
Anticorpos monoclonais para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico

Jacieli Amaral Pereira¹, Lara Vieira Lima¹, Marcela Zanrosso Cunha¹, Aleksander Augusto da Silveira¹

1. Faculdade Estácio de Goiás – FESGO

E-mail para correspondência: alexsander.silveira@estacio.br

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, caracterizada pela formação de anticorpos, pode afetar principalmente a pele, articulações, rins, cérebro, mas também todos os demais órgãos. Por se tratar de uma doença incurável até o presente, novas pesquisas com anticorpos monoclonais estão sendo avaliadas para melhorar a expectativa de vida e a esperança dos pacientes e consequentemente diminuir a prevalência da doença. Estes anticorpos têm alta especificidade com poucos efeitos colaterais, com o propósito de destruir uma célula alvo. Alguns medicamentos têm sido introduzidos na medicina para suprimir o sistema imune e para destruir ou inibir células malignas, como Rituximab e Belimumab, que tem mostrado em pesquisas os mecanismos pelos quais as células B participam na indução e manutenção das doenças autoimunes. Estes anticorpos afetam o sistema imunológico, particularmente bloqueando o funcionamento de uma proteína específica em pessoas com LES, com isso temos um avanço nos estudos do tratamento das pessoas que possuem esta doença.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso sistêmico (LES), Anticorpos Monoclonais, Rituximab e Belimumab.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, caracterizada pela formação de anticorpos, que pode afetar qualquer órgão. Atinge principalmente mulheres na fase reprodutiva, visto que a causa deste fator ainda é desconhecida, causando assim, grande impacto na qualidade de vida do paciente como o descontrole do sistema imunológico que se dá através de vários fatores: genéticos, ambientais e hormonais 1,2. O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos e da gravidade destes, ajudando a controlar ou diminuir os sintomas, visto que o LES não tem cura 3.

O organismo saudável produz anticorpos em resposta a patógenos, eles se ligam a moléculas do invasor que são identificadas como estranhas, denominada antígenos, e então causam-lhes danos ou as marcam para que sejam fagocitadas e destruídas por células fagocitárias como macrófagos

e células dendríticas do sistema imunológico. Em pacientes com lúpus, os anticorpos reconhecem suas próprias moléculas como estranhas e as atacam, contribuindo de diversas maneiras para causar dano aos tecidos. Os linfócitos B fazem parte dos mecanismos que deveriam garantir autotolerância, entretanto no LES eles ficam descontrolados. A desordem nas células T, podem resultar, na produção de autoanticorpos ao fazerem com que as mesmas estimulem, indevidamente, células B auto-reativas 4.

Este artigo tem como objetivo descrever os novos anticorpos monoclonais para o tratamento do LES, Rituximab e Belimumab, que estão sendo estudados para trazer benefícios para o paciente. Estes biofármacos não foram desenvolvidos especificamente para o LES, porém, devido as suas atuações moduladoras em Linfócitos B e na diminuição de imunoglobulinas, vem apresentando resultados promissores no controle da doença, o que justifica a sua utilização.

NOVOS ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA O TRATAMENTO DO LES

A mortalidade dos pacientes com LES está relacionada à atividade inflamatória da doença, principalmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central 5.

Anticorpos são estruturas proteicas complexas que reconhecem um antígeno de forma específica e com alta afinidade, são produzidas pelo sistema imunológico em resposta a moléculas estranhas, cada anticorpo liga-se de maneira extremamente forte a uma molécula alvo, denominada antígeno ou epítipo imunogênico. As células responsáveis pela produção de anticorpos são chamadas linfócitos B, que se formam na medula óssea 6. Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral que se expressa pela produção e liberação de anticorpos capazes de neutralizar ou até mesmo destruir os antígenos contra os quais foram gerados 7.

Os principais marcadores dos linfócitos B são CD19, “cluster of differentiation”, um regulador de superfície celular da resposta a antígenos, estabelece limites que são cruciais para o desenvolvimento de células B. É expresso a partir das primeiras fases de maturação das células B. O CD22 é expresso em maior medida em antígeno contra células B de memória, sua função é de modular o Receptor de linfócitos B (BCR) força de ligação ao antígeno e a transdução de sinal mediada por CD19, e que também fornece sinais de sobrevivência essencial. O CD20 em comparação com CD19 e CD22, com sua grande quantidade define a sua adequação como alvo da imunoterapia, incluindo a sua expressão específica de mais de 95% de células B no sangue e elimina as células B de estágios intermediários de desenvolvimento.

