

루푸스의 새로운 치료제

Novel Pharmacologic Therapies in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

심승철

을지대학교 의과대학 류마티스내과

Seung Cheol Shim, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Eulji Medi-Bio Research Institute, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

책임저자 주소: 심승철, 302-799, 대전광역시 서구 둔산서로 95
을지대학병원 류마티스내과
Tel: 042-611-3165, Fax: 042-611-4138
E-mail: ssc@eulji.ac.kr

투고일: 2012년 2월 25일, 심사일: 2012년 3월 13일, 게재확정일: 2012년 5월 4일

Abstract

Systemic lupus erythematosus (lupus) is an autoimmune disease that affects primarily women, especially those of reproductive age. Lupus is a prototypic organ non-specific autoimmune disease that may affect any organ in the body resulting in displaying a broad spectrum of clinical and immunological manifestations. The pathogenesis of lupus involves a complex interplay between genetic and environmental factors and the adaptive and innate immune systems. Defects in central and peripheral tolerance, increased antigenic load, excess T-cell help, B cell hyperactivity, autoantibody production and cytokine imbalance, ultimately lead to immune-complex formation and complement activation causing immunologically mediated organ damage, culminating in premature death. There is an urgent need for the development of novel agents since many patients are refractory to traditional

agents. However, there are two hurdles that make development of new therapeutic agents difficult. First, we do not understand the whole picture of the pathogenesis of lupus because of its complex and multi-systemic presentation. Secondly, lupus lacks a reliable and sensitive biomarker for measuring disease activity, and a standardized method for defining response to therapy. Nevertheless, great advances have been made during the past 10 years because of the great efforts of basic researchers and clinicians on elucidating the cause of the disease, and participation of pharmaceutical and biotechnical companies in the development of novel agents. My goal was to evaluate the efficacy and safety of novel pharmaceutical agents by a comprehensive review of open-label and randomized clinical trials conducted in patients with lupus.

Key Words: Lupus Erythematosus, Systemic; Pharmaceutical Services; Biological Agents

서론

자가면역질환은 면역체계의 자기관용(self tolerance) 소실로 인한 이상 면역반응이 일어나 기관(organ) 손상이 발생하는 질환이다. 자가면역질환은 특정 장기에만 이상이 나타나는 기관 특이적(specific) 자가면역질환과 신체 어느 장기나 공격을 하는 기관 비특이적(non-specific) 자가면역질환으로 크게 구분된다. 기관 비특이적 자가면역질환 중 대표적인 질환이 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 루푸스)다. 루푸스는 항핵항체, 항double stranded DNA (dsDNA)항

체, 항Smith (Sm)항체, 항ribonucleoprotein (RNP)항체, 항인지질항체 등 다양한 자가항체가 나타나며 비정상적으로 활성화된 면역세포들이 비특이적인 염증반응을 일으켜 다양한 장기(신장, 중추신경계, 폐, 심장, 관절, 피부 등)를 침범한다. 류마티스 질환은 일반적으로 고 연령층에서 발생하는데 반해 루푸스는 가임기의 젊은 여성에게 발생하기 때문에 환자 본인뿐만 아니라 임신과 출산의 문제가 필연적이며 2세에게도 유전될 수 있는 사회적으로 중대한 질환이다.

루푸스는 현재까지 정확한 원인이 밝혀지지 않았으며 진단 및 치료 반응 추적에 이용할 특이 바이오마커가 없어 완치와는 거리가 멀다. 또한 어떤 약제든지 사용하여 원인 물질을 제거만 하면 치료되는 감염이나 종양 질환과는 달리 자가면역질환은 활성화된 면역세포를 무조건 억제할 수만은 없기 때문에 치료에 보다 어려움이 많다. 그러나 꾸준한 기초 및 임상 연구를 통하여 질병의 원인이 점차 밝혀져 질환 극복에 희망을 주고 있으며, 대표적인 기관 비특이적 자가면역질환인 루푸스의 발병기전을 밝혀내면 다른 자가면역질환들의 원인도 알아내기가 더욱 수월해 질 것으로 기대된다.

현재 루푸스의 치료에 사용하고 있는 약제들은 개발된지 오래되었고 다양한 부작용으로 사용에 어려움이 많다. 그러나 최근 특정 분자를 표적으로 하는 생물학적 제제가 개발되면서 루푸스의 치료에 많은 희망을 주고 있다. 본 논문에서는 현재 개발되고 있는 다양한 루푸스 치료제를 소개하고 기초 및 임상 연구 결과를 분석하여 각각의 장단점을 살펴보고자 한다.

본론

1. B세포 표적 치료

루푸스의 가장 큰 특징은 혈액 검사에서 항핵항체를 비롯해 다양한 자가항체가 발견된다는 것이다. 자가항체는 비정상적으로 활성화된 B세포에서 생성되므로 과거부터 B세포의 이상이 루푸스 연구의 초점이 되어왔다. 또한 최근에 B세포는 염증성 사이토카인의 분비 및 T세포로의 자가 항원 제시, 공동 자극을 통한 T세포의 활성화에도 기여한다는 것이 밝혀졌다(Fig. 1)[1]. 많은 연구들에서 루푸스 환자에서 B세포의 수와 기능에 이상이 있다는 사실이 밝혀졌다. B세포의 수적인 이상

은 총 B세포의 수는 감소되어 있으나 B세포 중 활성화된 세포의 수는 증가되어 있는 것이다. B세포의 분화 단계에 따라 살펴보면, 순수(naive) B세포의 수는 정상인에 비해 감소되어 있고 형질세포(plasma cell)의 수는 증가되어 있다. 형질세포의 수는 질환의 활성도와 비례 관계가 있다[2].

