

Nuevas dianas terapéuticas

Jaime Calvo Alén

Sección de Reumatología. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

El éxito obtenido con las terapias biológicas en la artritis reumatoide y en otras artropatías inflamatorias ha propiciado su desarrollo en otras enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) y, en menor grado, el síndrome de Sjögren (SS) y la esclerosis sistémica progresiva (ESP). La presente revisión resume las terapias biológicas que están en una fase de desarrollo relativamente avanzada de cara a su aplicación clínica en este tipo de patologías en un futuro cercano. En este sentido, es en el LES donde más estudios se están realizando con agentes como abetimus sódico (LJP 394), un análogo sintético del ADN; edratide (TV4710), un péptido del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos anti-ADN bicatenario, o anticuerpos monoclonales con diversos efectos: depleción de linfocitos B (rituximab [anti-CD20] y epratuzumab [anti-CD22]), inhibición de factores de proliferación linfocitaria (belimumab [anti-BAFF]) o inhibición de la coestimulación (BG9588 [anti-CD40L] y abatacept [CTLA-4Ig]). En el SS el agente más prometedor es el rituximab, aunque también hay estudios con el efalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula LFA-1 (CD-11). Finalmente, en la ESS están en desarrollo anticuerpos monoclonales contra el TGF β , citocina implicada en el reacción fibrótica que se produce en esta patología, así como un estudio sobre la utilización del abatacept. No obstante, en esta enfermedad los mayores avances terapéuticos se están viendo con agentes, como los inhibidores de la endotelina o de la tirosinasa, que no entran dentro del grupo de las terapias biológicas.

Palabras clave: Terapias biológicas. Conectivopatías. Lupus eritematoso sistémico.

New Therapeutic Targets

The success obtained with biologic therapies in rheumatoid arthritis and other inflammatory

arthropathies has led to its use in other rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) and, to a lesser degree, in Sjögren's syndrome (SS) and progressive systemic sclerosis (PSS). This review summarizes the biologic therapies that are still in a development phase, albeit a relatively advanced one, with the aim of applying them clinically in the near future. In this sense, SLE is the disease for which most trials are being carried out, including treatment with agents such as sodic abetimus (LJP 394) a synthetic analog of DNA, edratide (TV4710) a peptide from the antigen-binding site of anti-double stranded DNA, or monoclonal antibodies with different effects: B cell depletion (rituximab [anti-CD20+] and epratuzumab [anti-CD22]), lymphocyte proliferation inhibitors (belimumab [anti-BAFF]) or inhibition of co-stimulation (BG9588 [anti-CD40L] and abatacept [CTLA-4Ig]). In SS the agent that shows the most promise is rituximab though there are some studies with efalizumab, a monoclonal antibody directed against the LFA-1 (CD-11) molecule. Finally, in PSS there is development of monoclonal antibodies against TGF β a cytokine implicated in the fibrotic reaction that is the result of this disease, as well as one trial that is employing abatacept. However, in this disease the most important advances are being seen with the use of agents such as endothelin inhibitors or tyrosin-kinases, which are not considered biologic therapies.

Key words: Biologic therapies. Connectivopathy. Systemic lupus erythematosus.

Introducción

La progresiva mejora en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de las diversas enfermedades autoinmunitarias, unido al espectacular éxito obtenido con las terapias biológicas en la artritis reumatoide y en otras artropatías inflamatorias, ha propiciado un interés cada vez mayor por identificar nuevas moléculas como posibles dianas terapéuticas para este tipo de terapias en todo el espectro de las enfermedades autoinmunitarias, buscando siempre mayor eficacia y menor toxicidad.

