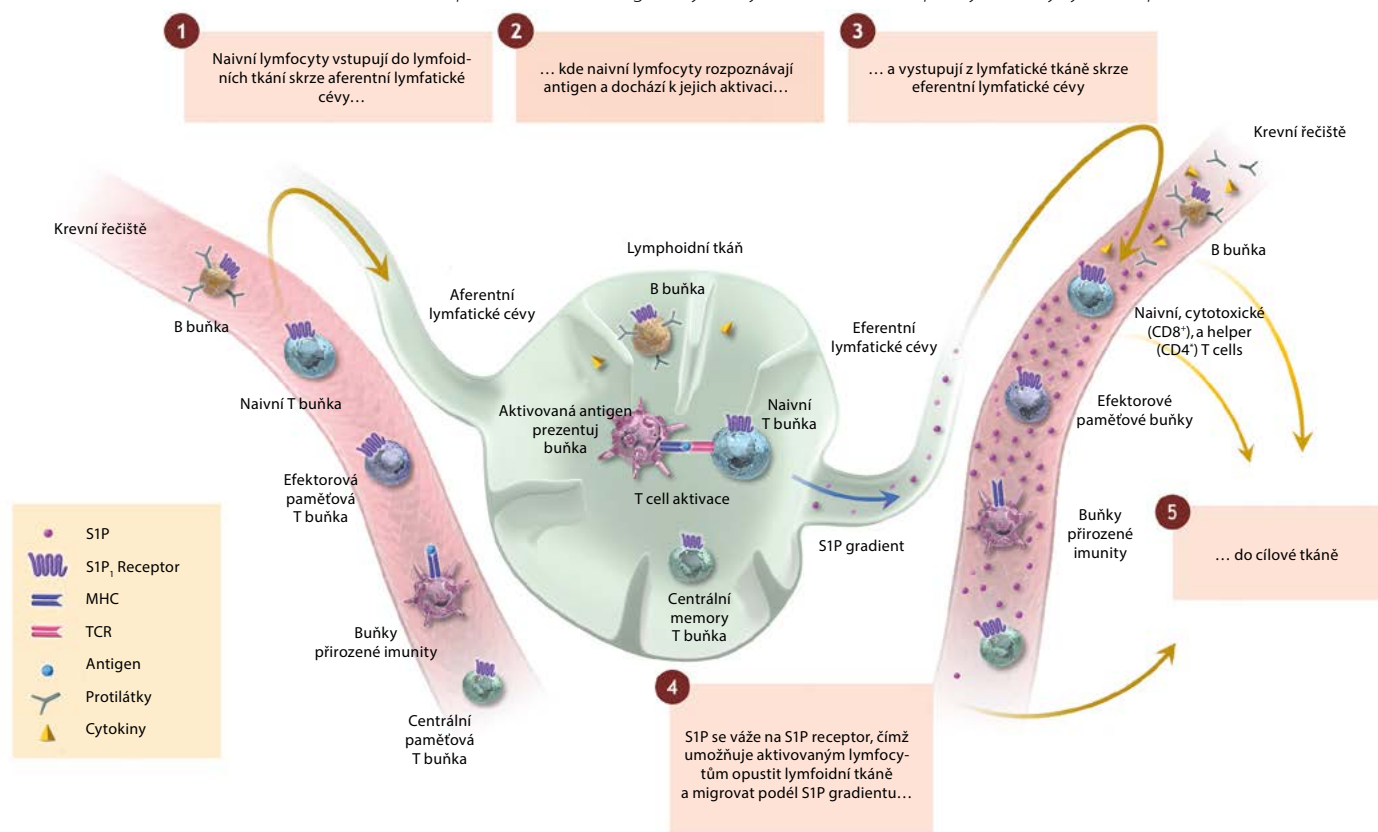


Obr. 1. Mechanismus účinku modulátorů S1P receptorů – omezení migrace lymfocytů v krvi a tkáních přes lymfatický systém (upraveno z Dendrou, 2015)

eskalační strategie bylo najít optimální účinnou léčbu při co nejmenším riziku (Cree et al., 2019). Dnes se u pacientů s klinickými nebo neuroradiologickými známkami vysoké aktivity onemocnění či přítomností negativních prognostických faktorů doporučuje účinnější DMT již od počátku léčby, aby došlo ke snížení poškození nervové tkáně, ke kterému může dojít, pokud se potlačení zánětu opoždí. V České republice můžeme od roku 2022 indikovat léky s vysokou účinností (High Efficacy Therapy, HET) anti CD20 (okrelizumab, ofatumumab) již v časně fázi onemocnění, pokud pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech a zároveň s významným nálezem na MRI (přítomnost T1 gadolinium pozitivní (Gd+) léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Další posun v léčbě RS v České republice nastal na podzim 2022. Od tohoto data je možné nasazení selektivních modulátorů S1P receptorů (ponesimod, ozanimod) již v časných fázích nemoci, a to za předpokladu, že pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky.

Tento článek se bude dále zaměřovat na poslední jmenovanou skupinu léků, tedy modulátory S1P receptorů, pro úplnost článku budou stručně zmíněny všechny léky z této skupiny využívané k léčbě RS. Větší pozornost bude věnována ozanimodu, nejnovějšímu S1P modulátoru v této indikaci.

Modulátory S1P receptorů

Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR) představují skupinu perorálních léčiv s jedinečným mechanismem účinku. Tato léčiva jsou analogy malých molekul sfingosin-1-fosfátu, pleiotropního lipidového mediátoru odvozeného od ceramidu, který se podílí na několika buněčných funkcích, jako je proliferace, migrace, přestavba cytoskeletu, adheze a zánět. Interakcí s S1PR vyvolává analog sfingosin-1-fosfátu (S1P) několik účinků v různých tkáních a orgánech. S1PR je receptor spářený s G proteinem s pěti podtypy (S1PR1-5), které jsou exprimovány v mnoha orgánech a systémech (Chaudhry, 2017). Primární terapeutický účinek modulátorů S1PR je dán inhibicí S1PR podtypu 1, který se nachází na lymfocytech, nervových buňkách, endoteliálních buňkách, buňkách hladkého

svalstva, myocytech síní a atrioventrikulárních (AV) uzlech. Jeho inhibice blokuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a thymu, což vede ke snížení počtu cirkulujících lymfocytů, a tím i zánětlivé buněčné infiltrace v CNS. Fingolimod (nazývaný také FTY720) vyvolává sekvestraci cirkulujících zralých lymfocytů tím, že urychluje „homing“ (uzavření) lymfocytů (Obr. 1) (Chiba et al., 1998). Modulátory S1PR mohou snadno procházet hematoencefalickou bariérou (HEB), čímž umožňují navázání přímé interakce s receptory CNS; tato interakce může být částečně zodpovědná za terapeutický přínos, který tato třída léčiv vykazuje (Cohan et al., 2020).

Modulace S1PR v neuronech, mikroglích, astrocytech a oligodendrocytech podporuje regeneraci myelinu a zabraňuje vzniku synaptických defektů, což v konečném důsledku zabraňuje poškození neuronů (Kappos, 2006). Předpokládá se, že tyto účinky jsou dány nejen interakcí s receptorem podtypu 1, ale také s receptorem podtypu 5, který je exprimován především na oligodendrocytech v bílé hmotě a na mozkových endoteliálních buňkách. Interakce s S1PR podtypem 5 může zprostředkovávat přežívání oligodendrocytů,