기능적인 이상으로는, 루푸스 환자의 B 수용체를 실험적으로 자극하면 정상인의 B세포에 비해 세포 내 칼슘 유입이 증가되며 CD80, CD86, CD40 리간드(ligand)와 같은 동시자극 분자의 세포막 발현 및 자발적인 면역글로불린 생성이 증가되어 있어 루푸스에서 B세포가 활성화 되어 있는 중요한 기전이 된다. 반면 테타누스 독소이드로 자극하면 항체 생성은 저하된다.

일반적으로 자가항원과 자가항체가 반응하여 면역복합체를 형성하면 이후 자가항체의 Fc 부위가 다른 세포의 Fc 수용체와 반응하여 면역반응을 강화 또는 약화시킨다. B세포 표면에 발현되는 유일한 Fc 수용체는 FcR IIB로 다른 Fc 수용체와 달리 세포 기능을 억제 한다. 그러나 루푸스 환자에서는 Fc 수용체의 수가 정상인에 비해 감소되어 있으며, 루푸스 환자에서 발견된 FcR IIB의 유전자다형성은 수용체의 기능을 저하시켜 B세포가 비정상적으로 활성화 하는 것을 억제하지 못한다. 또한 세포 내 신호 전달 억제 물질인 lyn이 루푸스 환자에서 저하되어있다. 따라서 위와 같은 원인들로 인해 B세포가 비정상

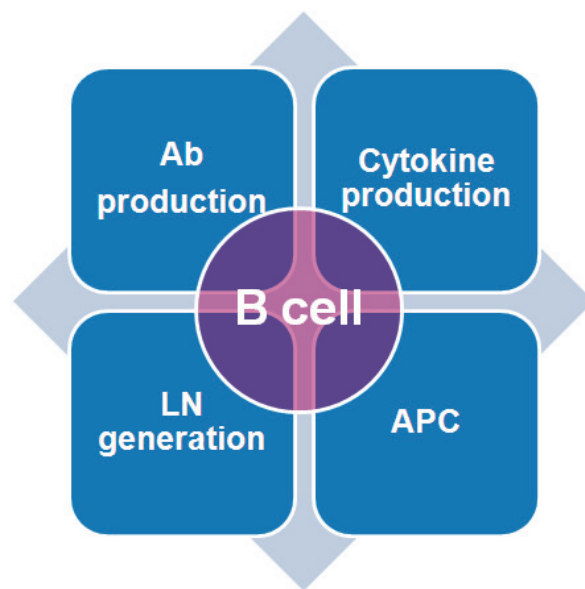


Fig. 1. Function of B cell.

Ab, antibody; LN, lymph node; APC, antigen presenting cells

적으로 활성화 되어 만성 염증을 일으킬 것으로 생각된다.

이와 같은 연구 결과에 근거하여 B세포를 억제하려는 노력의 결과로 최근 벨리무맙(belimumab)이란 생물학적제제가 승인을 받아 향후 루푸스 치료에 많은 발전이 있을 것으로 기대된다. 그 외에도 현재 T/B세포 상호작용, 싸이토카인, 보체를 표적으로 하는 다양한 치료제가 연구되고 있다. 본 논문에서는 공개 임상시험과 무작위 대조군 임상 시험에서 잠재적 효능이 평가되어 온 생물학적 약물들에 초점을 맞추어 설명하였다.

1) 항-CD20 항체

CD20은 B세포 표면에서 발현하는 물질 중 최초로 발견되었는데 B세포의 분화 단계 중 미성숙 B세포에서 기억 B세포 단계까지 발현된다(Table 1). 리툽시맙(rituximab)은 CD20에 대한 쥐-인간 키메라 단클론 항체로서, CD20이 발현되는 B세포에 반응하여 세포를 파괴한다(Table 2)[3]. B세포를 제거하는 것은 면역의 한 축을 없애는 것이므로 개발 초기 부작용에

대한 우려가 많았다. 그러나 다음과 같은 이유로 리툽시맙을 루푸스 환자에 사용하는 것이 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 가정 되었다. 그 이유로는 첫째, 임상시험 결과 리툽시맙은 우려했던 바와 달리 감염과 악성종양의 발생 빈도를 크게 증가시키지 않는다. 둘째로 CD20의 발현은 B세포로 제한되기 때문에 리툽시맙의 사용은 B세포 이외에는 영향을 미치지 않으며 미성숙 B세포나 B세포가 성숙된 형질세포에도 발현하지 않으므로 새로운 B세포의 생성이나 기존에 생성된 형질세포에서 생성되는 항체에는 영향을 미치지 않는다. 셋째, 리툽시맙의 효능은 다발신경병증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 자가면역성 용혈성 빈혈 등과 같은 다른 자가면역질환에서도 증명되었다. 위와 같은 근거를 가지고 리툽시맙을 사용한 임상시험이 소수의 환자에서 시행되었다. 하나는 종말기관 침범이 없는 활동성 루푸스 환자를 대상으로 하였고, 다른 하나는 현재 루푸스의 치료에 많이 사용되는 싸이클로포스파마이드에 반응하지 않는 증식성 루푸스 신장염 환자를 대상으로 시행되었다. 그 결과 임상적 증상 및 조직병리학적 소견이 호전됨이 증

Table 1. Cell Surface Antigens Expressed on B Cells

Cell surface Ag	stem	proB	preB	immature	transitional	activated	memory	Plasma cell
19	-	+	+	+	+	+	+	±
CD20	-	-	+	+	+	+	+	-
CD22	-	-	-	+	+	+		
CD27	-	-	-	-	-	-	+	+
CD38	-	+	+				+	+
CD138	-	-	-	-	-	-	-	+

