальные ЭЛФ с фолликулярными дендритными клетками, отчётливыми Т- и В-клеточными зонами и эндотелиальными венулами, в то время как для пациентов с ремиттирующим РС и первично прогрессирующим РС более характерно наличие агрегатов В- и Т-лимфоцитов без чёткой организации. ЭЛФ обеспечивают все этапы созревания В-лимфоцитов, в норме происходящие во вторичных лимфоидных органах: созревание аффинности, пролиферацию и дифференцировку [15, 31]. Наличие В-клеточных фолликулов в значительной степени коррелирует со степенью субпиальной кортикальной демиелинизации, тяжестью нейродегенерации и прогрессированием заболевания [32].

### *Заболевания спектра оптиконевромиелита*

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой аутоиммунную астроцитопатию, в основе которой лежит гуморально-опосредованный механизм. В-лимфоциты трансформируются в плазмобласты, которые вырабатывают антитела к аквапорино-4. Впоследствии данные антитела проникают через ГЭБ и связываются со своей мишенью. Это приводит к интернализации аквапорино-4 внутрь клетки, развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, разрушению астроцитов по типу комплемент-зависимой цитотоксичности. Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства нейтрофилами и эозинофилами способствуют развитию массивной демиелинизации и гибели нейронов. Деплеция В-лимфоцитов является одним из терапевтических подходов, направленных на предупреждение обострений ЗСОНМ [33].

### *Другие заболевания*

Помимо РС, В-лимфоциты играют ключевую роль патогенезе других заболеваний ЦНС (аутоиммунные энцефалиты, синдром ригидного человека), аутоиммунных поли-

нейропатий (синдром Гийена–Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, анти-МАГ (миелин-ассоциированный гликопротеин) парапротеин-ассоциированная периферическая нейропатия), нервномышечных заболеваний (миастения гравис) и воспалительных миопатий (полимиозит, миозит с включениями) [15].

К ревматологическим заболеваниям, патогенез которых прямым или косвенным образом обусловлен активацией В-лимфоцитов, относятся склеродермия, системная красная волчанка, постинфекционный синдром раздражённой кишки и ревматоидный артрит [34].

Злокачественная трансформация В-клеток и их предшественников лежит в основе развития хронического лимфоцитарного лимфолейкоза, острого лимфобластного лейкоза, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина и др. К заболеваниям плазматических клеток относятся моноклональная гаммапатия неопределённого значения, множественная миелома, лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрёма, амилоидоз и синдром РОEMS [35].

### **Подходы к терапии**

Роль В-лимфоцитов в развитии широкого спектра неврологических, ревматологических и гематологических заболеваний спровоцировала поиск различных подходов к модуляции их функций. Основными точками приложения анти-В-клеточной терапии в настоящее время являются:

1. Деплеция В-клеток (антитела против поверхностных антигенов лимфоцитов).
2. Модуляция активности В-клеток (ингибиторы BAFF, APRIL, ингибиторы ВТК, антитела к ИЛ-6).
3. Деплеция плазматических клеток (ингибиторы протеасом).
4. Удаление циркулирующих антител (плазмаферез).
5. Ингибирование эффекторной функции антител (внутривенный иммуноглобулин, ингибирование компонента) [36].

### *Деплеция В-лимфоцитов*

Для таргетной деплеции В-клеток используются препараты моноклональных антител (МКА), синтезируемые путём клонирования уникальной плазматической клетки-предшественницы и обладающие аффинностью к строго определённым кластерам дифференцировки на поверхности лейкоцитов. Кластеры дифференцировки — поверхностные мембранные белки лейкоцитов, экспрессия которых отражает принадлежность клетки к конкретной субпопуляции со своими специфичными функциями [37]. К данным белкам могут быть синтезированы антитела, которые при связывании с антигеном приводят к лизису клетки за счёт прямой гибели, комплемент-зависимой цитотоксичности и антителозависимой клеточной цитотоксичности. Наиболее часто в качестве мишеней для таргетной терапии выступают CD20, CD19, CD22, CD52 [38]. В практике используются мышинные, химерные (гуманизированы на 65%), гуманизированные (на 66–99%) и полностью человеческие антитела. По мере увеличения человеческих белков снижается иммуногенность препарата [39].

**CD19** представляет собой трансмембранный белок, связанный с BCR и функционирующий для усиления передачи

сигналов. В-лимфоциты экспрессируют CD19 на всех стадиях своего развития, постепенно утрачивая этот кластер дифференцировки к моменту полного созревания. Эффективность инебилизумаба — МКА к рецептору CD19 — продемонстрирована при ЗСОНМ. Данный препарат связывается с В-лимфоцитами, плазмобластами и плазмочитами, вызывая их апоптоз, таким образом, происходит нейтрализация клеток, продуцирующих антитела к аквапорино-4. В исследование N-Momentum были включены 174 пациента, получавших лечение инебилизумабом, и 56 пациентов, распределённых в группу плацебо. Клиническая эффективность в отношении профилактики обострений ЗСОНМ была показана в большей степени у серопозитивных по AQP4-IgG пациентов в сравнении с плацебо [40]. Также в группе плацебо были выше частота госпитализаций и активность по результатам нейровизуализации [41].

