

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

М. В. Мельников^{1,2,3} ✉, В. С. Роговский^{1,2}, А. В. Лопатина^{1,2}, А. А. Свиридова^{1,2}, А. И. Волков¹, А. Н. Бойко^{1,2}¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия³ Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с аутоиммунным механизмом развития. Долгое время РС рассматривали как заболевание, опосредованное преимущественно Т-клетками. Однако исследования последних лет указывают на критическое патогенетическое значение В-лимфоцитов при РС. При РС В-клетки способны оказывать как про-, так и противовоспалительное действие. В статье рассмотрены основные механизмы участия В-клеток в патогенезе РС. Обсуждены диагностическая значимость оценки характеристик гуморального звена иммунной системы при демиелинизирующих заболеваниях, а также современные возможности модуляции функций В-клеток.

Ключевые слова: В-клетки, нейродегенерация, нейровоспаление, рассеянный склероз.

Вклад авторов: М. В. Мельников — написание и редактирование рукописи; В. С. Роговский, А. В. Лопатина, А. И. Волков — написание рукописи; А. А. Свиридова — написание и форматирование рукописи; А. Н. Бойко — концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Валерьевич Мельников
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; medikms@yandex.ru

Статья получена: 17.07.2021 **Статья принята к печати:** 06.08.2021 **Опубликована онлайн:** 16.08.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.020

MECHANISMS OF B LYMPHOCYTE INVOLVEMENT IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Melnikov MV^{1,2,3} ✉, Rogovskii VS^{1,2}, Lopatina AV^{1,2}, Sviridova AA^{1,2}, Volkov AI¹, Boyko AN^{1,2}¹ Federal Center for Brain and Neurotechnology of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system involving autoimmune mechanisms. MS has been treated as a disorder mediated mainly by T cells for a long time. However, recent findings demonstrate that B lymphocytes are of crucial pathogenetic significance in MS. In patients with MS, B cells can possess both pro-inflammatory and anti-inflammatory effects. The paper reports the main mechanisms of B lymphocyte involvement in the pathogenesis of MS. Diagnostic value of assessing humoral immune parameters in individuals with demyelinating diseases and modern possibility of B cell function modulation are discussed.

Keywords: B cells, neurodegeneration, neuroinflammation, multiple sclerosis

Author contribution: Melnikov MV — manuscript writing and editing; Rogovskii VS, Lopatina AV, Volkov AI — manuscript writing; Sviridova AA — manuscript writing and formatting; Boyko AN — study concept and design, manuscript editing

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail V. Melnikov
Ostrovitianova, 1, Moscow, 117997; medikms@yandex.ru

Received: 17.07.2021 **Accepted:** 06.08.2021 **Published online:** 16.08.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.020

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с аутоиммунным механизмом развития. РС является одной из наиболее сложных и социально значимых проблем клинической неврологии, что подтверждают широкая распространенность заболевания, постоянно растущее число заболевших, а также тяжелая инвалидизация больных РС, представляющих собой преимущественно молодых людей в возрасте 18–45 лет [1].

Длительное время РС рассматривали как заболевание, преимущественно опосредованное Т-клеточным иммунным ответом. Наибольшее патогенетическое значение отводили Th1- и Th17-клеткам (субпопуляции CD4⁺ Т-клеток), продуцирующим провоспалительные цитокины интерферон-γ (IFNγ) интерлейкин-17 (IL17) соответственно [2].

Однако исследования последних лет показали, что наряду с Т-лимфоцитами существенную роль в патогенезе РС играют и В-клетки. Известно, что В-клетки не только способны дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать антитела, но и вырабатывают цитокины и презентруют антигены. В пользу участия В-лимфоцитов в патогенезе РС указывает высокая диагностическая ценность определения олигоклональных

иммуноглобулинов и свободных легких κ- и λ-цепей иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости, а также клиническая эффективность анти-В-клеточной терапии при РС [3, 4].

В обзоре представлены основные механизмы про- и противовоспалительного эффекта В-лимфоцитов в патогенезе демиелинизирующих заболеваний. Обсуждены диагностическое и прогностическое значение оценки показателей гуморального звена иммунной системы при демиелинизирующих заболеваниях, а также новые подходы в модуляции функций В-клеток при РС.

В-лимфоциты: развитие, дифференцировка и субпопуляции

Дифференцировка В-лимфоцитов

Дифференцировка В-лимфоцитов (В-клеток) происходит из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга. Данные клетки являются самоподдерживающейся популяцией и дают начало лимфоидному и миелоидному росту. Клетки лимфоидного роста дают начало предшественникам Т- и В-лимфоцитов.

Для дифференцировки В-клеток важным значением обладает IL7 [5].

Новообразованные В-клетки с интактным В-клеточным рецептором мигрируют из костного мозга в периферическую кровь и вторичные лимфоидные органы [6]. Стоит отметить, что данные по дифференцировке В-клеток зачастую противоречивы, так как большой массив информации получен при исследованиях на грызунах, и часто сложно определить соответствие популяций человеческих и мышиных В-клеток.