Entre os anticorpos anti-CD20, Rituximab está no estágio clínico mais avançado. CD52 é um outro alvo, expresso em células T e células B, é a ligação que induz a depleção de linfócitos substanciais. Estas consequências podem ser vistas como uma terapia de resgate em casos muito extremos e graves 8.

Os anticorpos monoclonais provêm de um linfócito B, selecionado artificialmente e replicado várias vezes como um clone. Assim, este anticorpo liga-se somente a um epítipo “determinante antigênico” de uma única forma 9. Apresentam alta especificidade, poucos efeitos colaterais, com o propósito de destruir uma célula alvo. Alguns têm sido introduzidos na medicina para suprimir o sistema imune e para destruir ou inibir células malignas, como os medicamentos Rituximab e Belimumab 7.

O Belimumab (Benlysta), é um anticorpo monoclonal que tem como objetivo atacar o Fator ativador de linfócitos B (BAFF), proteína que reduz a produção de auto anticorpos que atacam as próprias células e órgãos. O Belimumab foi à primeira droga biológica registrada para tratamento da forma soropositiva ativa do LES, sendo alvo específico da doença, trazendo assim um avanço significativo em conjunto com a terapia padrão 10 e foi aprovado para o tratamento do LES no Brasil em julho de 2011. É um biofármaco de uso adulto, que tem como via de administração intravenosa, é usado de forma auxiliar, ou seja, não substitui a terapia convencional, mas em associação traz um avanço favorável ao paciente 11. Os efeitos adversos mais comuns com uso deste medicamento incluem artralgia, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, fadiga e náuseas 10. O BAFF garante a sobrevivência do linfócito B, a célula branca do sangue que produz anticorpos. O Benlysta pode diminuir o número de linfócitos B em pessoas com lúpus, demonstrando eficácia e segurança, tornando uma opção terapêutica na redução das doses de corticosteroides, procurando melhorar a qualidade de vida dos pacientes 10. Desta maneira, o Belimumab é capaz de reduzir a concentração de BAFF, o que leva a apoptose de células B autoimunes e resulta na redução de linfócito B 12.

Ensaio clínico avaliaram a segurança e ação de Belimumab, que é uma opção terapêutica baseada em evidências para pacientes com LES e pode indicar uma variação no tratamento. Os níveis elevados de BAFF permitem a sobrevivência da célula B, o Belimumab então, interfere na regulação dos níveis de BAFF para potencializar os mecanismos fundamentais do sistema autoimune em pacientes com LES, desta maneira bloqueando o sinal de sobrevivência nas fases iniciais do desenvolvimento de células B e diminuindo a sobrevivência destas células autoreativas 13.

Um estudo feito com pacientes no Centro geral de investigação clínica na Universidade do Sul da Califórnia Keck School of Medicine, analisou a segurança, atividade biológica e farmacocinética do Belimumab e determinou a eficiência no tratamento do LES e diminuição dos níveis de células B 14. Outra pesquisa aponta que no decorrer da comercialização, cerca de 5% de todos os pacientes com LES estão em tratamento com Belimumab, e que apresentaram melhora no controle da doença, foram avaliados 296 pacientes, que revelaram uma redução na quantidade de utilização de corticosteróides 9 meses após o início de uso do medicamento, sugerindo um papel de poupador de esteroide 15.

Segundo o American College of Rheumatology, uma mulher de 24 de idade foi diagnosticada com LES desde seus 19 anos, sendo tratada com medicamentos convencionais. Após 12 meses obtendo a associação com Belimumab alcançou uma doença estável, com atividades do LES muito baixas. A paciente então ficou grávida, e o tratamento com Belynta continuou até a 24ª semana de gestação, sem qualquer manifestação clínica em toda a gravidez. O bebê nasceu saudável, não houve complicações para mãe nem para ele. Três meses depois do parto a paciente não apresentou alteração laboratorial do LES, e estava amamentando regularmente, visto que as mulheres com Lúpus têm um alto risco durante a gravidez e pós-parto 16.