Проводятся исследования по применению данного подхода при миастении, заболеваниях, связанных с IgG4, и при трансплантации почек. Изучение клинического значения данной группы препаратов для лечения В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, множественной миеломы, РС и системной склеродермии было прекращено [42].

Гликопротеин **CD52** широко экспрессируется на поверхности зрелых лимфоцитов, клеток врождённого иммунитета (NK-киллеров, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток) и участвует в межклеточных взаимодействиях иммунных клеток, миграции Т-клеток и их дополнительной стимуляции [43]. Препараты МКА (алемтузумаб), направленные против CD52, вызывают неселективную деплецию циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, после чего происходит репопуляция лимфоцитов, длящаяся 3–12 мес. Алемтузумаб продемонстрировал эффективность в отношении снижения частоты обострений и активности РС по данным МРТ, данный препарат зарегистрирован для лечения ремиттирующего РС. Продолжается изучение применения анти-CD52-терапии в трансплантологии [44].

Самой частой мишенью для деплеции В-лимфоцитов является **CD20**. Трансмембранный белок CD20 состоит из 297 аминокислотных остатков массой 33–37 кДа, относится к семейству негликозилированных мембранных белков III типа [45]. CD20 экспрессируется на всех стадиях развития зрелых В-лимфоцитов, за исключением плазмобластов и плазматических клеток, а также функционирует как регулятор транспорта ионов кальция через клеточную мембрану [46]. Он играет ключевую роль в дифференцировке активированных В-лимфоцитов в плазматические клетки и активации антиген-зависимого Т-клеточного ответа. Воздействие препаратов МКА реализуется следующим образом: Fab-фрагмент препарата связывается с CD20-антигеном на лимфоцитах и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и прямо индуцированный клеточный апоптоз [47].

Химерные МКА против CD20 первоначально были разработаны и одобрены для лечения неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза, а впоследствии показали клиническую эффективность в лечении ревматоидного

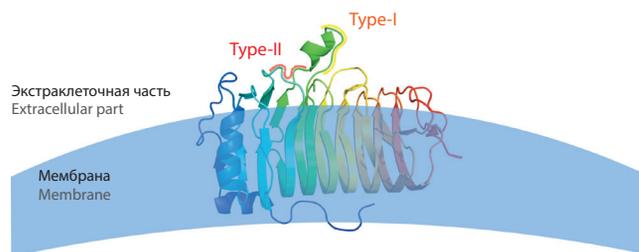


Рис. 1. CD20 и эпитопы связывания.

Fig. 1. CD20 and epitopes.

артрита, гранулематоза с полиангиитом и истинной пузырчатки. Эффективность ритуксимаба (химерное МКА против CD20) при ЗСОНМ продемонстрирована в небольшом (38 пациентов) рандомизированном исследовании III фазы RIN-1 на японской популяции. Ритуксимаб не зарегистрирован при ЗСОНМ, тем не менее широко применяется для профилактики обострений (off-label терапия) [48]. В настоящее время также проводятся клинические исследования применения новых препаратов антител против CD20 у пациентов с ЗСОНМ, в частности, исследование препарата офатумумаб (I/II фаза) и MIL62 (Ib/III фазы) в Китае и исследование препарата дивозилимаб (III фаза) в России и Республике Беларусь.

Для решения проблемы повышенной иммуногенности химерных препаратов и связанных с этим нежелательных реакций были разработаны препараты анти-CD20 нового поколения, являющиеся либо гуманизированными (окрелизумаб, дивозилимаб, велтузумаб и обинтузумаб), либо полностью человеческими (офатумумаб). Для повышения эффективности многие анти-CD20-МКА второго поколения обладают повышенной аффинностью связывания с Fc-рецептором на В-клетках и повышенной комплементзависимой и/или антителозависимой клеточной цитотоксичностью [49]. При этом разные МКА связываются с отдельными эпитопами, что может оказывать влияние на терапевтический эффект. Выделяют два основных эпитопа связывания: первый — линейная часть большой петли, высокоспецифичный (не встречается на других мембранных белках), второй эпитоп образован не линейной последовательностью аминокислот, а конформацией двух отдельно стоящих петель (рис. 1) [50].

### Модуляция активации В-клеток

В связи с тем, что на поверхности плазматических клеток не экспрессируется CD20, на фоне терапии МКА долгоживущие плазматические клетки могут циркулировать в крови и поддерживать синтез аутоиммунных антител. Это спровоцировало поиск альтернативных мишеней для активации В-клеток, в частности, факторов их выживания и роста. К этим факторам относятся два представителя суперсемейства ФНО: стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также называемый фактором, активирующим В-клетки BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL) [38]. Препараты гуманизированных МКА к BAFF (белимумаб) одобрены для лечения системной красной волчанки. Препарат атакицепт, блокирующий TAC1, рецепторы для BAFF и APRIL, не продемонстрировал эффективность при РС, оптическом неврите, ревматоидном артрите или системной красной волчанке [38, 51].