Table 2. Novel Therapies being Developed for SLE Treatment

INN	Proprietary names	Targets	Mechanisms
Rituximab	Mabthera	CD20	B cell depletion
Epratuzumab	-	CD22	B cell depletion
Belimumab	Benlysta	BlyS	B cell suppression
LJP394-LJP1082	Riquent	Anti-dsDNA antibody	B lymphocyte tolerogens
Abatacept	Orencia	CD80/CD86-CD28 ligation	T cell suppression
Efalizumab	Raptiva	CD11	Inhibition of adhesion
Eculizumab	Soliris	Complement C5	Inhibition of complement
Tocilizumab	Actemra	IL-6	Inhibition of cytokine
Anakinra	Kineret	IL-1	Inhibition of cytokine
Etanercept	Enbrel	TNF α , β	Inhibition of cytokine
Infliximab	Remicade	TNF α	Inhibition of cytokine
Adalimumab	Humira	TNF α	Inhibition of cytokine
Golimumab	Simponi	TNF α	Inhibition of cytokine
Certolizumab	Cimzia	TNF α	Inhibition of cytokine
Rontalizumab	-	IFN α	Inhibition of cytokine

INN, International Nonproprietary Name; BlyS, B lymphocyte stimulator; IL-1, interleukin 1; TNF α : tumor necrosis factor α ; IFN α : interferon α

명되었다[4]. 리툽시맙의 효과가 보이자 그 이후 공개 임상시험들이 계속되어 시행되었다. 루푸스의 활성도를 측정하는 몇 가지 복합지수(Systemic Lupus Activity Measure; SLAM 또는 루푸스 활성지표; 루푸스DAI)를 사용하여 분석한 결과, 루푸스 활성도가 호전되어 루푸스 환자에서 리툽시맙의 사용은 질병 개선에 효과가 있으며 중대한 부작용 없이 안전하다고 보고되었다. 추가적으로 소수의 환자에서는 항-dsDNA 항체 역가가 감소했으며 보체가 정상화되었다[5]. 이와 같은 결과로 보다 많은 루푸스 환자를 대상으로 두 가지 이중 맹검 환자-대조군 임상시험이 실시되었으며 임상 치료자 및 환자들의 많은 관심을 끌었다. 하나는 활동성 루푸스 환자를 대상으로 한 임상시험(EXPLORER)이며 다른 하나는 신장 침범을 한 루푸스 환자들만을 대상으로 시행한 임상시험(LUNAR)이다[6]. 그러나 이 두 가지 임상시험 모두에서 리툽시맙의 효과를 증명하지 못하여 많은 실망감을 주었다. 이들 임상시험에서 항-dsDNA 항체의 역가를 낮추고 환자에서 저하되어 있는 보체를 상승시키는 등 검사 수치의 개선이 관찰되기는 했지만 연구의 일차 목표를 충족시키지 못했다. 추후 임상시험 결과를 분석한 결과 몇 가지 실패한 이유들이 제안되었다. 첫째, 상대적으로 경증의 루푸스 환자를 대상으로 한 점. 둘째, 스테로이드와 면역억제제 약물을 동시에 사용하여 리툽시맙의 효과가 가려진 점. 셋째, 짧은 후속연구기간(52주) 등이다[7]. 이후 두 개의 공개 연구 결과가 보고되었는데 반복적인 리툽시맙의 사용이 불응성 루푸스 치료에 효과적이며 지속적인 임상적 호전을 보이며 동시에 안전성이 있음을 다시 보여주었다[8]. 한가지 고려할 점은 리툽시맙 치료 후에 일부 환자들에서는 미경험 B세포가 재구성되는 반면, B세포가 완전히 고갈되지 않은 환자에서는 기억 B세포가 재구성되어, 후자의 경우에만 리툽시맙의 치료 효능을 얻을 수 있다는 점이다. 리툽시맙은 안전성이 입증되었으나 사용에 주의하여야 할 부작용이 몇 가지 보고되었다. 리툽시맙의 부작용 중 가장 빈도가 높은 것(30-35%)은 주입 반응(injection reaction)인데 대개는 경증이지만 일부의 경우에는 혈청병을 포함해 중증의 주입 관련 부작용이 보고되었다. 이 경우 백혈구감소증과 인간 항키메라 항체(HACA)가 각각 8%와 9%에서 관찰되었다[9]. 또 다른 부작용으로는 리툽시맙이 투여된 2명의 루푸스 환자에서 치명적인 진행성 다초점 뇌백질증후군(progressive multifocal leukoencephalitis, PML)이 보고되었다[10]. 그러므로 루푸스 환자에서 리툽시맙을 사용하기 전에는 중추신경계와 관련

한 임상적 평가가 수행되어야 한다. 또한 리툽시맙은 NYHA State I/II 울혈성 심부전 환자, B형 간염, HIV 감염, 백혈구감소증, 감마글로불린감소증 환자에서는 사용에 주의를 기울여야 하며 stage III/IV 울혈성 심부전, 중증의 감염 또는 패혈증, 임신, 수유기에서는 사용이 금지되어 있다.

2) 항-CD22 항체

B세포 표면에 발현하는 또 다른 물질 중 하나가 CD22다. 이는 B세포 형성의 전구 단계인 pro-B세포에서 발현되며 B세포의 성숙과 함께 형질막으로 이동하며, 미성숙 B세포에서는 미약하게 발현하고 성숙한 B세포에서는 강하게 발현하는 반면 분화된 형질세포에는 존재하지 않는다. B세포의 분화 과정에서 CD20보다 좁은 범위에서 발현하기 때문에 조금 더 제한적인 B세포에만 영향을 미칠 것으로 사료된다. B세포를 자극하는 조절 효과와 억제하는 조절 효과가 모두 보고되었기 때문에 CD22의 정확한 기능은 아직 불분명하다. 실제로, CD22는 2,6-linked sialic acid-함유 glycan에 대한 친화성을 통해서 재순환 B세포에 대한 homing receptor 역할을 하는 반면 공통수용체 하향 조절에 의해서 B세포/항원 상호작용을 방해한다[11]. 에프라투주맙(Epratuzumab)은 CD22에 대한 완전 인간화 항체이다. 에프라투주맙은 루푸스 환자에서 활성화된 B세포 증식을 특이적으로 억제하며[12] B세포 수용체 신호전달을 억제하는 것으로 나타났다[9]. 중등도 또는 중증의 루푸스 환자를 대상으로 한 두 개의 무작위 환자-대조군 연구에서 희망적인 결과가 보고되었다. 에프라투주맙은 BILAG 점수의 향상과 코르티코스테로이드 용량의 감소 등 치료에 효능을 나타내었고 우수한 안전성을 보여 현재 진행중인 3상 연구 결과에 따라 실제 임상에서 사용할 가능성이 높아졌다.