Novas pesquisas têm comprovado que o Rituximab, também é um biofármaco que tem um papel para a depleção de células B, sua administração é via intravenosa, trata-se de um anticorpo monoclonal, como um agente poupador de esteroide e como uma opção terapêutica alternativa. Foi aprovado em 1997 para o tratamento de Linfoma não-Hodgkin, porém para o LES ainda está em estudo 17.

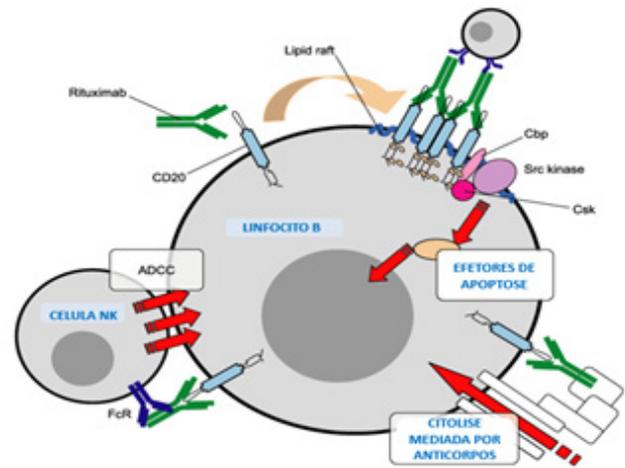
O diferencial para o uso de Rituximab é que ele tem um perfil resistente e prolongado de segurança 18. Um estudo feito em três instituições Brasileiras relatou a experiência obtida com o uso do Rituximab em paciente com LES, por meio de observações clínicas que demonstraram trazer benefícios, com tolerabilidade boa e baixos efeitos colaterais, apresentando resposta de acordo com cada sistema acometido 19.

O Rituximab tem produzido uma diminuição acentuada de linfócitos B por um período de 6 a 9 meses, no entanto é o principal medicamento desenvolvido como terapia anti-linfócito B 20. Trabalhos atuais têm confirmado o papel do Rituximab no tratamento de várias manifestações do LES, com evolução nos parâmetros clínicos como artrite, serosite, alterações renais, anemia hemolítica, permitindo reduzir ou suspender medicações que tenham altos efeitos colaterais 13.

O Prognóstico a longo prazo e a sobrevivência dos pacientes com LES tem melhorado no decorrer dos tempos, entretanto, a morbidade e a mortalidade ainda estão relacionadas devido a toxicidade das terapias convencionais. Os desenvolvimentos de estudos e pesquisas, trazem novas estratégias terapêuticas para minimizar ou interromper as vias que estão envolvidas na evolução da doença ou danos teciduais 17.

O conhecimento do mecanismo de ação do Rituximab ainda é limitado, estudos recentes relatam

que a lise da célula B em paciente com LES ocorre principalmente por citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpo e indução de apopto-



Figuras 1. Terapia alvo do anticorpo monoclonal Rituximab.22,23 (ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpo; FcR, receptor da porção constante; CD20, grupamento de diferenciação 20; Lipid raft; domínio transmembrana rico em glicolipídeos)

A redução da célula B induzida pelo Rituximab traz uma melhoria da atividade do LES. Dois mecanismos esclarecem a atividade independente do anticorpo da célula B, primeiramente, as células B pode auxiliar na ativação das células T (responsável pela defesa do organismo contra antígenos), em segundo lugar, as células B pode causar danos nos tecidos através da sua capacidade para regular as células de defesas do organismo. 17

Vários outros anticorpos monoclonais estão em estudos e em desenvolvimento, tendo como alvo os Linfócitos B. Como moléculas alvo terapêuticas contra estas células temos CD20 (alvo de Rituximab e Ofatumumabe), CD22 (Epratuzumab), CD19, CD52 (Alemtuzumab, que também atuam em células T). Anticorpos monoclonais alvos direcionados para proteínas co-estimuladoras, tais como CD40-CD40L, CD80 / CD86, CTLA-4 são bloqueadas são inibidas por Abatacept e as moléculas co-estimuladoras induzíveis de linfócitos T (ICOS) e o seu ligante ICOS ligantes. O receptor para a porção constante das imunoglobulina γ RIIb (Fc γ RIIb) é um receptor expresso em fases de finalização de linfócitos B, ou seja, depois de diferenciada em plasmócito e de alta produção e secreção de anticorpos, o receptor Fc γ RIIb é expresso na membrana dos próprios linfócitos B e interage quimicamente com os próprios anticorpos produzidos, levando a célula B efetora ao processo de morte celular programada