Ciñéndonos al campo reumatológico y dejando al margen la artritis reumatoide y demás artropatías inflamatorias, el lupus eritematoso sistémico (LES), en menor

Correspondencia: Dr. J. Calvo Alén.
Sección de Reumatología. Hospital de Sierra Llana.
B.º Gauzo, s/n. 39300. Torrelavega. Cantabria. España.
Correo electrónico: jcalvo@hsl.scsalud.es

grado el síndrome de Sjögren (SS) y la esclerosis sistémica progresiva (ESP) son las enfermedades autoinmunitarias que han sido objeto de una mayor atención de este tipo de estudios. En otras afecciones sistémicas como las miopatías inflamatorias o las vasculitis, el desarrollo de terapias biológicas específicas todavía es escaso y las experiencias en este ámbito se basan fundamentalmente en el uso esporádico de algunos de los tratamientos biológicos ensayados con éxito en otras enfermedades reumáticas inflamatorias y sistémicas, como los tratamientos anti-TNF. Por este motivo en la presente revisión nos centraremos en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para futuras terapias biológicas en las tres enfermedades citadas previamente: LES, SS y ESP. El número de moléculas que actualmente se están testando como posibles dianas terapéuticas en estas enfermedades y especialmente en el LES ha crecido de forma exponencial en los últimos tiempos. Por ello en la presente revisión, a fin de no dispersarla en exceso y dar una visión más clara de los tratamientos que con cierta probabilidad podrán ser utilizados en un futuro cercano, se centrará fundamentalmente en los tratamientos en que se haya realizado o se estén realizando ensayos

de fase II o III, dejando al margen las posibles terapias en fases más precoces de su desarrollo.

Lupus eritematoso sistémico

En la tabla 1 se muestra un listado de las diversas terapias biológicas que están siendo objeto de atención en el LES y la etapa de desarrollo en que se encuentran. De entre ellas, las que presentan datos de ensayos de fase II y/o III y, por tanto, con mayores posibilidades de poder ser utilizadas en la práctica clínica en un próximo futuro son: abetimus sódico (LJP 394), edratide (TV4710), rituximab (anti-CD20), epratuzumab (anti-CD22) y belimumab (anti-BAFF), BG9588 (anti-CD40L) y abatacept (CTLA-4Ig).

Abetimus sódico (LJP 394)

Este agente es una molécula de diseño integrada por cuatro oligonucleótidos de ADN unidos a una plataforma inerte de polietilenglicol. Tiene un doble me-

TABLA 1. Terapias biológicas en desarrollo para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

| Terapia biológica | Mecanismo de acción | Etapas de desarrollo |
|--------------------------------------|--|------------------------|
| Abetimus sódico (LJP 394) | Produce anergia y apoptosis en LB productoras de Ac. anti-ADNn | Fase III |
| Edratide (TV4710) | Tolerización de LB productoras de ac. anti-ADNn | Fase II |
| MRA (Ac-m. anti-IL-6R) | Bloqueo de la acción de la IL-6 | Fase I |
| R406 (inhibidor de syk) | Bloqueo de la señalización intracelular | Fase I |
| Inhibidor de btk | Bloqueo de la señalización intracelular | Modelos murinos |
| RG2077 (CTLA-4IgG4m) | Bloqueo de la coestimulación | Fase I |
| Abatacept (CTLA-4Ig) | Bloqueo de la coestimulación | Fase II |
| MEDI545 (Ac-m. anti-INF α) | Bloqueo del INF α | Fase I |
| BG9588 (Ac-m. anti-CD40L) | Bloqueo de la coestimulación | Fase II |
| Anti-CD137 | Bloqueo de la coestimulación | Modelos murinos |
| Rituximab (Ac-m. anti-CD20) | Depleción de LB | Fase II/III |
| Epratuzumab (Ac-m. anti-CD22) | Depleción de LB | Fase II |
| Belimumab (Ac-m. anti-BAFF) | Disminución de la supervivencia y estimulación de LB | Fase II |
| Atacicept (TACI-Ig) | Disminución de la supervivencia y estimulación de LB | Modelos murinos |
| Visilizumab (Ac-m. anti-OKT3) | Depleción de LT | Modelos murinos |
| Efalizumab (Ac-m. anti-LFA-1) | Interacción de la migración celular | Modelos murinos |
| Eculizumab (Ac-m. anti-C5b) | Interacción de la migración celular | Ensayos no controlados |
| FTY720 (agonista del receptor E-1-P) | Interacción de la migración celular | Modelos murinos |
| Antagonista CCR1 | Interacción de la migración celular | Modelos murinos |
| Infliximab (Ac-m, anti-TNF) | Bloqueo de la acción del TNF | Ensayos no controlados |