3) B세포 생존 억제제

최근 B세포를 활성화 시키는데 주요한 역할을 하는 인자가 규명되었는데 그것이 바로 B세포 자극기(B lymphocyte stimulator, BLyS)로도 불리는 B세포 활성화인자(B-cell-activating factor of the tumour-necrosis-factor family, BAFF)이다. BLyS/BAFF는 싸이토카인으로 TNF 리간드 superfamily 구성원이며 B세포의 활성화 및 분화에서 중요한 역할을 한다. BLyS/BAFF는 B세포에서 발현되는 세 개의 세포막 수

용체(B세포 성숙 항체 [B cell maturation antigen, BCMA], BAFF-수용체[BAFFR], 세포막통과 활성인자와 칼슘 조절인자와 cyclophilin 리간드 상호작용원[transmembrane activator and calcium-modulating and cyclophilin ligand interactor, TACI])에 반응한다. BLyS는 루푸스 환자에서 혈청 농도가 증가되어 있으며 자가항체의 역가와 비례적인 상관관계를 가진다[13]. 따라서 BLyS/BAFF를 억제하면 루푸스에서 활성화되어 있는 B세포를 억제할 수 있어 새로운 치료 방법으로 제안되었다. 최초로 개발된 벨리무맙은 BLyS/BAFF에 대한 재조합 완전 인간 단클론항체이다. 높은 친화성으로 용해성 BLyS와 결합하여 중화시켜 BLyS와 수용체와의 결합을 방지한다. 벨리무맙은 동물실험에서 B세포의 BLyS-유도성 증식을 억제하며 비장의 B세포 수와 혈청 IgA량을 증가시켰다. 벨리무맙은 다양한 질병 활성을 지닌 루푸스 환자를 대상으로 하는 1상 임상시험에서 우수한 내성을 가지고 있었으며 말초 B세포를 감소시켰고 증상의 개선을 보였다. 부작용은 대조군과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다. 이러한 예비적 결과들은 최근에 발표된 위약-대조군 3상 임상시험(BLISS-52) 및 현재 진행 중인 유사한 임상시험(BLISS-76)에서 확인되었다[14]. BLISS-52 연구는 SELENA-루푸스 질병활성지표(SLEDAI)와 BILAG 지표를 조합한 새로운 루푸스 반응지표(SRI)를 활용하여 중등도의 루푸스 환자를 대상으로 벨리무맙(10 mg/kg 또는 1 mg/kg)과 표준 요법의 조합을 단일 표준요법과 비교했다. 벨리무맙 사용군(10 mg/kg과 1 mg/kg)에서 각각 58%와 51%의 통계적으로 유의한 증상 호전이 관찰 되었고 위약 집단에서는 44%였다. 증상 호전은 12-16주에서부터 관찰되어 52주까지 유지되었다. 벨리무맙은 질환의 급성 악화를 감소시켰으며 스테로이드 용량 감소효과가 있었다. 이와 같은 임상시험 결과를 바탕으로 벨리무맙은 루푸스 치료제로서 코르티코스테로이드 이후 60년 만에 FDA의 승인을 받았다. 주목해야 할 점은 벨리무맙은 루푸스 치료를 위해 특별히 설계되고 승인된 최초의 생물학적 약물이라는 것이다. 하지만 BLISS-52 연구의 결과에 대한 일부 논란이 아직 남아 있다. 실제로 위약과 비교하여 벨리무맙의 추가적인 이점이 통계적으로 유의하기는 했지만 크지 않았고 비교적 경증의 환자와 표준 요법을 받는 환자에서 달성되었다. 그러므로 벨리무맙의 사용은 관해를 유지하고 질병의 진행 속도를 늦추며 스테로이드 사용을 감소시키는 것이 목적이라고 제안될 수 있다. 이런 효능은 벨리무맙의 면역학적 효과인 자가반응적인 순수 B세포의 제거, 병적 B세포 축적의

예방, 그에 따르는 자가항체 생산의 감소와 일치한다. 현재 B세포의 다른 수용체인 BAFFR-Ig, TACI-Ig의 사용을 포함해서 BAFF를 억제하기 위한 새로운 방법들이 개발 중에 있다.

4) B림프구 면역허용원(tolerogens)

면역허용원은 자가항체와 광범위하게 교차 결합해서, 자가반응적 B세포 수용체를 발현하는 B세포를 무력화(기능적 비활성화) 또는 제거하는 합성분자이다. LJP394 (riquent)는 처음으로 인간을 대상으로 연구된 B세포 면역허용원이다. LJP394는 polyethylene glycol platform에 부착되고 항-dsDNA 항체와의 결합성이 높은 4개의 double-stranded oligonucleotides로 구성된다. 예비 데이터는 LJP394의 투여는 지속적인 항-dsDNA 항체 역가의 감소 및 삶의 질의 개선을 보여준다. 따라서 LJP394는 활동성 루푸스 환자나 루푸스 환자 중 고친화성 항-dsDNA 항체량이 높은 경우에 유도 요법 또는 유지 요법으로 제안될 수 있다. 인간의 항-dsDNA 항체의 complementarity determining region (CDR1)에 기초한 19 amino acid peptide인 TV-4710 (Edratide)가 현재 제 2상 임상 시험에서 연구되고 있다. 마지막으로, 또 다른 B세포 면역허용원인 LJP 1082에 관한 제 1/2상 임상 시험의 예비 결과들은 이 약물의 내성이 우수하며 항인지질항체 증후군과 관련된 루푸스 환자에서의 혈전 관련 질환의 감소를 위한 약물개발의 타당성을 가지고 있다[15].