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой нерецепторный цитоплазматический белок, играющий центральную роль в передаче и усилении сигнала с поверхностных рецепторов лимфоцитов (BCR). В результате связывания BCR с антигеном происходит активация ВТК и запускается сигнальный каскад, лежащий в основе дальнейшей клональной экспансии В-лимфоцитов, экспрессии активирующих маркеров и цитокинов и синтеза антител [52]. Интересно, что сверхэкспрессия ВТК в В-лимфоцитах приводит к спонтанному образованию зародышевых центров, выработке антинуклеарных аутоантител и развитию аутоиммунного заболевания, подобного системной красной волчанке [52]. Ингибиторы тирозинкиназы препятствуют фосфорилированию остатков тирозина, тем самым блокируя сигнальный каскад и последующее развитие В-лимфоцитов [53]. Относящийся к этой группе препарат ибрутиниб зарегистрирован для применения при мантийноклеточной лимфоме, хронической лимфоцитарной лейкемии, макроглобулинемии Вальденстрёма и хронической реакции «трансплантат против хозяина». Блокаторы ВТК (эвобрутиниб, ибрутиниб, толебрутиниб и фенебрутиниб) исследуются при ремиттирующем и вторично прогрессирующем РС [54].

ИЛ-6 является ещё одним провоспалительным фактором, участвующим в модуляции специфических клеточных и гуморальных иммунных реакций, включая дифференцировку В-лимфоцитов, секрецию иммуноглобулина и активацию Т-клеток [55]. Гуманизированные МКА против ИЛ-6 (толизумаб) одобрены для лечения ревматоидного артрита, гигантоклеточного артериита, системного ювенильного идиопатического артрита, синдрома высвобождения цитокинов и COVID-19 [56]. Для профилактики обострений заболеваний спектра оптикомиелита, ассоциированных с антителами к аквапорину-4, используется другой препарат гуманизированных МКА к рецепторам ИЛ-6 — сатрализумаб. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность сатрализумаба по сравнению плацебо в отношении предупреждения обострений ЗСОНМ как в качестве монотерапии (исследование SAKuraStar, 95 пациентов), так и при совместном назначении с иммуносупрессивными препаратами (исследование SAKuraSky, 83 пациента). Различия между группами были статистически значимыми у пациентов, положительных по AQP4-IgG. В исследовании SAKuraSky риск развития обострений в группе сатрализумаба был ниже на 79% по сравнению с плацебо, а в исследовании SAKuraStar — на 74% [57, 58].

### *Деплеция плазматических клеток*

Плазматические клетки продуцируют большое количество белка (IgG), часть которого подвергается неправильному фолдингу и впоследствии агрегации и утилизации при помощи протеасом. Ингибирование активности протеасом приводит к накоплению неправильно свёрнутых белков и последующему апоптозу плазматических клеток. Кроме того, ингибирование протеасом снижает активность NF-κB (универсального фактора транскрипции в иммунных клетках), что приводит к снижению транскрипции ИЛ-6 [59]. Ингибитор протеасом (бортезомиб) одобрен FDA для лечения множественной лимфомы.

### *Удаление циркулирующих антител или ингибирование их эффекторной функции*

Чаще всего аутоантитела не оказывают непосредственного повреждающего действия и выступают в качестве маркеров

заболевания (например, при паранеопластических нейропатиях, мультифокальной моторной нейропатии, синдроме ригидного человека). Роль В-лимфоцитов в патогенезе данных заболеваний включает презентацию антигена, ко-стимуляцию, выработку цитокинов и координацию межклеточных взаимодействий.

При некоторых неврологических заболеваниях происходит синтез антител, прямо повреждающих ткани: антител к ацетилхолиновому рецептору при миастении, к MAG при парапротеинемической нейропатии, к NMDAR при лимбическом энцефалите или к AQP4 при оптиконевромиелите. Плазмаферез позволяет удалить циркулирующие антитела и оказать временный положительный эффект, однако титры антител быстро восстанавливаются. Внутривенный иммуноглобулин позволяет модулировать титры IgG путем Fc-зависимой блокады IgG, ингибирования мембранных атакующих комплексов (C5b-C9) и активированных компонентов комплемента. Применение различных препаратов внутривенного иммуноглобулина одобрено при иммунодефиците, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, мультифокальной моторной нейропатии и синдроме Кавасаки [15].