У людей самыми ранними В-клетками, восстанавливающимися на периферии после В-клеточной терапии, являются $CD10^+CD38^{high}CD24^{high}$. Эти В-клетки далее разделяются на тип 1 и тип 2, а также на $CD10^{neg}$ тип 3 клетки на основании постепенно снижающейся экспрессии CD24 и CD38. *In vitro* они способны к ступенчатой дифференцировке в В-клетки зрелого наивного фенотипа. Зрелые наивные В-клетки обладают фенотипом $CD10^{neg}CD38^{low/neg}$ [7].

Дальнейшая дифференцировка В-клеток осуществляется после антигенной стимуляции. Стимуляция В-клеток осуществляется посредством взаимодействия антигена с В-клеточным рецептором (B-cell receptor, BCR). В отличие от Т-клеточного рецептора, BCR распознает антиген без связи с белком главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC). CD19 — корецептор комплекса BCR, является одним из самых ранних и наиболее специфичных маркеров В-клеток [8]. CD20 также является общим маркером В-клеток, экспрессируемым большинством В-клеток, однако он не экспрессируется в терминально дифференцированных плазмобластах и плазматических клетках. В отличие от CD19, функциональная роль CD20 изучена в существенно меньшей степени [9].

После антигенной стимуляции происходит сложный процесс дифференцировки, зависящий в том числе от степени афинности антигена к BCR. В ходе дифференцировки образуются, в частности, короткоживущие и долгоживущие плазматические клетки, продуцирующие антитела, а также В-клетки памяти. Интересно, что по современным представлениям В-клетки памяти развиваются из В-клеток с более низкой афинностью к антигену, что в дальнейшем обеспечивает возможность быстрой адаптации В-клеточного рецептора к изменившемуся антигену (например, вследствие мутации вируса) [10].

Субпопуляции В-лимфоцитов

1. В-клетки памяти

В-клетки памяти — это долгоживущие покоящиеся клетки, которые способны быстро реагировать на повторное появление антигена. В тех случаях, когда уровень циркулирующих антител недостаточен для немедленной нейтрализации и устранения патогенов, происходит экспансия В-клеток памяти. Стоит отметить, что В-клетки памяти локализуются в тех областях, где вероятность встречи с антигенами максимальна, при этом в этих локациях так же широко представлены макрофаги ($CD169^+$), способные презентировать антигены В-клеткам. При этом презентация антигена происходит как наивным В-клеткам, так и В-клеткам памяти [10].

Таким образом, можно выделить два вида В-клеточной памяти. Первый вид реализуется при участии антител, продуцируемых долгоживущими плазматическими клетками.

Плазматические клетки человека характеризуются совместной экспрессией CD138 и CD38, что позволяет идентифицировать плазматические клетки в костном мозге или в клеточных суспензиях из тканей методом многоцветной проточной цитометрии. Эти окончательно дифференцированные В-клетки теряют способность экспрессировать CD19 и CD20 (маркеры В-клеток) на клеточной поверхности, сохраняя при этом экспрессию CD27 [8].

Второй вид В-клеточной памяти опосредован В-клетками памяти, которые являются покоящимися и рекрутируются при недостаточности иммунного ответа, сформированного В-клеточной памятью первого типа. В связи с этим стоит отметить, что отсутствие специфичных антител в плазме крови не следует рассматривать как отсутствие потенциала к повторному иммунному ответу В-клеток памяти.

Существует несколько видов В-клеток памяти, которые классифицируют на основе их происхождения, дифференциальной экспрессии CD27 и изотипа экспрессируемых иммуноглобулинов. Существуют три основных характерных области происхождения В-клеток памяти: селезенка, зародышевые (герминальные) центры (структуры внутри вторичных лимфоидных органов, в особенности в лимфатических узлах, где происходят пролиферация и дифференцировка зрелых В-клеток) и собственная пластинка слизистой оболочки кишечника. Для клеток памяти селезеночного происхождения характерно производство маркеров $CD27^+IgG^+$. В-клетки памяти герминальных центров экспрессируют $CD27^+IgM^+IgD^-$, при этом для них характерна смена экспрессии IgM на $CD27^+IgG/IgA^+$. Кишечные В-клетки памяти экспрессируют $CD27^+IgA^+$ [11].

Согласно существующим представлениям, в крови и костном мозге человеческие В-клетки памяти могут быть разделены на три основные популяции: $CD19^+CD27^+IgM^+IgD^+$ (аналогично В-клеткам маргинальной зоны), $CD19^+CD27^+IgM^+IgD^-$ (т. е. только IgM-позитивные) и способные к переключению классов иммуноглобулинов $CD19^+CD27^+IgM^-(IgG^+$ или $IgA^+)$ [10].

После активации и дифференцировки В-клеток в герминальных центрах происходит их переход в высокоафинные В-клетки, которые мигрируют в костный мозг, где они могут персистировать в отсутствии антигенной стимуляции в течение длительного времени, составляя основу долговременного гуморального иммунитета [10].