LB: linfocito B; Ac: anticuerpo; Ac-m: anticuerpo monoclonal; MRA: monoclonal anti-IL-6 receptor antibody; IL: interleucina; INF: interferón; TACI-Ig: proteína de fusión *transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor*-inmunoglobulina; LT: Linfocito T; E-1-P: esfingosina-1-fosfato; TNF: *tumor necrosis factor*.

canismo de acción. Fundamentalmente produce uniones entrecruzadas entre las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B (LB) reactivos frente al ADN. Esto provoca una activación de éstos independiente de células T que induce tolerancia a este antígeno. Por otro lado, estos tetrámeros parece que pueden unirse a los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (ADN nativo o ADNn) produciendo inmunocomplejos solubles de pequeño tamaño que no activan el complemento. El tratamiento con LJP 394 ha mostrado ser capaz de reducir los anticuerpos anti-ADNn¹ y en un ensayo en fase II/III previno la reactivación de nefritis, pero únicamente en los pacientes que presentaban anticuerpos anti-ADNn de alta afinidad al LJP 394 (medido *in vitro*)². Más estudios son necesarios no obstante para confirmar estos hallazgos y para saber si subclasificar a los pacientes según el grado de afinidad de los anticuerpos anti-ADNn puede tener un interés clínico.

Edratide (TV4710)

Tanto en modelos murinos como en los pacientes lúpicos es frecuente la utilización del idiotipo 16/6 en los anticuerpos anti-ADNn. Edratide es un péptido derivado de la región de unión al antígeno de los anticuerpos anti-ADNn con este idiotipo. La inmunización con este péptido induce un efecto inhibitorio de la producción de estos autoanticuerpos. Estudios *in vitro* han mostrado que el edratide inhibe la proliferación celular y la producción de el interleucina (IL) 2 de linfocitos de sangre periférica de pacientes con LES y se ha mostrado efectivo en el control de manifestaciones clínicas de la enfermedad en modelos murinos. Ya se ha completado un estudio en fase I en humanos y está en desarrollo otro en fase II³.

Rituximab y otros agentes anti-CD20

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor de superficie CD20 específico de los LB. Este receptor se encuentra en la mayoría de los LB desde su estado de pre-B en la médula ósea hasta su fase de LB maduros, desapareciendo en las células plasmáticas. El rituximab provoca una depleción de LB mediante tres mecanismos: fijación del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos e inducción de apoptosis. Este agente se viene utilizando desde hace más de 10 años en el tratamiento de los linfomas, por lo que previamente a su utilización en enfermedades autoinmunitarias ya se conocía que tenía un adecuado perfil de seguridad⁴. En los últimos años se ha expandido su utilización a diversos tipos de enfermedades autoinmunitarias, y se han completado ya en artritis reu-

matoide algunos ensayos en fase III donde ha mostrado una notable eficacia⁵. En el LES, estudios en fase I/II⁶ y ensayos no controlados han mostrado que este agente es eficaz y seguro. Esos estudios han mostrado que el rituximab puede ser eficaz en diversos tipos de manifestaciones lúpicas resistentes a tratamientos inmunosupresores como la nefritis lúpica⁷⁻¹⁰, con una tasa global de remisión de la enfermedad en torno al 80% de los casos¹¹. Aunque la recaída, generalmente precedida de una recuperación de las cifras de LB, es relativamente frecuente, suele responder al retratamiento con este agente. Actualmente está en desarrollo un ensayo en fase III que puede posicionar definitivamente al rituximab como una opción terapéutica en el arsenal terapéutico del LES.