### **Анти-В-клеточная терапия, применяемая для лечения рассеянного склероза**

#### *Ритуксимаб*

Первым препаратом, направленным на CD20, является ритуксимаб, представляющий собой химерное МКА. Применяющийся изначально как противоопухолевый препарат при В-клеточных неходжкинских лимфомах, он оказался эффективным при заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ANCA-ассоциированный васкулит, синдром Шегрена), а также при заболеваниях спектра оптикомиелита. Проведены 4 рандомизированных клинических исследования, в которых приняли участие в общей сложности 599 пациентов [60]. В 3 исследованиях была изучена эффективность ритуксимаба у пациентов с ремиттирующим РС, в четвёртом — при первично прогрессирующем РС. По результатам исследования различий между группами в скорости нарастания неврологического дефицита не выявлено, хотя скорость нарастания инвалидизации на фоне введения ритуксимаба была ниже у лиц младше 50 лет ( $p = 0,01$ ) и у пациентов с наличием очагов, накапливающих контрастное вещество ( $p = 0,009$ ), а также наблюдалось снижение количества увеличивающихся очагов по данным МРТ. Степень выраженности атрофии головного мозга была также одинаковой в группе ритуксимаба и плацебо. Частота нежелательных явлений в группе ритуксимаба и плацебо была сопоставимой, однако на фоне введения ритуксимаба чаще развивались инфекционные осложнения (4,5% против 0,1% на фоне плацебо) [61]. Несмотря на то что ритуксимаб не зарегистрирован для лечения РС, он применяется off-label в качестве высокоэффективного препарата, изменяющего течение РС [62].

#### *Окрелизумаб*

Окрелизумаб, гуманизированное МКА к CD20, — первый препарат, показавший эффективность в отношении замедления нарастания неврологического дефицита при первично прогрессирующем РС (комплекс исследований

ORCHESTRA). Окрелизумаб при ремиттирующем РС продемонстрировал эффективность в отношении снижения активности как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным.

В исследованиях OPERA I и OPERA II были включены 1656 пациентов с ремиттирующим РС и с вторично прогрессирующим РС с обострениями. По результатам исследования показано относительное снижение частоты обострений за год на 46–47% по сравнению с интерфероном бета-1а в течение двухлетнего периода ( $p < 0,001$ ). На 40% ( $p = 0,0006$ ) снижался по сравнению с интерфероном бета-1а относительный риск подтверждённого прогрессирования инвалидизации. В группе окрелизумаба на T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением было отмечено снижение общего количества очагов на 94–95% по сравнению с интерфероном бета-1а ( $p < 0,001$ ), а на T2-взвешенных изображениях снижение общего количества новых и/или увеличившихся очагов составило 77–83% по сравнению с интерфероном бета-1а [63].

В отдельное исследование III фазы (ORATORIO) были включены 732 пациента с первично прогрессирующим РС. В результате исследования ORATORIO зафиксировано снижение относительного риска прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на 24% в группе окрелизумаба по сравнению с плацебо ( $p = 0,0321$ ). По данным МРТ головного мозга в группе окрелизумаба отмечено уменьшение среднего значения атрофии за 120 нед на 0,39 см<sup>3</sup> на T2-взвешенных изображениях, в группе плацебо атрофия увеличилась на 0,79 см<sup>3</sup> ( $p < 0,0001$ ) [64].

Окрелизумаб — первый препарат, который значительно замедлил прогрессирование инвалидизации и снизил МРТ-активность РС (очаги в головном мозге) по сравнению с плацебо при медиане наблюдения 3 года. Полученные данные явились основанием для регистрации окрелизумаба как первого (и в настоящее время единственного) препарата для изменения течения первично прогрессирующего РС.

Относительное количество пациентов с нежелательными явлениями и серьёзными нежелательными явлениями в группах окрелизумаба и плацебо также были сходными. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными

с окрелизумабом, во всех исследованиях III фазы были инфузионные реакции и инфекции верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести [63].

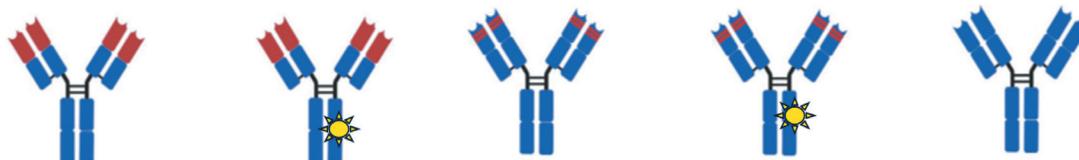
### Офатумумаб

Офатумумаб, как и ритуксимаб, был разработан для терапии хронических лимфоцитарных лейкозов. В отличие от ритуксимаба и окрелизумаба, данное антитело к CD20 является человеческим, что снижает иммуногенность. В ходе исследования II фазы отмечался дозозависимый эффект в виде снижения количества В-лимфоцитов и радиологической активности заболевания [65].

Завершены клинические исследования офатумумаба III фазы при ремиттирующем и активном вторично прогрессирующем РС (ASCLEPIOS I и II). В результате исследований показано значимое снижение частоты обострений: относительно терифлуномида в группе офатумумаба на 50,5% в ASCLEPIOS I и на 58,5% в ASCLEPIOS II ( $p < 0,001$ ). В группе офатумумаба также снижался риск подтверждённого прогрессирования инвалидизации на 34,4% в ASCLEPIOS I ( $p = 0,002$ ) и на 32,5% в ASCLEPIOS II ( $p = 0,012$ ) в сравнении с терифлуномидом. Клиническая эффективность подтверждена данными МРТ: значительно снижалось количество очагов, накапливающих контраст, у пациентов на терапии офатумумабом по сравнению с терифлуномидом: на 97,5% в ASCLEPIOS I и на 93,8% в ASCLEPIOS II ( $p < 0,001$ ) [66].