В-клетки памяти могут также локализоваться в областях организма, являющихся входными воротами и преимущественными областями распространения для различных инфекций, где они представляют собой тканерезидентные В-клетки памяти [12]. После репрезентации антигена В-клетки памяти начинают быстро пролиферировать и дифференцироваться в плазматические клетки. При этом они могут вновь входить в герминальные центры для очередного «переобучения» — повышения афинности и переключения классов продуцируемых иммуноглобулинов [10].

Стоит отметить, что в герминальных центрах важную роль играют фолликулярные $CD4^+$ -Т-клетки (фолликулярные Т-хелперы, или T_H -клетки), которые, продуцируя IL21, стимулируют дифференцировку В-клеток памяти в плазматические клетки. При этом известно, что IL21 является важным цитокином в патогенезе РС, обеспечивая дифференцировку Th17-клеток. Согласно последним данным, T_H -клетки играют существенную роль в Th17-индуцированном нейровоспалении, в связи с чем

являются потенциальной терапевтической мишенью при РС [10, 13].

2. В-регуляторные клетки

Большой интерес представляет недавно идентифицированная субпопуляция регуляторных В-клеток (B_{reg}), продуцирующих IL10 и способных подавлять иммунный ответ на чужеродные и аутоантигены [13, 14]. К наиболее часто встречаемым в литературе типам B_{reg} относятся В-клетки $CD24^{high}CD38^{high}$, а также $CD27^{int}CD38^{high}$. B_{reg} способны стимулировать дифференцировку $CD4^{+}$ -Т-клеток в регуляторные клетки (T_{reg}), ингибировать Th1-иммунный ответ и дифференцировку Th17-клеток. B_{reg} могут также подавлять продукцию IFN α дендритными клетками. Супрессивная активность B_{reg} снижается при аутоиммунных заболеваниях [14].

Механизмы участия В-клеток в иммунопатогенезе РС (антитела, цитокины, антигенпрезентация)

В-клетки вовлечены в патогенез РС путем различных механизмов, таких как презентация антигенов Т-клеткам, секреция про- и противовоспалительных цитокинов, а также продукции аутоантител [15].

В-клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками — они специфично распознают даже низкие концентрации антигенов и конститутивно экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II и молекулы костимуляции, что позволяет В-клеткам осуществлять прайминг Т-клеток и, в свою очередь, индуцировать собственную дифференцировку в клетки памяти и плазматические клетки, продуцирующие антитела [16, 17]. В ЦНС, вероятно, благодаря этим процессам происходит усиленная активация инфильтрирующих Т-клеток, которые затем реализуют повреждающие эффекты в головном и спинном мозге [17].

Цитокиновая секреция В-клетками оказывает поддерживающую роль для нейровоспаления. В-клетки больных РС характеризуются провоспалительным цитокиновым профилем. Они продуцируют повышенное количество IL6, лимфотоксина- α и фактора некроза опухоли α (TNF α), тогда как продукция ими противовоспалительного IL10, напротив, снижена [17]. Установлено, что анти-В-клеточная терапия подавляет аутоиммунные реакции путем деплеции IL6-продуцирующих В-лимфоцитов [18].

РС характеризуется также усиленным интратекальным синтезом IgG. Повышение уровня IgG в спинномозговой жидкости, вероятно, связано с повышением уровня циркулирующих антител, в частности, с избирательным повышением подклассов IgG1 и IgG3. Продукция антител циркулирующими В-клетками вносит существенный вклад в патогенез РС [19].

Важно, что участие В-лимфоцитов в патогенезе РС связано с их функционированием как на периферии, так и в ЦНС. Показано, что при вторично-прогрессирующем РС в оболочках головного мозга формируются эктопические лимфоидные фолликулы, которые, главным образом, представлены В-лимфоцитами. Полагают, что такие В-клеточные структуры в наибольшей степени способны обуславливать кортикальную демиелинизацию и прогрессирование заболевания. Более того, недавно установлено, что менингеальные В-клеточные фолликулы формируются уже на ранних стадиях демиелинизирующего процесса, что может объяснять нейродегенеративные изменения в дебюте заболевания [20, 21].

Диагностическое и прогностическое значения оценки гуморального звена иммунной системы при демиелинизирующих заболеваниях

Несмотря на существующие достижения в понимании патогенеза РС, биомаркеры с высокой специфичностью и чувствительностью, позволяющие диагностировать РС на ранней стадии, не выявлены. На сегодняшний день среди

Таблица. Влияние препаратов, изменяющих течение РС, на функции В-лимфоцитов при ЭАЭ и РС

