

ných poznatků považovány B-lymfocyty. Již od počátku nemoci formují na mozkových plenách a v perivaskulárních prostorech organizované lymfatické struktury připomínající terciární lymfatické folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu, ovlivněním dalších složek imunitního systému, sekrece prozánětlivých cytokinů, solubilních neurotoxických faktorů a produkce autoprotiáttek (prokazatelných přítomností zvýšené koncentrace imunoglobulinů a oligoklonálních pásov v likvoru). Připomeňme však, že po antigenní stimulaci B-lymfocyt ke své plné aktivaci vyžaduje řadu podpůrných signálů, které poskytují zejména Th2-lymfocyty. I ty ve vznikajících terciárních lymfoidních folikulech tkání CNS nalezneme. Pouze v přítomnosti T-lymfocytů dokáže B-lymfocyt optimálně klonálně expandovat, zajistit procesy izotypového přepnutí, procesy somatické mutace a vyžrát do stadia plazmatické buňky produkující protilátky (Cree et al., 2022; Krejsek, 2023; Stastna et al., 2022).

## Terč jménem CD20

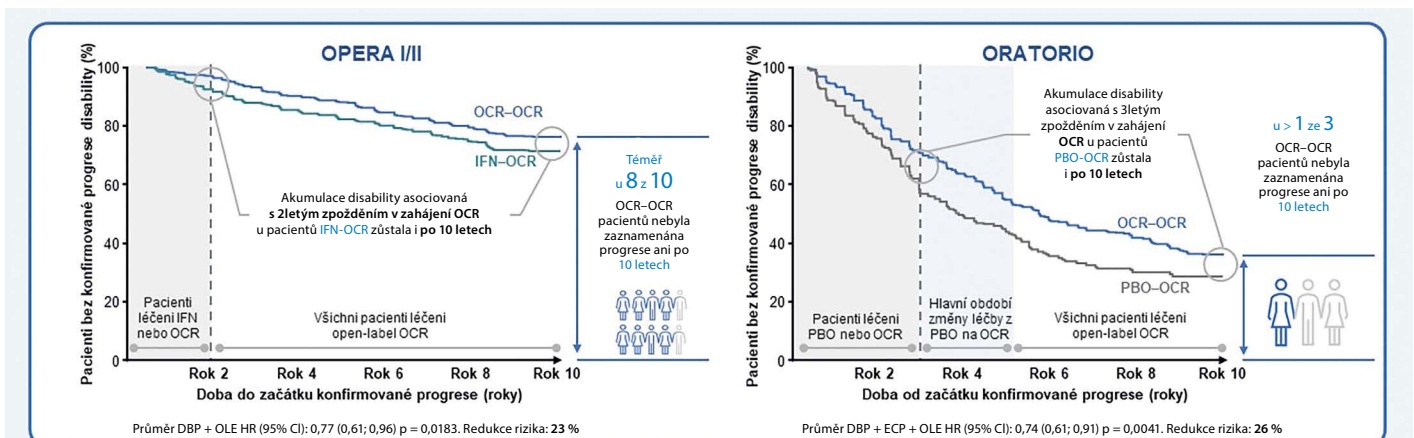
Mnohoúrovňové zapojení B-lymfocytů do rozvoje poškozujícího zánětu je popsáno v řadě experimentálních i klinicky orientovaných prací. Pravděpodobně nejsilnějším důkazem o významném zapojení B-lymfocytů do etiopatogeneze RS je však mimořádná účinnost léčiv, jež na B-lymfocytární systém cílí. Vysoce specificky ovlivňují B-lymfocyty biologika, která rozpoznávají molekulu

