

v intervalu kolem čtyř měsíců po jejím nasazení, nebo dříve při vizuálních symptomech (31). Specifickým tématem je prevence autoimunitních komplikací, které jsou nejčastěji spojovány s terapií alemtuzumabem. Experimentálně byla testována kombinace této léčby s podáním nízké dávky rituximabu několik měsíců po ukončení alemtuzumabu, s cílem snížit riziko pozdního rozvoje autoimunitních onemocnění cestou modulace B-lymfocytární repopulace. Tento přístup však zatím není součástí standardních doporučení a je předmětem probíhajících studií (62).

Zejména s prodlužujícím se věkem dožití pacientů s RS pak bude v budoucnu zásadní i sledování přidružených onemocnění, pravidelné přehodnocování rizik a benefitů terapie a případná změna za DMT s příznivějším bezpečnostním profilem.

## Quo vadis: Budoucí terapeutické možnosti

Ruku v ruce s rostoucí účinností léčby přichází i zvýšené nároky na sledování bezpečnostních aspektů jednotlivých přípravků. Právě proto se bezpečnostní profil stává jedním z klíčových parametrů nejen u zavedených, ale i u nově vyvíjených DMTs. Cílem současného výzkumu je tedy nejen zvýšení účinnosti ve smyslu tlumení zánětu a zpomalení neurodegenerace, ale zároveň i zlepšení bezpečnostního profilu a snížení výskytu závažných nežádoucích účinků. V současnosti užívané DMTs primárně ovlivňují periferní zánětlivou aktivitu, nebo blokují migraci buněk do CNS (ať už jejich zadržováním v lymfatických uzlinách, nebo zabráněním přestupu přes HEB). U SIP modulátorů, zejména siponimodu, a parciálně také kladribinu, je pak popisováno působení i v CNS, ač toto je pravděpodobně velmi omezené (Obr. 2) (63). DMTs jsou velmi účinné v ovlivňování výskytu relapsů. Například desetiletá data z extenzních studií OPERA i ORATORIO s ocrelizumabem prokázala snížení ročního výskytu relapsů (annualised relapse rate, ARR) až k hodnotě 0,017, což odpovídá výskytu jednoho relapsu za 60 let (22). Na ovlivnění neurodegenerativních procesů jsou však bohužel nedostatečné. Cílem velké části v současnosti vyvíjených léků je proto ovlivnění zánětu doutnajícího za HEB, ale i ovlivnění míry remyelinace nebo neurodegenerace.

Skupina léků, které si kladou za cíl ovlivnit chronickou zánětlivou aktivitu v CNS, jsou

inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK), malé molekuly ovlivňující jak B-lymfocyty, tak mikroglie a makrofágy. Inhibiči BTK lze zmírnit jak periferně iniciovaný zánět, tak dosud jen velmi limitovaně ovlivnitelný kompartmentalizovaný zánět CNS, a to díky schopnosti přecházet přes uzavřenou HEB. BTK inhibitory mění polarizaci mikroglie (z prozánětlivé M1 na M2), vedou k poklesu produkce neurotoxických mediátorů, cytokinů, prezentace antigenů, redukci aktivace B-lymfocytů, a tím i migrace T- a B-lymfocytů do CNS, aktivace T-lymfocytů a meningeálního zánětu, potažmo tedy demyelinizace a axonální ztráty (64).