Actualmente están en diversas fases de desarrollo tres anticuerpos monoclonales anti-CD20 con el objetivo de mejorar el rendimiento del rituximab. Por un lado están el ocrelizumab, una versión humanizada del rituximab, y el HuMax-CD20 (ofatumumab), un anticuerpo monoclonal totalmente humano. En ambos casos se espera lograr una mayor afinidad que permita una reducción de la dosis a utilizar, así como una menor inmunogenicidad. Por último, se está trabajando en un anticuerpo humanizado con la fracción Fc glucosilada mediante técnicas de ingeniería molecular, lo que parece favorecer la depleción de LB mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos y la apoptosis, lo que puede otorgarle un mejor perfil de seguridad.

Epratuzumab

El epratuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la molécula CD22 que se localiza en la superficie de los LB. No se sabe con seguridad qué funciones tiene esta molécula, pero parece que puede actuar como un regulador de la activación de los LB. Su utilización como diana terapéutica podría producir, además de depleción celular, señales de inhibición de la activación. Al igual que el rituximab, inicialmente se utilizó en el tratamiento de linfomas no hodgkinianos. En el LES, un pequeño estudio piloto en fase II ha demostrado su eficacia¹² y actualmente está en desarrollo un ensayo en fase III.

Belimumab

El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el BAFF (*B-cell activating factor*). Esta citocina, también conocida como Blys (*B-lymphocyte stimulator*), es un miembro de la superfamilia del TNF que promueve la supervivencia y la maduración de los linfocitos B. Se une a tres tipos de receptores localizados en los LB: TACI (*transmembrane activator, calcium*

modulator, and cyclophilin ligand inducer), BCMA (*B-cell maturation antigen*) y BAFF-R (*BAFF receptor*, también conocido como BR3). Valores elevados de BAFF se han visto en diversas enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide y LES, y parece que los LB autorreactivos serían especialmente sensibles a esta alteración, ya que parecen tener una dependencia mayor del BAFF para su supervivencia¹³. Una citocina relacionada con el BAFF, denominada APRIL (*a proliferation inducing ligand*), también se une a dos de estos receptores (BCMA y TACI), pero no al BR3. Tiene efectos tanto aditivos como opuestos al BAFF, pero no parece que tenga un especial papel en la inducción de autoinmunidad¹⁴. Las características del BAFF lo hacen una posible diana terapéutica de grandes posibilidades, especialmente en enfermedades autoinmunitarias dependientes de células B, como el LES, aunque los resultados obtenidos en los estudios iniciales no parecían mostrar eficacia³. No obstante, datos preliminares recientemente presentados de un estudio en fase II han sido más prometedores¹⁵. Otra opción para el bloqueo del BAFF utilizando una molécula de fusión con el receptor soluble TACI unido a una inmunoglobulina (TACI-Ig) está actualmente en desarrollo.

Bloqueo de la coestimulación: BG9588 (anti-CD40L) y abatacept (CTLA-4lg)

Además de la señal recibida por la interacción entre el antígeno y el receptor linfocitario correspondiente, los linfocitos precisan, para su completa activación, una segunda señal denominada coestimulación, que se produce por la interacción entre diversos complejos moleculares situados en las membranas celulares de los LB y LT y de las células presentadoras de antígenos (CPA). De no producirse esta coestimulación, la activación linfocitaria se verá inhibida. Este hecho puede ser aprovechado utilizando diversas moléculas que bloqueen la coestimulación linfocitaria.