Терапия	Заболевание	Эффект на В-лимфоциты	Авторы
Глатирамера ацетат	ЭАЭ	Повышение продукции IL4, IL10 и IL13 и снижение продукции IL6, IL12 и TNF α В-клетками	[44, 45]
	РС	Снижение уровня экспрессии CXCR5 и ICAM-3 на В-лимфоцитах. Снижение продукции IL6 и TNF α , повышение продукции IL10 В-клетками	[44, 46]
IFN β	ЭАЭ	Повышение количества B_{reg} -клеток, продуцирующих IL10	[47]
	РС	Подавление экспрессии генов IL1 β , IL23. Повышение количества B_{reg} -клеток, продуцирующих IL10	[47, 48]
Диметилфумарат	ЭАЭ	Подавление экспрессии МНС II на В-клетках, уменьшение продукции В-клетками ГМ-КСФ, TNF α и IL6	[49, 50]
	РС	Снижение количества $CD19^{+}CD27^{+}$ -В-клеток памяти. Снижение продукции ГМ-КСФ, IL6 и TNF α В-клетками	[49, 51]
Терифлуноид	ЭАЭ	Уменьшение количества мигрирующих в ЦНС В-клеток	[52]
	РС	Снижение общего количества В-клеток	[53, 54]
Финголимод	ЭАЭ	Предупреждение образования В-клеточных фолликул в мозговых оболочках	[50]
	РС	Снижение количества циркулирующих В-клеток. Снижение продукции TNF α и повышение продукции IL10 В-клетками	[49, 50, 54]
Натализумаб	РС	Повышение количества циркулирующих в периферической крови B_{reg} -клеток. Снижение количества В-клеток в цереброспинальной жидкости	[50, 55]
Окрелизумаб	ЭАЭ	Снижение количества В-клеток в костном мозге, лимфатических узлах и селезенке	[56]
	РС	Снижение количества $CD20^{+}$ -В-клеток	[53, 57]
Кладрибин	РС	Снижение количества циркулирующих В-клеток памяти. Повышение продукции IL10 В-клетками	[53]
Алемтузумаб	РС	Снижение количества циркулирующих В-клеток	[49, 50]

множества иммунологических параметров, оцениваемых при РС, наибольшей диагностической и прогностической ценностью обладают показатели гуморального иммунного ответа, в частности, олигоклональные полосы иммуноглобулинов и IgG в спинномозговой жидкости [22–24].

Олигоклональные полосы иммуноглобулинов определяют в парной пробе в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Они образованы IgG и IgM, которые продуцируют плазматические клетки ЦНС. Одновременное наличие этих полос в спинномозговой жидкости и их отсутствие в сыворотке крови указывают на усиленный интратекальный синтез антител и связаны с РС (у более 95% больных РС олигоклональные полосы иммуноглобулинов обнаруживаются в спинномозговой жидкости при отсутствии в сыворотке крови). Однако стоит отметить, что олигоклональные полосы иммуноглобулинов не специфичны для РС и могут быть обнаружены при других воспалительных заболеваниях ЦНС [23]. Таким образом, данный показатель является дополнительным в диагностике РС и носит скорее подтверждающий характер при исключении других воспалительных заболеваний ЦНС.

Высокочувствительной и специфичной в отношении РС является оценка свободных легких к-цепей иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости [25].

Обсуждается также прогностическое значение определения олигоклональных полос иммуноглобулинов и свободных легких к-цепей иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости с целью оценки риска конверсии клинически изолированного синдрома (КИС) и радиологически изолированного синдрома (РИС) (ранние формы демиелинизирующего процесса). Так, в нескольких крупных исследованиях было показано, что наличие олигоклональных полос иммуноглобулинов у больных КИС и РИС повышает риск конверсии в РС [25–27].

Показатели гуморального звена иммунной системы исследуют и при других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. Высокой диагностической ценностью, например, обладают антитела к аквапорино-4, а также к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) для диагностики заболеваний спектра оптиконейромиелита (ЗОНМ) и МОГ-ассоциированных синдромов соответственно [28].

Влияние анти-В-клеточной терапии на течение РС

Обнаружение клинической эффективности анти-В-клеточной терапии при РС стало одним из важнейших событий в лечении этого заболевания в последние годы, особенно на основе моноклональных антител к CD20-рецептору. Более того, в настоящий момент анти-В-клеточная терапия препаратом окрелизумаб является единственным доказанным эффективным методом лечения первично-прогрессирующей формы РС [29]. При активном ремиттирующем РС и вторично-прогрессирующем РС с обострениями активно используют окрелизумаб и офтамумаб (последний пока не разрешен в Российской Федерации). Одним из основных вопросов, связанных с назначением анти-В-клеточной терапии, является необходимость определения критериев персонализированного назначения таких препаратов, а именно выявление прогностических маркеров оптимального/субоптимального ответа на терапию. Другим вопросом являются дозировка и частота лекарственного средства.

С этой точки зрения наибольшее внимание привлекает определение процентного отношения В-клеток иммунологической памяти (CD19⁺CD27⁺) [30, 31]. В настоящее время данный метод применяют (off-label) в странах Евросоюза и США для персонализированного подхода в лечении пациентов, получающих ритуксимаб и окрелизумаб для лечения РС и оптиконейромиелита [30]. Контроль уровня В-клеток памяти для оптимизации терапии препаратом ритуксимаб при ЗОНМ рекомендован Французским обществом изучения данных заболеваний (NOMADMUS) [32]. В нескольких клинических исследованиях проводили анализ В-клеток памяти во фракции мононуклеарных клеток периферической крови для оптимизации терапии оптиконейромиелита препаратом ритуксимаб [23–35]. В одном из них 100 больных оптиконейромиелитом проходили терапию ритуксимабом в среднем в течение 67 месяцев (при достижении В-клеток памяти уровня > 0,05% от количества мононуклеарных клеток периферической крови в течение двух лет и > 0,1% в последующие годы) [34]. На фоне лечения среднегодовая частота обострений сократилась с 2,4 до 0,1 и уровень инвалидизации снизился или стабилизировался у 96% пациентов.