Отдельный анализ показал большую эффективность офатумумаба в субпопуляции пациентов более молодого возраста, с меньшей длительностью заболевания и без предшествующего применения терапии ПИТРС 2-й линии. Данный анализ подчёркивает важность своевременного назначения высокоэффективных ПИТРС на ранних стадиях заболевания, поскольку МКА слабо проникают через ГЭБ и не могут воздействовать на клетки-мишени, находящиеся в ЭЛФ [67].

Отличие офатумумаба от окрелизумаба и ритуксимаба заключается не только в меньшей иммуногенности, но и в эпитопах связывания с CD20. Ритуксимаб и окрелизумаб связываются только с большой внеклеточной петлёй, при



Параметр Parameter	Ритуксимаб Rituximab	Ублитуксимаб Ublituximab	Окрелизумаб Ocrelizumab	Дивозилимаб Divozilimab	Офатумумаб Ofatumumab
Антитела Antibodies	Химерное Chimeric	Химерное Chimeric	Гуманизированное Humanized	Гуманизированное Humanized	Человеческое Human
Fc-фрагмент Fc region	Нет No	Модификация профиля гликозилирования (низкое содержание фукозы) Glycoengineered (low fucose content)	Нет No	Модификация профиля гликозилирования (низкое содержание фукозы) Glycoengineered (low fucose content)	Нет No

Рис. 2. Сравнение МКА.

Fig. 2. Comparison of monoclonal antibodies.

этом их эпитопы связывания также отличаются друг от друга, в то время как офатумумаб связывается и с большой, и с двумя малыми петлями, что приводит к более медленной скорости диссоциации и повышенной аффинности связывания, предположительно способствует отложению активированного комплемента на клеточной поверхности и, следовательно, усилению ответа. Таким образом, ведущим механизмом лизиса В-лимфоцитов в случае офатумумаба является комплемент-зависимая цитотоксичность, в то время как в случае окрелизумаба и ритуксимаба — антителозависимая клеточная цитотоксичность [68, 69]. Разные препараты МКА также по-разному влияют на субпопуляции В-лимфоцитов, в частности ритуксимаб в большей степени вызывает деплецию В-клеток памяти, а окрелизумаб — наивных В-клеток [70].

Повышение эффективности действия МКА может быть достигнуто не только за счёт снижения иммуногенности (по мере приближения по строению к человеческим антителам) и повышения аффинности связывания с мишенью, но и за счёт внесения изменений в эффекторный фрагмент антитела (рис. 2). Одним из таких подходов является модификация профиля гликозилирования Fc-фрагмента, что приводит к снижению содержания или отсутствию фукозы. За счёт этого антитело обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов. Благодаря повышенной аффинности к FcγRIIIa за счёт отсутствия корового фукозилирования данные антитела более эффективно индуцируют антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток [71].

В настоящее время исследуются два препарата афукозилированных МКА к CD20: ублитуксимаб (химерное) и дивозилимаб (гуманизированное).

### Ублитуксимаб

Опубликованы результаты исследований III фазы ублитуксимаба в сравнении с терифлуномидом у пациентов с ремиттирующим РС. На фоне лечения ублитуксимабом отмечена меньшая среднегодовая частота обострений: в исследовании ULTIMATE I в группе ублитуксимаба — 0,08, в группе терифлуномида — 0,19 ( $p < 0,001$ ); в исследовании ULTIMATE II — 0,09 и 0,18 соответственно ( $p = 0,002$ ). В группах ублитуксимаба также была значительно ниже активность по данным МРТ: среднее количество накапливающих Gd-содержащий контраст очагов в исследовании ULTIMATE I в группе ублитуксимаба — 0,02 против 0,49 в группе терифлуномида ( $p < 0,001$ ); в исследовании ULTIMATE II — 0,01 против 0,25 соответственно. По данным обобщённой популяции двух исследований нарастание инвалидизации наблюдалось у 5,2% пациентов в группе ублитуксимаба и 5,9% пациентов в группе терифлуномида спустя 12 нед ( $p = 0,51$ ). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе ублитуксимаба были инфузионные реакции (у 47,7% пациентов). Тяжёлые инфекции развивались у 5,0% пациентов при применении ублитуксимаба и у 2,9% пациентов в группе терифлуномида [72].