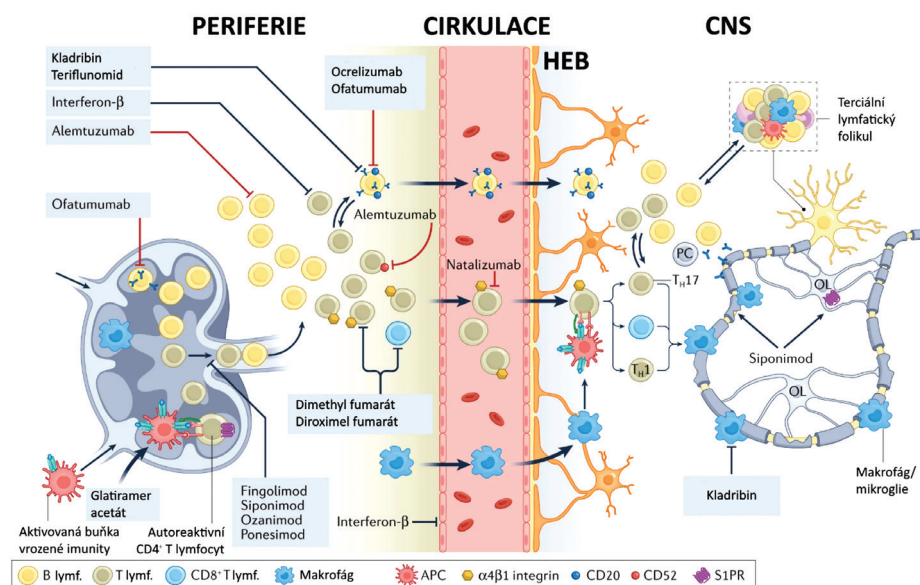
Další perspektivní směr výzkumu vychází z aktuálních poznatků o patogenezi RS a soustředí se na obnovení imunologické tolerance. Myšlenka indukce antigenně specifické tolerance předpokládá možnost zvrátit porušenou autotoleranci – klíčový mechanismus autoimunitního poškození – prostřednictvím cílené imunomodulace. Za zmínku stojí v České republice probíhající klinická studie RED4MS hodnotící účinnost, bezpečnost a toleranci inovativní terapie využívající autologní erytrocyty nesoucí imunogenní peptid CLS12311 u pacientů s relabující formou onemocnění (65).

K terapeutickým strategiím s potenciálem hluboké a dlouhodobé imunomodulace patří

autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk (ASCT). Jejím cílem je eliminace patogenních paměťových lymfocytů a následná repopulace imunitního systému z naivního repertoáru. I tato strategie však dle publikovaných dat přináší největší efekt, je-li indikována v časných fázích nemoci. Ačkoli tato metoda vykazuje vysokou míru účinnosti (70–80 % pacientů bez relapsu či progresu po dobu alespoň 4–5 let), byla dříve vzhledem k mortalitě dosahující až 3,6 % vyhrazena pro extrémně těžké případy. Se zlepšováním podpurné péče však od roku 2005 mortalita poklesla pod 0,3 %, a ASCT tak získává na popularitě i u méně refrakterních forem. Přesto zůstává nutné důkladné individuální zvažování mezi přínosy a riziky (66).

Další terapie určená v rámci klinických studií pacientům s velmi aktivní, nebo léčebně refrakterní RS využívá metody chimérického antigenního receptoru T-lymfocytů (CAR T-cell) známé z hematologie. Při té se odeberou z nestimulované aferézy pacienti T-lymfocyty, které se molekulárně-biologickými metodami upraví tak, aby produkovaly receptor namířený proti CD19/CD20 proteinu B-lymfocytů a následně je zničily. I když se jedná o tělu vlastní buňky, samotná terapie, které předchází chemoterapii navozená lymfodeplece, má řadu rizik. Kromě infekcí je

**Obr. 2.** Mechanismus účinku chorobu-modifikujících terapií (DMTs) využívaných u roztroušené sklerózy (RS). Upraveno dle (63)



Zavedené DMTs mají různé mechanismy účinku (pleiotropní účinky, deplece imunitních buněk, snížení proliferace a blokáda migrace), modifikují, nebo inhibují různé fáze zánětlivého procesu u RS v periferním imunitním systému, hematoencefalické bariéře (HEB), nebo velmi omezeně v centrálním nervovém systému (CNS). Zobrazené DMTs jsou rozděleny na monoklonální protilátky (červené linie) a malé molekuly (černé linie). APC – antigen prezentující buňka; OL – oligodendrocyt; S1PR – sfingosin 1-fosfátový receptor; PC – plazmocyty