В то же время не известны исследования, в которых учет индивидуальных клинических, нейровизуализационных и иммунологических показателей послужил поводом для изменения протокола терапии препаратами алемтузумаб, кладрибин, окрелизумаб при РС, за исключением нежелательных реакций, включая лимфопению.

При изучении механизма действия вышеуказанных препаратов было выявлено, что ключевым аспектом их эффективности при РС и ЗОНМ является селективная гибель пула В-клеток иммунологической памяти. Так, алемтузумаб, один из высокоэффективных препаратов в лечении РС, вызывает гибель Т- и В-клеток и последующее быстрое восстановление популяции незрелых, а затем зрелых В-клеток, но при этом продолжительное снижение уровня CD19⁺CD27⁺-В-клеток памяти [36]. Анализ субпопуляций лимфоцитов в исследованиях кладрибина в таблетках показал, что снижение уровня CD4⁺-Т-клеток составляет 40–45%, CD8⁺-клеток — 15–20% в течение года после применения препарата, тогда как снижение уровня CD19⁺-В-клеток было более существенным [37, 38]. Стоит отметить, что снижение только CD4⁺-Т-клеток не может объяснять высокую клиническую эффективность кладрибина, так как опыт исследований анти-CD4-моноклональных антител показал, что снижение уровня CD4⁺-Т-клеток на 60–70% лишь незначительно снижало частоту обострений РС [39]. В исследовании кладрибина в таблетках был отмечен дозозависимый эффект (между дозами 5,25 мг/кг и 3,5 мг/кг) на CD4⁺ и CD8-клеточные популяции, но не на В-клетки [37]. С учетом одинаковых клинических результатов применения обеих доз кладрибина, эффект этого препарата связывают с воздействием преимущественно на В-клетки [38]. Напротив, восстановление популяции В-клеток памяти на фоне терапии алемтузумабом и кладрибином сочеталось с возобновлением активности РС и необходимостью проведения повторных курсов лечения [38, 40–42].

Было показано, что при РС высокоэффективна анти-В-клеточная терапия с использованием анти-CD20-моноклональных антител. Использование окрелизумаба вызывает существенное снижение CD19⁺-В-клеток, поэтому введение препарата каждые 6 месяцев может

оказаться слишком частым для некоторых пациентов. Так, в продолжении клинических исследований II фазы препарата окрелизумаб при ремитирующем РС, когда группы сравнения, получавшие плацебо и IFN β , были переведены на окрелизумаб через 24 недели, а затем получали препарат через 24, 48, 72 недели и были под наблюдением до 144 недели, частота обострений и прогрессирование инвалидизации оставались низкими в течение 18 месяцев после последнего введения препарата [43].

Важно отметить, что на функции В-клеток влияет не только собственно анти-В-клеточная терапия, но и другие препараты, изменяющие течение РС, с чем может быть связана их клиническая эффективность. Влияние других препаратов, изменяющих течение РС, на функции В-клеток

при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) и РС представлено в таблице.

Заключение

Важное значение гуморального звена иммунной системы в патогенезе, диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний ЦНС не вызывает сомнений. В то же время механизмы, опосредующие роль В-клеток при этих заболеваниях, недостаточно изучены. Миграция В-клеток из периферии в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, значение В-клеток на ранних стадиях демиелинизирующего процесса, влияние анти-В-клеточной терапии на В-клетки ЦНС — лишь часть вопросов, которые предстоит уточнить.