2. 동시자극(costimulator)의 억제

B세포가 활성화 되어 자가항체를 생성하기 위해서는 T세포의 협력이 필요하다는 기초적인 현상을 이용하여 루푸스 치료를 위한 몇 가지 새로운 전략이 기획되었다. 이런 B세포와 T세포 협력에 사용되는 주된 물질이 B세포에서 발현되는 CD40과 T세포에서 발현되는 리간드인 CD40L (CD154)이다. 이 두 물질의 상호작용은 림프절의 배종심(germinal center)에서의 class-switching, B세포 활성화, 증식을 유도하는 중요한 역할을 한다[16]. CD40-CD40L 결합 억제를 통한 B/T세포 협력의 억제는 루푸스의 동물실험에서 효과가 있음이 입증되었다[17]. 이후 항-CD40L 항체를 이용하여 루푸스 환자를 대상으로 첫 번째 임상시험이 시행되었는데[18] 루푸스 신장염을 가진 환자들을 대상으로 했으며 그 결과 혈청 항체와 혈뇨에서

의 개선을 보여주었다. 불행하게도 이 연구는 예상하지 못한 혈전 합병증의 발생으로 인해 중단되었다. 두 번째 연구는 경증에서 중증도의 루푸스를 가진 환자에 초점을 맞추었으나 어떤 효능도 관찰하지 못하였다. 하지만 루푸스에서의 효능에 관한 가능성을 보고 새로운 방식으로 CD40-CD40L 경로를 차단하기 위한 시도는 계속되고 있다.

한편 T세포를 억제하면 B세포를 도와주지 않아 B세포가 자가항체를 만들지 못하게 되므로 이에 따라 T세포를 억제하는 약제들이 개발되고 있다. 그 중 대표적인 것은 T세포가 활성화되기 위해서는 두 가지 신호가 필요하다는 사실에 근거하여 T세포에 두 번째 신호를 가지 않도록 억제하는 약제들이다. 동시자극 억제를 목표로 T세포에서 발현되는 CD28를 억제하거나 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)와 B세포에서 발현되는 B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)을 표적으로 하는 제제들이 개발되고 있다. 이 중 CD28을 억제하는 약제가 아바타셉트(abatacept)이다. 아바타셉트는 인간 IgG1의 변형된 Fc 단백질과 결합되는 CTLA-4의 세포외 domain으로 구성되는 융합성 융합단백질이다. T세포가 활성화 되면 T세포의 억제를 위해 T세포 표면에 CTLA4가 발현되어 항원제시세포가 T세포의 CD28분자와 결합하는 것을 경쟁적으로 억제한다. 아바타셉트는 최근에 다른 면역억제제에 대해 반응이 없는 류마티스 관절염의 치료제로 승인되었으며 TNF 억제제와 면역억제 효과가 비슷한 것으로 보인다. 아바타셉트는 T림프구 기능을 억제하는 능력을 가지고 있기 때문에 루푸스와 같이 T세포 관련 질환과 건선 등의 자가면역 질환의 치료 가능성을 보인다. 아바타셉트는 루푸스 동물실험에서 자가항체 생성을 감소시키고 신장질환을 개선하여 수명을 연장시키는 희망적인 결과를 보여주었다[19]. 주목할 것은 아바타셉트는 사이클로포스파마이드 충격 요법과 같은 전통적인 치료와 유사한 정도로 루푸스 신장염을 억제했다[20]. 그러나 아바타셉트와 TNF억제제의 복합 사용은 단일 요법보다 더 많은 효과를 보이지 않을 뿐만 아니라 중양 발생을 포함해서 중증의 부작용 발생을 증가시켜 권유되지 않는다[21].

또 다른 약제로 백혈구의 기능관련 항원 중 CD11a는 세포 내 부착분자와의 결합을 통해서 T세포 활성화, 재활성화, 관외 유출, 피부로의 순환 차단에 중요한 역할을 한다. 에팔리주맙(efalizumab)은 CD11a를 표적으로 하는 인간화 단클론 항체로서 CD11a와 세포내 부착분자와의 결합을 방해한다. 에팔리주맙은 루푸스 또는 원판형루푸스(discoid lupus)에서의 피부

증상을 감소시키는 것으로 보인다[22]. 루푸스에서 에팔리주맙의 효능과 안정성에 대한 정확한 이해를 위해서는 장기 추적 조사를 하는 전향적 연구들이 필요하다.

또 다른 T세포 동시자극체인 유도성 동시자극 분자(inducible costimulator, ICOS)는 활성화된 T세포에서 발현된다. ICOS는 T세포 활성화와 T-조력세포 분화를 조절하며 주로 체액성 면역 반응에 관여하므로 자가항체 생산에 중요한 역할을 한다. AMG-557로 알려진 ICOS 억제제가 현재 연구 중에 있다[23].

3. 보체 억제

보체계는 3개의 경로 및 30개 이상의 단백질로 구성되며, 보체 효과를 직, 간접적으로 매개하는 생물학적 작용을 지닌 단백질과 유해한 보체 활성화를 방지하는 데에 필요한 조절 단백질들이 포함된다. 루푸스 발병기전에서 보체의 역할은 역설적이다. 루푸스에서 자가항원은 대부분 세포 안에 숨어 있는 물질들이다. 따라서 이와 같은 자가항원이 세포 외부로 노출되는 것이 그에 대한 자가 항체가 생성되는 필수적인 조건이다. 1998년 세포가 세포자멸사(apoptosis) 과정에 들어가면 핵 내에 존재하는 물질들이 세포 표면으로 이동하는 현상이 발견되어 루푸스 발병기전에 중요한 역할을 할 것으로 기대되었다. 이런 가설들을 뒷받침하는 증거를 보면, 첫째로 세포 바깥쪽으로 이동하는 음전하를 띠는 인지질인 phosphatidylserine이 아마도 산화된 이후 항인지질항체(anti-cardiolipin antibody)에 대한 항원성을 띠는 것이며[24], 둘째로 세포자멸사 과정 중 DNase활성화의 산물인 nucleosome이 루푸스에서 B세포와 T세포에 항원성을 띤다[25]. 셋째로 몇몇 자가항원은 apoptosis bleb으로 이동한다. 넷째로 apoptosis가 일어난 세포를 생쥐에 주입하면 항인지질항체가 증가한다[26].