Uno de los sistemas de coestimulación más importante es el que forman las moléculas CD40, expresado en LB y CPA, y CD40L (*CD40 ligand*) expresada en la membrana de los LT. La utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD40L bloquea la coestimulación al impedir su interacción con su ligando natural (CD40). Un primer estudio utilizando un anticuerpo humanizado anti-CD40L denominado IDEC-131 no mostró eficacia¹⁶. Sin embargo, posteriormente un estudio abierto en fase II utilizando otro anticuerpo monoclonal denominado BG9588 mostró eficacia clínica, aunque el estudio tuvo que suspenderse precozmente por las complicaciones tromboembólicas observadas¹⁷. Futuros estudios en esta línea serán necesarios para aclarar su eficacia real y mejorar el perfil de seguridad.

El abatacept es una proteína de fusión en que la molécula CTLA-4 se une a una inmunoglobulina (CTLA-4lg). La molécula CTLA-4 se expresa en los LT activados como un mecanismo de autorregulación, ya que bloquea el sistema de coestimulación que se establece entre la molécula CD28 que expresan los LT y sus ligandos de las CPA (B7-1 y B7-2 o CD80 y CD86). La activación del LT induce un aumento de la expresión de CTLA-4 que tiene una mayor afinidad por los receptores B7-1 y 2 y bloquea la coestimulación producida a través del CD28. La utilización del abatacept permite un boqueo artificial de la activación de los LT mediante este mecanismo. El abatacept ha mostrado su eficacia en la artritis reumatoide, donde ya tiene aprobada su indicación en algunos países. En el LES existen datos positivos en modelos animales y actualmente están en curso estudios en fase II de los que todavía no tenemos resultados definitivos³.

Síndrome de Sjögren

En el síndrome de Sjögren (SS), el número de agentes biológicos que se han probado ha sido mucho menor que en el LES y generalmente enfocados más al tratamiento de determinadas manifestaciones clínicas que al de la enfermedad de forma global. Los ensayos realizados con terapias anti-TNF no han mostrado resultados positivos¹⁸. En la actualidad es sin duda el rituximab el fármaco biológico más prometedor en el tratamiento del SS. Diversos ensayos abiertos han mostrado que este agente es moderadamente eficaz en el tratamiento del síndrome seco, que mejora los índices de calidad de vida de estos enfermos y que también es eficaz en determinadas complicaciones potencialmente graves como la crioglobulinemia, la vasculitis y otras¹⁹. Un reciente estudio indica que las cifras basales de BAFF influyen en el efecto del rituximab, y hay una correlación inversa entre concentración de BAFF y tiempo de recuperación de los LB, que a su vez se asocia a un rebrote de la enfermedad²⁰. De confirmarse estos resultados, indicarían que una terapia combinada secuencial anti-BAFF con rituximab podría tener mejores efectos.

Finalmente, en la actualidad está en desarrollo un estudio en fase II del tratamiento del SS con efalizumab. Este anticuerpo humanizado se dirige contra la subunidad α de la molécula LFA-1 (CD-11) que se expresa fundamentalmente en los leucocitos. A través del LFA-1, los leucocitos interactúan con la integrina ICAM-1 de las células endoteliales y promueve la adhesión y difusión leucocitaria. El LFA-1 también interviene a través de la interacción con su ligando correspondiente en la activación de los LT y en otras funciones inmunológicas. En la actualidad la utilización de este agente está aprobado en la psoriasis y todavía se carece de resultados definitivos en el SS²¹.