Литература

- Boyko A, Melnikov M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Russian Federation: 30 years of studies. *Brain Sci.* 2020 May 18; 10 (5): 305. DOI: 10.3390/brainsci10050305.
- Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H, Jadidi-Niaragh F, Yazdani R, Bautista JM, et al. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol.* 2019 Jan; 105: 107–15. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.11.015.
- Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec 23; 16 (1): 272. DOI: 10.1186/s12974-019-1674-2.
- Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J.* 2019 Apr 30; 60 (2): 87–98. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.87.
- Corfe SA, Paige CJ. The many roles of IL7 in B cell development; mediator of survival, proliferation and differentiation. *Semin Immunol.* 2012; 24 (3), 198–208. DOI: 10.1016/j.smim.2012.02.001.
- Bemark M. Translating transitions — how to decipher peripheral human B cell development. *J Biomed Res.* 2015; 29 (4): 264–84. DOI: 10.7555/JBR.29.20150035.
- Kaminski DA, Wei C, Qian Y, Rosenberg AF, Sanz I. Advances in human B cell phenotypic profiling. *Front Immunol.* 2012; 3: 302. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00302.
- Khodadadi L, Cheng Q, Radbruch A, Hiepe F. The maintenance of memory plasma cells. *Front Immunol.* 2019; 10: 1787. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01787.
- Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica.* 2020; 105 (6): 1494–506. DOI: 10.3324/haematol.2019.243543.
- Palm AE, Henry C. Remembrance of things past: long-term B cell memory after infection and vaccination. *Front Immunol.* 2019; 10: 1787. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01787.
- Luz EC, Damaris EL. "Introduction to T and B lymphocytes," in *autoimmunity: from bench to bedside*. El Rosario University Press, 2013.
- Adachi Y, Onodera T, Yamada Y, Daio R, Tsuiji M, Inoue T, et al. Distinct germinal center selection at local sites shapes memory B cell response to viral escape. *J Exp Med.* 2015; 212 (10), 1709–23. DOI: 10.1084/jem.20142284.
- Quinn JL, Kumar G, Agasing A, Ko RM, Axtell RC. Role of TFH cells in promoting T helper 17-induced neuroinflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 382. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00382.
- Atisha-Fregoso Y, Zou YR, Diamond B. "B cells and generation of antibodies". In: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Elsevier, 2019; 101–15.
- Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31 (3): 256–262. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000563.
- Adler LN, Jiang W, Bhamidipati K, Millican M, Macaubas C, et al. The other function: class II-restricted antigen presentation by B cells. *Front Immunol.* 2017; 8: 319. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00319.
- Hausser-Kinzel S, Weber MS. The role of B cells and antibodies in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Front Immunol.* 2019; 10: 201. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00201.
- Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL6-producing B cells. *J Exp Med.* 2012; 209 (5): 1001–10. DOI: 10.1084/jem.20111675.
- Yu X, Graner M, Kennedy PGE, Liu Y. The role of antibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020; 11: 533388. DOI: 10.3389/fneur.2020.533388.
- Negron A, Stüve O, Forsthuber TG. Ectopic lymphoid follicles in multiple sclerosis: Centers for Disease Control. *Front Neurol.* 2020 Dec 8; 11: 607766. DOI: 10.3389/fneur.2020.607766.
- Bell L, Lenhart A, Rosenwald A, Monoranu CM, Berberich-Siebert F. Lymphoid aggregates in the CNS of progressive multiple sclerosis patients lack regulatory T cells. *Front Immunol.* 2020 Jan 15; 10: 3090. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03090.
- Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec 23; 16 (1): 272. DOI: 10.1186/s12974-019-1674-2.
- Schwenkenbecher P, Konen FF, Wurster U, Jendretzky KF, Gingele S, Sühs KW, et al. The persisting significance of oligoclonal bands in the dawning era of kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 29; 19 (12): 3796. DOI: 10.3390/ijms19123796.
- Lefvert A, Link H. IgG production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. *Ann Neurol.* 1985; 17: 13–20. DOI: 10.1002/ana.410170105.
- Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul; 138 (Pt 7): 1863–74. DOI: 10.1093/brain/awv105.
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler.* 2015; 21 (8): 1013–24.
- Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT. 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol.* 2020 Aug; 88 (2): 407–17. DOI: 10.1002/ana.25799.
- Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol.* 2020 Jun 26; 11: 501. DOI: 10.3389/fneur.2020.00501.
- Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol.* 2018 Jan; 83 (1): 13–26. DOI: 10.1002/ana.25119.
- Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *E Bio Medicine.* 2017; 16: 41–50.

31. Bose T. Role of immunological memory cells as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Brain Sci.* 2017; 7 (11): E148.
32. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders *Rev Neurol (Paris)*. 2018; 174 (4): 255–64.
33. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011; 68, 1412–20.
34. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol.* 72: 989–95.
35. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 1110–7.
36. Thompson SA, Jones JL, Cox AL, et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (CAMPATH-1H) treatment of multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 2010; 30: 99–105.
37. Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profile of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2007; 178: 6092–9.
38. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, et al. CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology.* 2016 Nov 8; 87 (19): 1985–92.
39. Van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial. *Neurology.* 1997; 49: 351–7.
40. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol.* 2018 May; 265 (5): 1199–209.
41. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, et al. CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology.* 2016 Nov 8; 87 (19): 1985–92.
42. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, et al. CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017 Sep 12; 89 (11): 1107–16. *Neurology.* 2018 Apr 17; 90 (16): 755.
43. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized antiCD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2652–61.
44. Kuerten S, Jackson LJ, Kaye J, Vollmer TL. Impact of glatiramer acetate on B cell-mediated pathogenesis of multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2018; 32 (11): 1039–51.
45. Begum-Haque S, Christy M, Ochoa-Reparaz J, Nowak EC, Mielcarz D, Haque A, et al. Augmentation of regulatory B cell activity in experimental allergic encephalomyelitis by glatiramer acetate. *J Neuroimmunol.* 2011 Mar; 232 (0): 136–44.
46. Ireland SJ, Guzman AA, O'Brien DE, Hughes S, Greenberg B, Flores A, et al. The effect of glatiramer acetate therapy on functional properties of B cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014 Nov; 71 (11): 1421–8.
47. Schubert RD, Hu Y, Kumar G, Szeto S, Abraham P, Winderl J, et al. Interferon- β treatment requires B cells for efficacy in neuro-autoimmunity. *J Immunol.* 2015 Mar 1; 194 (5): 2110–6.
48. Ramgolam VS, Sha Y, Marcus KL, Choudhary N, Troiani L, Chopra M, et al. B cells as a therapeutic target for IFN- β in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol.* 2011; 186 (7): 4518–26.
49. Sabatino JJ, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Feb; 9 (2): a032037.
50. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber MS. Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis towards specific targeting of pathogenic function. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct; 18 (10): 2048.
51. Gregson A, Thompson K, Tsirka SE, Selwood DL. Emerging small-molecule treatments for multiple sclerosis: focus on B cells. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-245.
52. Braley TJ, Segal BM. B-cell targeting agents in the treatment of multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Jun; 15 (3): 259–69.
53. Traub JW, Häusser-Kinzel S, Weber MS. Differential effects of MS therapeutics on B cells-implications for their use and failure in AQP4-positive NMOSD patients. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul; 21 (14): 5021.
54. Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R, Somers V. B cells are multifunctional players in multiple sclerosis pathogenesis: insights from therapeutic interventions. *Front Immunol.* 2015; 6: 642.
55. Traub JW, Pellkofer HL, Gröndey K, Seeger I, Rowold C, Brück W, et al. Natalizumab promotes activation and pro-inflammatory differentiation of peripheral B cells in multiple sclerosis patients. *J Neuroinflammation.* 2019; 16: 228.
56. Häusler D, Häusser-Kinzel S, Feldmann L, Torke S, Lepenietier G, Bernard CCA, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018 Sep 25; 115 (39): 9773–8.
57. Fernández-Velasco JL, Kuhle J, Monreal E, et al. Effect of ocrelizumab in blood leukocytes of patients with primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Mar; 8 (2): e940.