### Дивозилимаб

Согласно опубликованным данным I фазы клинического исследования дивозилимаба, в которой участвовали 24 пациента с ремиттирующим РС, после выполнения однократной или двукратной инфузии в диапазоне суммарных доз препарата от 100 до 1000 мг у всех пациентов наблюдалось быстрое стремительное истощение пула CD19-В-клеток в крови. На протяжении всего анализируемого периода медианы относительного уровня CD20-В-клеток в крови, который оценивали как дополнительный фармакодинамический маркер, были незначительно выше 0% или не определялись, что было в десятки раз ниже исходного определяемого уровня. Данная тенденция сохранялась через 6 мес после проведения первой (в случае двукратной инфузии) или однократной инфузии дивозилимаба. При оценке пилотной эффективности по динамике МРТ-показателей за исследуемый период, ограниченный 6 мес наблюдения, использовался комплексный показатель CUA (combined unique active), который отражает совокупную оценку новых и увеличившихся очагов. При оценке средних значений показателя CUA отмечался тренд к его снижению в динамике. Так, среднее значение CUA через 85 сут составило  $0,478 \pm 1,082$ , через 168 сут —  $0,391 \pm 1,033$ . Оценка динамики отдельных ключевых показателей МРТ (количество очагов, накапливающих контраст в T1-режиме; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; изменение объёма очагов в T2-режиме; изменение объёма гипоинтенсивных очагов в T1-режиме) продемонстрировала отсутствие различий эффективности препарата в диапазоне всех исследуемых режимов дозирования препарата (100–1000 мг). При сравнении данных МРТ как между исследуемыми когортами, так и между группами пациентов статистически значимой разницы не обнаружено. У 87,5% пациентов через 6 мес после выполнения инфузии дивозилимаба не было отмечено новых очагов в T2WI- и T2FLAIR-режимах, у 79,2% — увеличившихся очагов. По данным МРТ, выполненной через 6 мес, более чем у 90% пациентов не было выявлено новых очагов, накапливающих контраст, что свидетельствует также об отсутствии активности демиелинизирующего процесса в головном мозге этих больных. Оценка динамики отдельных показателей МРТ также продемонстрировала отсутствие различий эффективности препарата в диапазоне всех исследуемых режимов дозирования препарата (100–1000 мг). Профиль безопасности дивозилимаба был достаточно благоприятным, в подавляющем большинстве случаев наблюдались нежелательные явления I-й и 2-й степени тяжести [73].

### Заключение

Внедрение анти-В-клеточной терапии в практику лечения демиелинизирующих заболеваний, в частности РС, позволило в значительной степени эффективно влиять на предупреждение обострений, особенно при назначении на ранних стадиях заболевания. Внедрение в практику препаратов нового поколения МКА позволит существенно расширить арсенал средств, влияющих на активность демиелинизирующего процесса, и персонализированно подходить к ведению пациентов [74].