(apoptose). que ele tem um perfil resistente e prolongado de segurança. O seu mecanismo de ação atua na diminuição dos níveis de células B, logo, bloqueando a molécula CD20 destes linfócitos, não emitindo assim sinais de transdução e ativação celular, parando as células produtoras de autoanticorpos.

Os anticorpos monoclonais podem ser direcionados contra citocinas, que são peptídeos sinalizadores celulares, envolvidas na diferenciação manutenção de células B. Estas moléculas incluem o fator ativador de células B (BAFF) especificamente bloqueadas por Belimumab e Tabalumab, o ligante in-

ductor de proliferação (APRIL) age simultaneamente e em sinergismo com a citocina BAFF. O bloqueio dessas citocinas ainda promove uma inibição indireta de outras citocinas, como IL-21, IL-6 e receptor de IL-6, IL-1 e outras. Todas estas peptídeos sinalizadores participam e alimentam a resposta inflamatória envolvendo a os linfócitos B e estimulam outras células do sistema imunológico como células T, macrófagos, neutrófilos. A figura 2 demonstra os principais anticorpos monoclonais alvos específicos contra proteínas e citocinas envolvidas na ativação de linfócitos B. 24

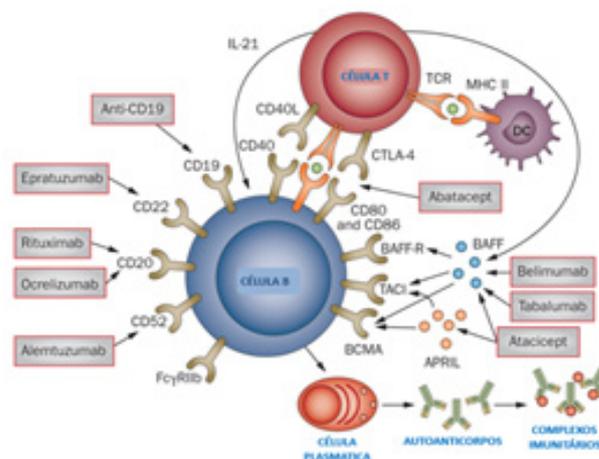
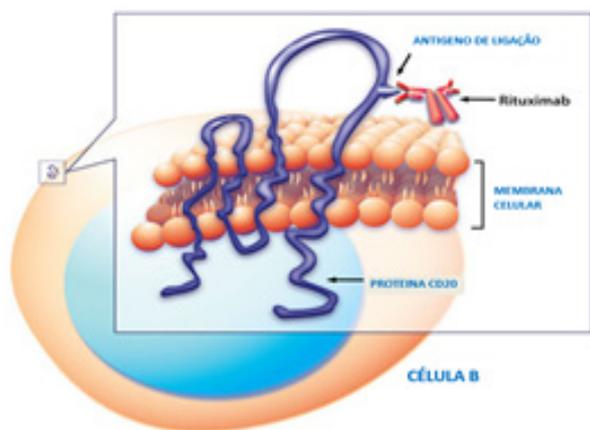


Figura 2. Alvos diretos de terapia anti-células B 24. (April, um ligante indutor de proliferação; BAFF, de células B fator ativador; BAFF-R, receptor de BAFF; BCMA, proteínas de maturação de células B; CTLA-4; proteína citotóxica dos linfócitos T 4; DC, células dendríticas; FcγRIIb, receptor para porção constante de anticorpos γRIIb ; TACI, ativador transmembrânico dos linfócitos B; TCR, receptor de célula-T)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a expectativa de melhorar os fatores descritos sobre o LES, foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais que pertencem à classe de imunomoduladores que reduzem a produção dos níveis de célula B, responsáveis pelos aspectos clínicos e característicos da doença. Seu mecanismo diminui os efeitos dessa doença oferecendo novas esperanças para o tratamento com menores efeitos colaterais, em relação às terapias convencionais.