References

1. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Russian Federation: 30 years of studies. *Brain Sci.* 2020 May 18; 10 (5): 305. DOI: 10.3390/brainsci10050305.
2. Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H, Jadidi-Niaragh F, Yazdani R, Bautista JM, et al. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol.* 2019 Jan; 105: 107–15. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.11.015.
3. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec 23; 16 (1): 272. DOI: 10.1186/s12974-019-1674-2.
4. Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J.* 2019 Apr 30; 60 (2): 87–98. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.87.
5. Corfe SA, Paige CJ. The many roles of IL7 in B cell development; mediator of survival, proliferation and differentiation. *Semin Immunol.* 2012; 24 (3): 198–208. DOI: 10.1016/j.smim.2012.02.001.
6. Bemak M. Translating transitions — how to decipher peripheral human B cell development. *J Biomed Res.* 2015; 29 (4): 264–84. DOI: 10.7555/JBR.29.20150035.
7. Kaminski DA, Wei C, Qian Y, Rosenberg AF, Sanz I. Advances in human B cell phenotypic profiling. *Front Immunol.* 2012; 3: 302. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00302.
8. Khodadadi L, Cheng Q, Radbruch A, Hiepe F. The maintenance of memory plasma cells. *Front Immunol.* 2019; 10: 721. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00721.
9. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica.* 2020; 105 (6): 1494–506. DOI: 10.3324/haematol.2019.243543.
10. Palm AE, Henry C. Remembrance of things past: long-term B cell memory after infection and vaccination. *Front Immunol.* 2019; 10: 1787. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01787.
11. Luz EC, Damaris EL. "Introduction to T and B lymphocytes," in autoimmunity: from bench to bedside. El Rosario University Press, 2013.
12. Adachi Y, Onodera T, Yamada Y, Daio R, Tsuiji M, Inoue T, et al. Distinct germinal center selection at local sites shapes memory B cell response to viral escape. *J Exp Med.* 2015; 212 (10): 1709–23. DOI: 10.1084/jem.20142284.
13. Quinn JL, Kumar G, Agasing A, Ko RM, Axtell RC. Role of TFH