CD20. Ta je v diferenciaci B-lymfocytů vyjádřena od stadia pozdního pro-B-lymfocytu a její exprese se během diferenciaci zvyšuje. Maxima exprese je dosaženo na paměťových B-lymfocytech. Především paměťové B-lymfocyty jsou navíc rezervoárem viru Epstein-Barr, jednoho ze zásadních rizikových faktorů rozvoje a potenciálně aktivity RS (Bjornevik et al., 2022; Calabresi, 2017). Molekula CD20 naopak není vyjádřena na časných diferenciaci stupních a na terminálně diferencovaných plazmatických buňkách. Ačkoliv je molekula CD20 považována za liniově-specifickou pro B-lymfocyty, existují také důkazy o její expresi i na malé frakci zralých T-lymfocytů ve zvýšeném podílu přítomné u pacientů s RS. Vysvětlením může být proces tzv. trogocytózy, která umožňuje přenos části biomembrán mezi imunitními buňkami, jež jsou v těsném kontaktu (Krejsek, 2023; Ochs et al., 2022).

Molekula CD20 je v membráně lymfocytů pevně zakotvena a na rozdíl od jiných membránových molekul se nevyskytuje v solubilní podobě. Pro tyto vlastnosti se stala již v roce 1993 cílem chimérické monoklonální protilátky rituximabu, látky zprvu využívané zejména v hematologii k léčbě lymfoproliferativních onemocnění vycházejících ze stadia zralého B-lymfocytu (Grillo-López, 2003). První klinická studie zabývající se efektem terapie cílící na molekulu CD20 na RS byla zahájena přibližně před 20 lety a v roce 2008 byla v klinických pokusech účinnost ri-

rituximabu v této populaci prokázána. První zpráva o účinnosti ocrelizumabu, humanizované monoklonální anti-CD20 protilátky, přišla v roce 2010. O rok později společnost Genentech oznámila, že dvě třetiny pacientů s relaps-remitentní RS (RRRS) byly po téměř dvouleté léčbě bez aktivity nemoci ve smyslu relapsů, magneticko-rezonanční (MR) aktivity i progresu (Kappos et al., 2011). Mohlo tak dojít k zahájení dvou klinických studií fáze 3 – OPERA I a OPERA II. Ty hodnotily u pacientů s RRRS ocrelizumab vůči interferonu  $\beta$ -1a. U pacientů léčených ocrelizumabem došlo v 96. týdnu ve srovnání s pacienty léčenými interferonem ke snížení ročního počtu relapsů (ARR) o 47 % a ke zpomalení progresu postižení o 33 % (Hauser et al., 2017). Následně došlo i na klinickou studii fáze 3 hodnotící ocrelizumab proti placebo u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) – ORATORIO. Do větve s ocrelizumabem bylo zařazeno 488 pacientů, do větve s placebem 244. Relativní riziko progresu disability potvrzené po 12, respektive 24 týdnech bylo sníženo u skupiny léčené ocrelizumabem oproti placebo o 24, respektive 29,6 % (Montalban et al., 2017). Ocrelizumab se tak v roce 2018 stal nejen první schválenou léčbou zaměřenou primárně na ovlivnění B-lymfocytů u pacientů s RRRS v České republice, ale i první hrazenou chorobu modifikující terapií (disease-modifying therapy – DMT) pro pacienty s PPRS. Další zlom nastal v roce 2022, kdy se ocrelizumab stal první vysoce účinnou DMT (high-efficacy

**Obr. 1.** Konfirmovaná 48týdenní progresse při léčbě ocrelizumabem dle Kurtzkeho stupnice postižení (EDSS)



Po 10 letech nebyla u téměř 8 z 10 pacientů s RRRS a >1/3 pacientů s PPRS léčených kontinuálně OCR zaznamenána progresse disability. Pacienti, kteří zahájili OCR dříve, z terapie benefitovali více než ti, kteří zahájili OCR po 2 (RRRS), respektive 3 (PPRS) letech.

INF – interferon  $\beta$ -1a; OCR – ocrelizumab; DBP – double-blind period = dvojitě zaslepená fáze; OLE – open-label extenze; PBO – placebo; ECP – extended controlled period = prodloužené kontrolované období