O Belimumab, já aprovado para o uso da doença, é usado de forma auxiliar, ou seja, em associação promove um avanço favorável ao paciente. Apresenta o seu mecanismo de ação ao inibir a citocina BAAF (Fator ativador de linfócitos), extremamente importante na ativação de linfócitos B.

A vantagem para o uso do Rituximab, que ainda está em estudo, é que ele tem um perfil resistente e prolongado de segurança. O seu mecanismo de ação atua na diminuição dos níveis de células B, logo,

bloqueando a molécula CD20 destes linfócitos, não emitindo assim sinais de transdução e ativação celular, parando as células produtoras de autoanticorpos.

Os desenvolvimentos de estudos e pesquisas trazem novas estratégias terapêuticas para minimizar ou interromper as vias que estão envolvidas na evolução da doença ou danos teciduais. O prognóstico em longo prazo e a sobrevivência dos pacientes com LES tem melhorado ao decorrer dos tempos, entretanto, a morbidade e a mortalidade ainda estão relacionadas ao tratamento devido à toxicidade das terapias convencionais. Neste contexto, os novos anticorpos monoclonais Rituximab e Belimumab, representam um sinergismo, uma ótima opção adjuvante para tratamento do LES, visto que o Belimumab já tem sua ação e eficácia comprovada, sendo uma opção mais promissora no momento, atingindo os fatores que estimulam as células b autoreativas.

REFERÊNCIAS

1. Slawsky KA, Fernandes AW, et al. A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. *Arthritis Care Res* 2011; 63 (9): 1224-32.
2. Naldi et al., 2012.
3. Hochberg et al., 1997.
4. Scientific American Brasil, Editora Segmento, 2015.
5. Borba EF, Brenol JCT, Latorre LC, et al. Consensus of systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reum.* 2008;48(4):196-207.
6. Malajovich, Maria Antonia. *Biotecnologia Fundamentos*. Instituto de tecnologia ort do Rio de Janeiro. Edições Biblioteca Max Feffer.
7. Ranade VV. Drug delivery systems-2. Site-specific drug delivery utilizing monoclonal antibodies. *J Clin Pharmacol.* 1989; 29:873-84.
8. Abul k. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai: *Imunologia celular e molecular*. 2008. pg 216 .ed 6.
9. Mei, H. E., Schmidt, S. & Dörner T. et al., Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. *Arthritis Res. Ther.* 14 (Suppl. 5), S1 (2012).
10. Guido Lenz, *Biofísica*, 2004.
11. *Nedws Med Br*, 2011. FDA aprova o Benlysta (belimumab) para tratamento do lúpus eritematoso ativo.
12. Runkel L, Stacey J. et al., Lupus clinical development: will belimumab's approval catalyse a new paradigm for SLE drug development? *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:491-501.
13. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Benlysta® to treat lupus. 2013.
14. Mosak J, Furie R. Breaking. et al., the ice in systemic lupus erythematosus: belimumab, a promising new therapy. *Lupus.* 2013;22:361-371.
15. Stohl. et al., 2003.
16. Hochberg MC. et al., 2006
17. Yazdany et al., 2013.
18. Østensen H, L Andreoli, Brucato A, Cetin I, secção C, Clowse ME, et al. Estado de a arte: Reprodução e gravidez em doenças reumáticas. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 376-86.
19. MCLAughlin P, Grillo-Lopez AJ., et al 1998.
20. Nikpour et al., 2012.
21. Edwards JC, Cambridge G: Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 40: 205-11, 2001.
22. Arkfed DG. et al., The potential utility of B cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2008 28:205-15.
23. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment systemic lupus erythematosus: a phase I/II doseescalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):25809.
24. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis (Gerd R. Burmester, Eugen Feist & Thomas Dörner) *Nature Reviews Rheumatology* 10, 77-88 (2014)
25. Empowering Targeted Therapy: Lessons from Rituximab (Adam J. Olszewski and Michael L. Grossbard) *Science's STKE* 13 Jul 2004:Vol. 2004, Issue 241, pp. pe30
26. Rituximab targets B cells by binding specifically to CD20 on the cell surface. Credit: NIAID (<https://www.niaid.nih.gov/topics/immuneSystem/Pages/Rituximab.aspx>)