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / References

1. Papiri G., D'Andreamatteo G., Cacchiò G. et al. Multiple sclerosis: inflammatory and neuroglial aspects. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023; 45(2):1443–1470. doi: 10.3390/cimb45020094
2. Kobelt G., Thompson A., Berg J. et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult. Scler.* 2017;23(8):1123–1136. doi: 10.1177/1352458517694432
3. Бойко А.Н., Кукель Т.М., Лысенко М.А. и др. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013;113(10–2):8–14. Boiko A.N., Kukul' T.M., Lysenko M.A. et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Descriptive epidemiology in population of one region of Moscow. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(10–2):8–14.
4. Sun Y., Yu H., Guan Y. Glia connect inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Neurosci. Bull.* 2023;39(3):466–478. doi: 10.1007/s12264-023-01034-9
5. Martinsen V., Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *Amino Acids.* 2022;54(1):99–109. doi: 10.1007/s00726-021-03111-7
6. Hughes E.G., Orthmann-Murphy J.L., Langseth A.J., Bergles D.E. Myelin remodeling through experience-dependent oligodendrogenesis in the adult somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 2018;21(5):696–706. doi: 10.1038/s41593-018-0121-5
7. Neumann H., Medana I.M., Bauer J., Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):313–319. doi: 10.1016/s0166-2236(02)02154-9
8. Filippi M., Bar-Or A., Pielich F. et al. Multiple sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2014;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4
9. Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742–768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
10. Pröbstel A.-K., Hauser S.L. Multiple sclerosis: B cells take center stage. *J. Neuroophthalmol.* 2018;38(2):251–258. doi: 10.1097/WNO.0000000000000642
11. Eibel H., Kraus H., Sic H. et al. B cell biology: an overview. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):434. doi: 10.1007/s11882-014-0434-8
12. Pieper K., Grimmacher B., Eibel H. B-cell biology and development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(4):959–971. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.046
13. Blum J.S., Wearsch P.A., Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:443–473. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095910
14. Kurosaki T., Kometani K., Ise W. Memory B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(3):149–159. doi: 10.1038/nri3802
15. Alexopoulos H., Biba A., Dalakas M.C. Anti-B-Cell Therapies in Autoimmune Neurological Diseases: Rationale and Efficacy Trials. *Neurotherapeutics.* 2016;13(1):20–33. doi: 10.1007/s13311-015-0402-6
16. Adlowitz D.G., Barnard J., Biear J.N. et al. Expansion of activated peripheral blood memory B cells in rheumatoid arthritis, impact of B cell depletion therapy, and biomarkers of response. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128269. doi: 10.1371/journal.pone.0128269
17. Florou D., Katsara M., Feehan J. et al. Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sci.* 2020;10(10):758. doi: 10.3390/brainsci10100758
18. Rosser E.C., Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity.* 2015;42(4):607–612. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.005
19. Comi G., Bar-Or A., Lassmann H. et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann. Neurol.* 2021;89(1):13–23. doi: 10.1002/ana.25927
20. Gharibi T., Babaloo Z., Hosseini A. et al. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology.* 2020;160(4):325–335. doi: 10.1111/imm.13198
21. Kinzel S., Lehmann-Horn K., Torke S. et al. Myelin-reactive antibodies initiate T cell-mediated CNS autoimmune disease by opsonization of endogenous antigen. *Acta Neuropathol.* 2016; 132(1):43–58. doi: 10.1007/s00401-016-1559-8
22. de Bock L., Fraussen J., Villar L.M. et al. Anti-SPAG16 antibodies in primary progressive multiple sclerosis are associated with an elevated progression index. *Eur. J. Neurol.* 2016;23(4):722–728. doi: 10.1111/ene.12925
23. Fraussen J., de Bock L., Somers V. B cells and antibodies in progressive multiple sclerosis: contribution to neurodegeneration and progression. *Autoimmun. Rev.* 2016;15(9):896–899. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.008
24. Gharibi T., Hosseini A., Marofi F. et al. IL-21 and IL-21-producing T cells are involved in multiple sclerosis severity and progression. *Immunol. Lett.* 2019;216:12–20. doi: 10.1016/j.imlet.2019.09.003
25. Li R., Rezk A., Healy L.M. et al. Cytokine-defined B cell responses as therapeutic targets in multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2015;6:626. doi: 10.3389/fimmu.2015.00626
26. Korn T., Mitsdoerffer M., Croxford A. et al. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105(47):18460–18465. doi: 10.1073/pnas.0809850105
27. Shen P., Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(7):441–451. doi: 10.1038/nri3857
28. Li R., Rezk A., Miyazaki Y. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176
29. Wang A., Rojas O., Lee D., Gommerman J.L. Regulation of neuroinflammation by B cells and plasma cells. *Immunol. Rev.* 2021;299(1):45–60. doi: 10.1111/imr.12929
30. Uccelli A., Aloisi F., Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol.* 2005;26(5):254–259. doi: 10.1016/j.it.2005.02.009
31. Negron A., Stüve O., Forsthuber T.G. Ectopic lymphoid follicles in multiple sclerosis: centers for disease control? *Front. Neurol.* 2020;11:607766. doi: 10.3389/fneur.2020.607766
32. Bell L., Lenhart A., Rosenwald A. et al. Lymphoid Aggregates in the CNS of Progressive multiple sclerosis patients lack regulatory T cells. *Front. Immunol.* 2019;10:3090. doi: 10.3389/fimmu.2019.03090
33. Levy M., Mealy M.A. B-cell targeted treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder: a focus on CD19 and CD20. *ImmunoTargets Ther.* 2021;10:325–331. doi: 10.2147/ITTS255722
34. Gorosito Serrán M., Fiocca Vernengo F., Beccaria C.G. et al. The regulatory role of B cells in autoimmunity, infections and cancer: perspectives beyond IL10 production. *FEBS Lett.* 2015;589(22):3362–3369. doi: 10.1016/j.febslet.2015.08.048
35. Castillo J.J. Plasma cell disorders. *Prim. Care.* 2016;43(4):677–691. doi: 10.1016/j.pop.2016.07.002
36. Clatworthy M.R. Targeting B cells and antibody in transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011;11(7):1359–1367. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03554.x
37. Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(6):613–626. doi: 10.1056/NEJMra0708875
38. Bag-Ozbek A., Hui-Yuen J.S. Emerging B-cell therapies in systemic lupus erythematosus. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021;17:39–54. doi: 10.2147/TCRM.S252592
39. Vöge N.V., Alvarez E. Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: present and future. *Biomedicines.* 2019;7(1): doi: 10.3390/biomedicines7010020
40. Cree B.A.C., Bennett J.L., Kim H.J. et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1352–1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3
41. Ali F., Sharma K., Anjum V., Ali A. Inebilizumab-cdon: USFDA approved for the treatment of NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder). *Curr. Drug Discov. Technol.* 2022;19(1):e140122193419. doi: 10.2174/1570163818666210519103001
42. Frampton J.E. Inebilizumab: first approval. *Drugs.* 2020;80(12):1259–1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4
43. Zhao Y., Su H., Shen X. et al. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation. *Inflamm. Res.* 2017;66(7):571–578. doi: 10.1007/s00011-017-1032-8
44. Coles A.J., Jones J.L., Vermersch P. et al. Autoimmunity and long-term safety and efficacy of alemtuzumab for multiple sclerosis: benefit/risk following review of trial and post-marketing data. *Mult. Scler.* 2022;28(5):842–846. doi: 10.1177/13524585211061335
45. Klein C., Lammens A., Schäfer W. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs.* 2013;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771
46. Kuipers T.W., Bende R.J., Baars P.A. et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J. Clin. Invest.* 2010;120(1):214–22. doi: 10.1172/JCI40231
47. Stathopoulos P., Dalakas M.C. Evolution of anti-B cell therapeutics in autoimmune neurological diseases. *Neurotherapeutics.* 2022;19(3):691–710. doi: 10.1007/s13311-022-01196-w
48. Ciron J., Audoin B., Bourre B. et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev. Neurol. (Paris).* 2018;174(4):255–264. doi: 10.1016/j.neuro.2017.11.005
49. Du F.H., Mills E.A., Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun. Highlights.* 2017;8(1):12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y
50. Massacesi L., Mariottini A., Nicoletti F. Relevance of pathogenetic mechanisms to clinical effectiveness of B-cell-depleting monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4288. doi: 10.3390/jcm11154288
51. Hewett K., Sanders D.B., Grove R.A. et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2018;90(16):e1425–e1434. doi: 10.1212/WNL.00000000000005323
52. Burger J.A. Bruton tyrosine kinase inhibitors: present and future. *Cancer J.* 2019; 25(6):386–393. doi: 10.1097/PPO.0000000000000412
53. Huang L., Jiang S., Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *J. Hematol. Oncol.* 2020;13(1):143. doi: 10.1186/s13045-020-00977-0