한편 세포자멸사에 들어간 세포들은 바로 식세포(phagocyte)에 포식되어 자가 항체와 반응할 시간이 없는데 식세포의 식작용에 이상이 있으면 사멸된 세포의 DNA가 지속적으로 노출되어 이에 대한 자가항체를 만들게 된다. 이와 같은 식작용에 문제가 있는 대표적인 질환이 바로 루푸스다. 최근에 초기 보체 인자나[27], C반응 단백질(CRP)[28] 같은 급성기 단백질(acute phase protein)은 사멸된 세포에 반응하여 식작용을 증가시킨다고 보고되었다. C1q 또는 급성기 단백질 혈

청 아밀로이드 P를 생성하는 유전자를 손상시킨 생쥐는 루푸스와 유사한 증상을 일으키며 더욱 흥미로운 것은 C1q가 부족한 생쥐의 사구체에서 사멸된 세포가 많이 발견된다는 사실이다[29, 30]. 결론적으로 이런 결과들은 루푸스 발생에 초기 보체 인자의 결핍이 높은 질병 발생을 보이는 것은 사멸 세포의 처리가 지연되는 것으로 유추할 수 있다. 따라서 보체를 주입하는 치료를 향후 개발할 수도 있을 것으로 사료된다.

반면에 루푸스에서 조직 손상이 오는 이유는 면역복합체 생성 이후 보체의 활성화로 인한다. 따라서 보체를 억제하면 조직 손상을 억제할 수 있는데 이와 같은 목적으로 약제들이 개발되었다. 두 개의 보체 억제제인 용해성 보체 수용체 1 (TP10)과 단세포 항-C5 항체(eculizumab)는 안전하게 보체를 억제하는 것으로 나타났으며 현재 다양한 임상 조건에서 연구되고 있다. 비록 이러한 약물들은 아직 임상적 개발에서는 초기 단계이지만 루푸스 신장염에서의 치료제로 이용될 가능성을 가지고 있다[31].

4. 항-사이토카인(cytokine) 치료제

정상적으로 우리 몸에는 염증을 유발하는 염증성 사이토카인과 염증을 억제하는 항염증성 사이토카인의 양이 균형을 이루고 있는데 루푸스 환자에서는 염증성 사이토카인의 비율이 증가하기 때문에 사이토카인 조절은 루푸스에서 유용한 치료제로 생각된다. 특히 루푸스에서는 IL-4, IL-6, IL-10과 같은 Th2 세포에서 생성되는 사이토카인이 증가되어 있다. 그러나 IL-10 생성 세포수는 루푸스 환자의 건강한 배우자는 물론 1차 친족에서도 증가되기 때문에 IL-10의 역할은 불분명하다[32]. 또한 루푸스 혈청의 항-dsDNA 항체로부터 정제된 면역복합체는 건강한 단세포에서 IL-10 생산을 유도한다[33]. 그럼에도 불구하고 IL-10은 루푸스 환자에서 성공적으로 시도된 최초의 사이토카인이다. IL-10에 대한 인간 항체 또는 인간화된 항체가 없는 상태에서 쥐의 항 IL-10 단클론 항체를 6명의 환자에게 21일간 매일 투여했다. 비록 이 환자들 모두에서 쥐의 단클론 항체에 대한 항체가 나타나기는 했지만, 이 요법의 내성은 우수했으며 증상 개선이 빠르게 나타났고 치료 중단 후 6개월까지 안정된 상태가 유지되었다[34].

또한 주로 대식세포 및 T세포에서 분비되는 IL-6은 루푸스 환자의 혈청에서 증가하며 특히 사구체신염이 있는 환자에서 증가하는 것으로 나타났다. 토실리주맙(Tocilizumab)은 인간

IL-6 수용체에 대한 단클론 항체이다. 류마티스관절염 환자에서는 치료 효과가 기존의 TNF 억제제와 유사하게 나타나며 소규모의 루푸스 환자를 대상으로 한 1상 임상시험이 수행되었다[35].

IL-1은 잘 알려진 염증성 사이토카인으로 TNF에 의해 그리고 dsDNA를 표적으로 하는 자가항체에 의해 증가할 수 있다. IL-1 α 와 IL-1 β 는 루푸스 사구체신염 환자의 신생검에서 관찰되었다[36]. 재조합 non-glycosylated 합성 형태의 인간 IL-1 수용체 길항제(anakinra)는 수용체와 결합에서 IL-1과 경쟁한다. Anakinra 요법은 최초의 공개 실험에서 입증되었듯이 안전하며 루푸스 관절염을 개선시키는 것으로 보인다[37]. 현재 수용체와의 결합을 IL-1과 경쟁하는 또 다른 인간 단클론 항체인 AMG 108가 개발중이다.