- cells in promoting T helper 17-induced neuroinflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 382. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00382.
14. Atisha-Fregoso Y, Zou YR, Diamond B. "B cells and generation of antibodies". In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. Elsevier, 2019; 101–15.
 15. Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31 (3): 256–262. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000563.
 16. Adler LN, Jiang W, Bhamidipati K, Millican M, Macaubas C, et al. The other function: class II-restricted antigen presentation by B cells. *Front Immunol.* 2017; 8: 319. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00319.
 17. Hauser-Kinzel S, Weber MS. The role of B cells and antibodies in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Front Immunol.* 2019; 10: 201. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00201.
 18. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL6-producing B cells. *J Exp Med.* 2012; 209 (5): 1001–10. DOI: 10.1084/jem.20111675.
 19. Yu X, Graner M, Kennedy PGE, Liu Y. The role of antibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020; 11: 533388. DOI: 10.3389/fneur.2020.533388.
 20. Negron A, Stüve O, Forsthuber TG. Ectopic lymphoid follicles in multiple sclerosis: Centers for Disease Control. *Front Neurol.* 2020 Dec 8; 11: 607766. DOI: 10.3389/fneur.2020.607766.
 21. Bell L, Lenhart A, Rosenwald A, Monoranu CM, Berberich-Siebelt F. Lymphoid aggregates in the CNS of progressive multiple sclerosis patients lack regulatory T cells. *Front Immunol.* 2020 Jan 15; 10: 3090. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03090.
 22. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec 23; 16 (1): 272. DOI: 10.1186/s12974-019-1674-2.
 23. Schwenkenbecher P, Konen FF, Wurster U, Jendretzky KF, Gingele S, Sühs KW, et al. The persisting significance of oligoclonal bands in the dawning era of kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 29; 19 (12): 3796. DOI: 10.3390/ijms19123796.
 24. Lefvert A, Link H. IgG production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. *Ann Neurol.* 1985; 17: 13–20. DOI: 10.1002/ana.410170105.
 25. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul; 138 (Pt 7): 1863–74. DOI: 10.1093/brain/awv105.
 26. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler.* 2015; 21 (8): 1013–24.
 27. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT. 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol.* 2020 Aug; 88 (2): 407–17. DOI: 10.1002/ana.25799.
 28. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol.* 2020 Jun 26; 11: 501. DOI: 10.3389/fneur.2020.00501.
 29. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol.* 2018 Jan; 83 (1): 13–26. DOI: 10.1002/ana.25119.
 30. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *E Bio Medicine.* 2017; 16: 41–50.
 31. Bose T. Role of immunological memory cells as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Brain Sci.* 2017; 7 (11): E148.
 32. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders *Rev Neurol (Paris).* 2018; 174 (4): 255–64.
 33. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011; 68, 1412–20.
 34. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol.* 72: 989–95.
 35. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 1110–7.
 36. Thompson SA, Jones JL, Cox AL, et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (CAMPATH-1H) treatment of multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 2010; 30: 99–105.
 37. Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profile of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2007; 178: 6092–9.
 38. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, et al. CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology.* 2016 Nov 8; 87 (19): 1985–92.
 39. Van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial. *Neurology.* 1997; 49: 351–7.
 40. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol.* 2018 May; 265 (5): 1199–209.
 41. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, et al. CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology.* 2016 Nov 8; 87 (19): 1985–92.
 42. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, et al. CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017 Sep 12; 89 (11): 1107–16. *Neurology.* 2018 Apr 17; 90 (16): 755.
 43. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized antiCD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2652–61.
 44. Kuerten S, Jackson LJ, Kaye J, Vollmer TL. Impact of glatiramer acetate on B cell-mediated pathogenesis of multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2018; 32 (11): 1039–51.
 45. Begum-Haque S, Christy M, Ochoa-Reparaz J, Nowak EC, Mielcarz D, Haque A, et al. Augmentation of regulatory B cell activity in experimental allergic encephalomyelitis by glatiramer acetate. *J Neuroimmunol.* 2011 Mar; 232 (0): 136–44.
 46. Ireland SJ, Guzman AA, O'Brien DE, Hughes S, Greenberg B, Flores A, et al. The effect of glatiramer acetate therapy on functional properties of B cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014 Nov; 71 (11): 1421–8.
 47. Schubert RD, Hu Y, Kumar G, Szeto S, Abraham P, Winderl J, et al. Interferon- β treatment requires B cells for efficacy in neuro-autoimmunity. *J Immunol.* 2015 Mar 1; 194 (5): 2110–6.
 48. Ramgolan VS, Sha Y, Marcus KL, Choudhary N, Troiani L, Chopra M, et al. B cells as a therapeutic target for IFN- β in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol.* 2011; 186 (7): 4518–26.
 49. Sabatino JJ, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Feb; 9 (2): a032037.
 50. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber MS. Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis-towards specific targeting of pathogenic function. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct; 18 (10): 2048.
 51. Gregson A, Thompson K, Tsirka SE, Selwood DL. Emerging small-molecule treatments for multiple sclerosis: focus on B cells. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-245.
 52. Braley TJ, Segal BM. B-cell targeting agents in the treatment of multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Jun; 15 (3): 259–69.
 53. Traub JW, Häusser-Kinzel S, Weber MS. Differential effects of MS therapeutics on B cells-implications for their use and failure in AQP4-positive NMOSD patients. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul; 21 (14): 5021.
 54. Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R, Somers V. B cells are multifunctional players in multiple sclerosis pathogenesis: insights from therapeutic interventions. *Front Immunol.* 2015; 6: 642.
 55. Traub JW, Pellkofer HL, Grondy K, Seeger I, Rowold C, Brück W, et al. Natalizumab promotes activation and pro-inflammatory

- differentiation of peripheral B cells in multiple sclerosis patients. *J Neuroinflammation*. 2019; 16: 228.
56. Häusler D, Häusser-Kinzel S, Feldmann L, Torke S, Lepennetier G, Bernard CCA, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Sep 25; 115 (39): 9773–8.
 57. Fernández-Velasco JI, Kuhle J, Monreal E, et al. Effect of ocrelizumab in blood leukocytes of patients with primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Mar; 8 (2): e940.