54. Geladaris A., Torke S., Weber M.S. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in multiple sclerosis: pioneering the path towards treatment of progression? *CNS Drugs*. 2022;36(10):1019–1030. doi: 10.1007/s40263-022-00951-z
55. Lotan I., McGowan R., Levy M. Anti-IL-6 therapies for neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review of safety and efficacy. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(2):220–232. doi: 10.2174/1570159X18666200429010825
56. Le R.Q., Li L., Yuan W. et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23(8):943–947. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028
57. Yamamura T., Kleiter I., Fujihara K. et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(22):2114–2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
58. Traboulsee A., Greenberg B.M., Bennett J.L. et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):402–412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
59. Everly J.J., Walsh R.C., Alloway R.R., Woodlee E.S. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2009;14(6):662–666. doi: 10.1097/MOT.0b013e328330f304
60. Castillo-Trivino T., Braithwaite D., Bacchetti P., Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66308. doi: 10.1371/journal.pone.0066308
61. Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann. Neurol.* 2009;66(4):460–471. doi: 10.1002/ana.21867
62. Chisari C.G., Sgarlata E., Arena S. et al. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J. Neurol.* 2022;269(1):159–183. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z
63. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277
64. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468
65. Sorensen P.S., Lisby S., Grove R. et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014;82(7):573–581. doi: 10.1212/WNL.000000000000125
66. Hauser S.L., Bar-Or A., Cohen J.A. et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(6):546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
67. Kira J.-I., Nakahara J., Sazonov D.V. et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: phase 2 APOLITOS study. *Mult. Scler.* 2022;28(8):1229–1238. doi: 10.1177/13524585211055934
68. Frisch E.S., Pretzsch R., Weber M.S. A milestone in multiple sclerosis therapy: monoclonal antibodies against CD20—Yet progress continues. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1602–1622. doi: 10.1007/s13311-021-01048-z
69. Bar-Or A., O'Brien S.M., Sweeney M.L. et al. Clinical perspectives on the molecular and pharmacological attributes of anti-CD20 therapies for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(9):985–997. doi: 10.1007/s40263-021-00843-8
70. Cencioni M.T., Mattosio M., Magliozzi R. et al. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat. Rev. Neurol.* 2021;17(7):399–414. doi: 10.1038/s41582-021-00498-5
71. Pereira N.A., Chan K.F., Lin P.C., Song Z. The 'less-is-more' in therapeutic antibodies: Afucosylated anti-cancer antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. *MAbs*. 2018;10(5):693–711. doi: 10.1080/19420862.2018.1466767
72. Steinman L., Fox E., Hartung H.P. et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(8):704–714. doi: 10.1056/NEJMoa2201904
73. Бойко О.В., Бойко А.Н., Яковлев П.А. и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):87–95.
74. Спирин Н.Н., Власов Я.В., Захарова М.Н. и др. Новые возможности в терапии пациентов с рассеянным склерозом (Резолюция совета экспертов 23 апреля 2022 года, Москва, АО «БИОКАД»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7-2):84–88.
75. Spirin N.N., Vlasov Y.V., Zakharova M.N. et al. New opportunities in the treatment of patients with multiple sclerosis (Resolution of the Council of Experts on April 23, 2022, Moscow, JSC «BIOCAD»). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7-2):84–88. doi: 10.17116/jnevro202212207284

## Информация об авторах

Симанив Тарас Олегович — к.м.н., с.н.с. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Белкина Анна Андреевна — врач-ординатор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9444-0960>

Захарова Мария Николаевна — д.м.н., г.н.с., руководитель 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

Taras O. Simaniv — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 6<sup>th</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Anna A. Belkina — resident in neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9444-0960>

Maria N. Zakharova — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6<sup>th</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.