TNF- α 는 루푸스를 포함한 면역-매개 질환의 발병기전에서 중요한 역할을 하며 그 분비는 항-dsDNA 항체와 면역 복합체에 의해 유도될 수 있다. TNF- α 농도는 루푸스 환자의 혈청에서 증가하며 질병의 활성도와 관련이 있었다. 더욱이 TNF- α 는 루푸스 사구체신염 환자의 염증발생 신장에서 발견되었으며 그 양은 질병 활성도의 조직학적 형태와 상관관계를 가진다. 현재 임상에서 이용되는 TNF 억제제는 항TNF- α 항체인 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 씨톨리주맙(infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol)들과 TNF- α 의 "decoy receptor" 역할을 하는 융합 단백질 에타너셉트(etanercept)가 있다[38]. TNF 억제제는 일반적으로 우수한 내성을 가지고 있지만 기회감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 그러나 우려했던 림프종 및 고형암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다[39]. TNF 억제제의 지속적인 사용시 점차 효능이 감소되는 경우가 있는데 이는 약제에 대한 중화항체의 생성으로 인한다. 키메라 인간/쥐 단클론항체인 인플릭시맙으로 치료된 환자에서 주로 중화항체의 생성이 발견되는데 완전한 인간 염기서열을 갖고 있는 아달리무맙으로 치료된 환자에서도 빈도는 낮지만 중화 항체의 발생이 보고되었다[40]. 그러므로 메소트렉세이트(methotrexate)와 같은 면역억제 약물의 투여는 중화항체의 발생을 예방한다고 입증되었다. 단일요법 또는 항류마티스제제(DMARDs)와의 조합으로 이루어진 무작위 임상 시험 연구들은 만성 염증성 또는 면역-매개 질환에서 항-TNF- α 약물의 효능을 보여주었다[41]. 루푸스 환자를 대상으로 한 인플릭시맙의 공개 임상시험에서 아자치오프린(azathioprine) 또는 메소트렉세이트와 저용량의 코르티코스

테로이드 치료에 대해 무반응을 보인 루푸스 신장염 또는 관절염을 지닌 루푸스 환자에 대한 인플릭시맙 치료는 모든 환자에서 염증성 질환의 급속한 개선을 보였으며 단백뇨증이 수 주 이내에 50% 미만으로 감소 되어 최소 1년간 유지시켜 주었다. 중요한 점은 혈청 보체의 감소 또는 다른 루푸스의 악화로 이어지지 않는다는 점이다[42]. 최근에는 염증성 관절염 치료를 위한 TNF 억제제 사용 이후 중증의 루푸스가 발생한 증례들이 보고되었다[43]. 그러므로 TNF 억제제를 루푸스 치료에 사용하는 것은 신중하게 결정하여야 한다[44].

또한 IL-18은 IL-1과 밀접하게 관련된 염증성 사이토카인이며 여러 연구들은 루푸스 혈청에서 IL-18의 증가를 확인했다[45]. IL-18은 위의 루푸스 신장염에서 과도하게 발현되는 것으로 확인된 반면 인간 루푸스 사구체 신염에서의 연구는 아직 없다. IL-15 또한 루푸스 환자의 혈청에서 증가하는 것으로 나타났다으며 루푸스의 면역 이상과 관련되는 것으로 보인다. 현재까지 IL-18과 IL-15 차단제는 루푸스 환자에서 아직 보고되지 않았지만 현재 다른 류마티스 질병을 대상으로 연구되고 있다.

마지막으로, 류마티스관절염에서는 TNF가 가장 중요한 사이토카인으로 생각되는 것과 대비하여 루푸스에서는 IFN- α 가 가장 높게 발현되어 가장 중요하게 생각되는 사이토카인이다. 인터페론 α 는 루푸스 혈청에서 증가되어 있고 다른 질병 치료(만성C형 간염)를 위해 IFN- α 를 사용시 환자들에서 루푸스와 같은 증상이 발생하는 것을 보아 루푸스의 발병기전에서 중요한 역할을 할 것으로 유추된다[46]. 따라서 IFN- α 를 억제할 약제가 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 현재 항-IFN- α 항체인 롬탈리주맙(romalizumab)이 초기 임상시험 중이다.

5. 조합 치료

여러 생물학적 약물의 조합은 각각의 효능 메커니즘을 조합함으로써 잠재적으로 더욱 우수한 효능을 제공할 수도 있다. 현재까지 루푸스 동물모델에서 약물의 치료 효과는 사용된 동물에 따라 결과가 다르나 어느 한가지 약제로 질환 진행을 완전히 억제하는 것은 어려운 것으로 보고되었다. 따라서 복합요법을 사용해야 하나 아바타셉트와 TNF 억제제의 복합 사용에서 관찰되었듯이 단일요법보다 더 많은 효과를 보이지 않

을 뿐만 아니라 중양 발생을 포함해서 중증의 부작용 발생률을 증가시켜 부가효과가 없는 것으로 보고되었다 [21].

그러므로 배중심 B세포, 수명이 긴 기억 세포, 형질 세포가 어떻게 생성되는지에 대한 우리의 이해를 바탕으로 복합요법의 전략을 세워야 한다. 예를 들어 항-CD40리간드 항체 또는 CTLA-4 Ig를 이용한 공통-자극 억제제는 리툽시맙과 함께 상승 효과를 나타낼 수도 있다[9].

결론

루푸스는 류마티스 질환 중에서 가장 임상 증상이 다양하며 사망률이 높아 적극적인 치료가 필요하다. 루푸스 치료의 1차 목표는 자가면역성과 염증을 감소시켜 대상 장기의 손상을 줄이는 것이다. 1950년경 개발된 코르티코스테로이드의 사용으로 루푸스의 치료에 서막이 열렸으며, 싸이클로포스파마이드의 사용은 루푸스 치료에 있어 획기적인 변화를 가지고 왔다. 이후 효과적인 질병 활성도 조절 및 신장 투석에 기인하여 루푸스 환자의 10년 생존율은 약 90-95%까지 보고되었다. 그러나 신장투석으로 인한 삶의 질 저하와 코르티코스테로이드나 싸이클로포스파마이드 같은 약제의 부작용 등 치료에 많은 문제점을 안고 있다. 따라서 완치는 어렵다 하더라도 부작용이 적은 새로운 약제의 개발이 필요하며, 그에 앞서 약제의 개발을 위해서는 표적이 있어야 하므로 보다 근원적인 질환의 원인을 알아내는 기초 연구가 시급하다. 한편 현재 치료 반응을 추적할 수 있는 특이 바이오마커가 없으므로 이의 개발도 중요하다. 더 나아가 유전자 연구를 통한 개개인의 차이에 따른 맞춤치료를 할 수 있는 시대도 가능할 것으로 기대된다.