Esclerosis sistémica progresiva

El avance terapéutico más sobresaliente en los últimos años en el campo de la esclerodermia no ha sido un agente biológico, sino el desarrollo de antagonistas farmacológicos del receptor de la endotelina 1, tanto con efecto dual en los receptores a y b (bosentán) como específicos del receptor a (sinaxsentán). Centrándonos en el campo de las terapias biológicas, hace algunos años se hicieron estudios sobre las posibilidades terapéuticas del interferón (IFN) gamma y el IFN alfa en la ESP, sin que los resultados fueran convincentes^{22,23}. En la actualidad son el PDGF (*platelet-derived growth factor*) y el TGFβ (*transforming growth factor beta*) las dos moléculas que están siendo objeto de especial atención como potenciales dianas terapéuticas para posibles terapias biológicas, dado el papel central que parecen desempeñar en el desarrollo de la fibrosis característica de los síndrome esclerodérmicos. Por ahora no se dispone de agentes específicos que bloqueen el PDGF, y por lo que respecta al TGFβ hay resultados preliminares de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TGFβ (CAT 192) que muestran una buena tolerancia pero sin clara efectividad, y otro anticuerpo anti-TGF, denominado 1D11, está en desarrollo²⁴. No obstante, los resultados más prometedores con respecto al bloqueo de estas citocinas se han obtenido con un fármaco no biológico denominado mesilato de imatinib. Este fármaco es un inhibidor de la tirosinasa y se viene utilizando con bastante éxito en oncohematología para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y diversos síndromes hipereosinofílicos, ya que es capaz de inhibir específicamente la acción de determinadas proteínas cuya acción origina el desarrollo de estos síndromes mieloproliferativos. Además, se ha visto que la inhibición de la tirosinasa es capaz de bloquear la señalización intracelular del PDGF y el TGFβ, lo que la hace un buen candidato para inhibir el proceso fibrótico. Recientemente un estudio ha comprobado estos efectos en un modelo experimental de fibrosis por bleomicina²⁵, aunque todavía es temprano para predecir el potencial terapéutico que tendrá este fármaco en esta afección. Finalmente reseñar que en la actualidad está en desarrollo un estudio en fase II sobre el uso del abatacept en el tratamiento de la esclerodermia. Este estudio se está llevando a cabo en la Stanford University (California, Estados Unidos) y se basa en la implicación de la activación de las CT en las fases tempranas de la enfermedad.

Bibliografía

1. Furie RA, Cash JM, Cronin ME, Katz RS, Weisman MH, Aranow C, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J Rheumatol.* 2001;28:257-65.
2. Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, McKay JD, Cardiel MH, Strand V, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:442-54.
3. Wiesendanger M, Stanevsky A, Kovsky S, Diamond B. Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:227-35.
4. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. New therapies for systemic lupus erythematosus: cellular targets. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32:201-15, xi.
5. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-400.
6. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2580-9.
7. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1542-5.
8. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Long term follow up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1259-62.
9. Gillis JZ, Dall'Era M, Gross A, Yazdany J, Davis J. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series. *Arthritis Rheum.* 2007;57:538-42.
10. 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 Rheum.* 2007;56:1263-72.
11. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:550-7.
12. Kaufman J, Wegener WA, Horak ID, Qidwai U, Ding C, Goldenberg DM, et al. Initial clinical study of immunotherapy in SLE using epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody). *Arthritis Rheum.* 2004;50:S447.
13. Kalled SL. The role of BAFF in immune function and implications for autoimmunity. *Immunol Rev.* 2005;204:43-54.
14. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:859-78.
15. Furie RA, Wallace D, Lisse J, Stohl W, Merrill J, Petri M, et al. Novel combined response endpoint shows that Belimumab (fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator [BLyS]) improves or stabilizes SLE disease activity in phase II trial. *Lupus.* 2007;16 Suppl:43-4.
16. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3251-8.
17. 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 Rheum.* 2003;48:719-27.
18. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
19. Looney RJ. Will targeting B cells be the answer for Sjogren's syndrome? *Arthritis Rheum.* 2007;56:1371-7.
20. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, Bendaoud B, Le Berre R, Bordron A, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1464-77.
21. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1389-96.
22. Denton CP, Black CM. Novel therapeutic strategies in scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 1999;1:22-7.
23. Furst DE. Rational therapy in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:540-4.
24. Wollheim FA. Treatment of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: light at the end of the tunnel? *Arthritis Rheum.* 2007;56:9-12.
25. Distler JH, Jungel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:311-22.