현재 많은 연구가들이 다양한 시각에서 루푸스의 발병기전을 밝혀내고자 노력하고 있으므로 멀지 않은 미래에 그 실체가 드러나 정확한 진단법과 보다 근원적인 치료제가 개발될 것으로 기대한다.

References

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
2. Hostmann A, Jacobi AM, Mei H, Hiepe F, Dorner T.

- Peripheral B cell abnormalities and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:1064-9.
3. Perosa F, Favoino E, Caragnano MA, Prete M, Dammacco F. CD20: A target antigen for immunotherapy of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2005;4:526-31.
 4. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56:1263-72.
 5. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, Cardiel MH, Zurita L, Soroka NF, et al. The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2010;10:108-11.
 6. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, 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 and Rheumatism* 2010;62:222-33.
 7. Sanz I, Lee FEH. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nature Reviews Rheumatology* 2010;6:326-37.
 8. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology* 2011;50:1401-8.
 9. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology* 2005;19:859-78.
 10. Rituxan warning. *FDA Consum* 2007;41:3.
 11. Sato S, Miller AS, Inaoki M, Bock CB, Jansen PJ, Tang MLK, et al. CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: Altered signaling in CD22-deficient mice. *Immunity* 1996;5:551-62.
 12. Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Dorner T. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis* 2008;67:450-7.
 13. Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus - Longitudinal observations. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48:3475-86.
 14. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
 15. Cockerill KA, Iverson GM, Jones DS, Linnik MD. Therapeutic potential of toleragens in the management of antiphospholipid syndrome. *Biodrugs* 2004;18:297-305.
 16. Grammer AC, Lipsky PE. CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:1417-29.
 17. Wang XB, Huang WQ, Schiffer LE, Mihara M, Akkerman A, Hiromatsu K, et al. Effects of anti-CD154 treatment on B cells in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48:495-506.
 18. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48:719-27.
 19. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of Murine Lupus with Ctl4Ig. *Science* 1994;265:1225-7.
 20. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001;166:2913-6.
 21. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*

- 2006;54:2807-16.
22. Usmani N, Goodfield M. Efalizumab in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Archives of Dermatology* 2007;143:873-7.
23. Mount GR, Gilliland WR. Emerging biological therapies in systemic lupus erythematosus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008;83:167-71.
24. Horkko S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss LK, Zvaifler NJ, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids - Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *Journal of Clinical Investigation* 1996;98:815-25.
25. Burlingame RW, Rubin RL, Balderas RS, Theofilopoulos AN. Genesis and Evolution of Antichromatin Autoantibodies in Murine Lupus Implicates T-Dependent Immunization with Self Antigen. *Journal of Clinical Investigation* 1993;91:1687-96.
26. Mevorach D, Zhou JL, Song X, Elkon KB. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998;188:387-92.
27. Korb LC, Ahearn JM. C1q binds directly and specifically to surface blobs of apoptotic human keratinocytes - Complement deficiency and systemic tapes erythematosus revisited. *Journal of Immunology* 1997;158:4525-8.
28. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine* 2000;192:1353-63.
29. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56-9.
30. Bickerstaff MCM, Botto M, Hutchinson WL, Herbert J, Tennent GA, Bybee A, et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nature Medicine* 1999;5:694-7.
31. Bao L, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: The good, the bad, and the unknown. *Seminars in Nephrology* 2007;27:69-80.
32. Grondal G, Kristjansdottir H, Gunnlaugsdottir B, Arnason A, Lundberg I, Klareskog L, et al. Increased number of interleukin-10-producing cells in systemic lupus erythematosus patients and their first-degree relatives and spouses in Icelandic multicase families. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:1649-54.
33. Ronnelid J, Tejde A, Mathsson L, Nilsson-Ekdahl K, Nilsson B. Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an Fc gamma RII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Ann Rheum Dis* 2003;62:37-42.
34. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:1790-800.
35. Illei GG, Shirota Y, Yarbboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus Data on Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells From an Open-Label Phase I Dosage-Escalation Study. *Arthritis and Rheumatism* 2010;62:542-52.
36. Takemura T, Yoshioka K, Murakami K, Akano N, Okada M, Aya N, et al. Cellular-Localization of Inflammatory Cytokines in Human Glomerulonephritis. *Virchows Archiv-An International Journal of Pathology* 1994;424:459-64.
37. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:630-3.
38. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117:244-79.
39. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: Safety aspects of taking the risk. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:563-8.

40. Bender NK, Heilig CE, Droll B, Wohlgemuth J, Armbruster FP, Heilig B. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatology International* 2007;27:269-74.
41. Valesini G, Lannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmunity Reviews* 2007;7:35-41.
42. Aringer M, Graninger WB, Steiner GN, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus - An open-label study. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:3161-9.
43. Soforo E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010;37:204-5.
44. Aringer M, Smolen JS. Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-Promising or crazy? *Autoimmunity Reviews* 2012;11:321-5.
45. Pittoni V, Bombardieri M, Spinelli FR, Scrivo R, Alessandri C, Conti F, et al. Anti-tumour necrosis factor (TNF) alpha treatment of rheumatoid arthritis (infliximab) selectively down regulates the production of interleukin (IL) 18 but not of IL12 and IL13. *Ann Rheum Dis* 2002;61:723-5.
46. Crispin JC, Liossis SNC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010;16:47-57.