

Placebem kontrolované myastenické studie s **nipocalimabem** a **batoclimabem** fáze III ještě probíhají. Existují data, která by mohla potvrzovat bezpečnost nipocalimabu v těhotenství (Menon, Barnett et Bril, 2020). Probíhá také studie s efgartigimodem a nipocalimabem u dětí ve věku 2–18 let. Studie s Orilanolimabem (Alexion) byla sponzorem předčasně ukončena.

Léčba cílená na B lymfocyty

Depleci B buněk způsobují monoklonální protilátky vážící se na molekuly CD 20 a CD 19. Jediným v praxi používaným zástupcem cílícím na CD 20 molekulu je stále jen **rituximab (RTX)**. Jedná se o humanizovanou chimérickou monoklonální protilátku, jejíž efekt dle provedených metaanalýz není jednoznačný, ale u některých pacientů k zlepšení klinického stavu jednoznačně dochází. MM dosáhlo i u AChR Ab+ 30 % pacientů, u MuSK Ab+ to bylo 72 % (Nowak et al., 2022; Tandan et al., 2017). Terapie je v této chvíli indikována u MuSK Ab+, když není efekt iniciální imunoterapie a u AChR Ab pozitivních refrakterních pacientů po selhání ostatní terapie (Týblová, 2023; Narayanaswami et al., 2021).

Další léčiva cílí na molekulu CD 20 since existují (ublituximab), některé jsou dokonce běžně používané, jako např. ocrelizumab a ofatumumab, ale zatím neprobíhají žádné další studie. Studie s protilátkou proti CD19 molekule **Inemibilizumabem**, fáze III, stále probíhá.

Nepřímo B lymfocyty ovlivňuje i IL-6, který má vliv na jejich diferenciaci. **Tocilizumab** a **satralizumab** jsou monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-6. Již jsou v neurologii používány u neuromyelitis optica. K nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy a kloubů, vyrážka apod.

Další terapie snižující aktivitu nebo počet B lymfocytů bude zmíněna jen v krátkosti. Buď je teprve ve fázi II (Mezagitamab – TAK-079) nebo dokonce u fáze II nedošlo ke statisticky

významnému zlepšení MG skóre oproti placebo (belimumab, iscalizumab) (Hewett et al., 2018). Některé léky vypadají stran účinku slibně, ale výzkum se pozastavil (bortezomid, telitacicept) (Schneider-Gold et al., 2017; Mantegazza et Antozzi, 2018).

Mezagitamab a daratumumab jsou monoklonální protilátky cílené proti CD38 molekule na plazmatických buňkách, proti CD40 působí **iscalizumab**.

Belimumab a telitacicept řadíme mezi monoklonální protilátky proti strukturám patřících do „rodiny“ TNF cytokinů („tumor necrosis factor“). Belimumab je protilátka proti BAFF (B-cell activating factor), telitacicept je inhibitor BlyS (BLymphocytes stimulator), což je jen jiný název pro BAFF. Tyto molekuly jako kostimulátory hrají úlohu v buněčném vývoji a přežití lymfocytů.

Bortezomid je inhibitor proteozomu, který poškozuje plazmatické B buňky narušením jejich homostázy hromaděním proteinu, což vede k apoptóze. Lék je používán k terapii mnohočetného myelomu. Použití léku je bohužel provázeno komplikacemi včetně neurotoxicity (polyneuropatie).

Bruton's tyrosine kináza (**tolebrutinib**) je důležitý faktor pro aktivaci a přežití B lymfocytů (Sánchez-Tejerina et al., 2022). Fáze III studie s tolebrutinibem byla ukončena předčasně. Souběžně prováděné studie u roztroušené sklerózy probíhají dále (clinicaltrials.gov).

Léčba cílená na T lymfocyty

Další novou výzvou jsou geneticky upravené T lymfocyty pacienta (Chen et al., 2019). Přidává se RNA chimerický antigenní receptor (CAR) nebo chimerický autoproti-látkový (autoantibody) receptor (CAAR) cílící proti určité molekule na povrchu buňky určené k destrukci. Chimerické antigenní receptory obvykle kombinují vazebné místo pro antigen z monoklonální protilátky s efektorovou funkcí T lymfocytů. Cílem

je eliminace buňky s příslušným antigenem. Např. v hematologii se používají CD19 specifické CAR-modifikované T lymfocyty, které se váží na B lymfocyty u hematologických onkologických onemocnění (Lysák, 2015). Lze očekávat cytokinovou reakci jako nežádoucí účinek. V současné době u pacientů s MG probíhají tři studie. CD 19 CAR-T fáze I u pacientů s refrakterní formou MG, MuSK-CAART pro MuSK Ab+ (Oh, O'Connor et Payne, 2020) a fáze II studie Descartes-08 (BCMA CART (B-cell maturation antigen)) (clinical.trials.gov).

Další léky

Ještě existují zmínky o zvažovaných studiích s cladribinem (nukleosidový analog deoxyadenosinu), CIC-1 (chloridový kanál) inhibitorem, tofacinitibem (anti-Janus tyrosine kináza), blinatumomabem (anti-CD19) a secukinabem (anti-IL17) (clinical.trials.gov; Menon et al., 2020).

Závěr

Výzkum nových léků u generalizované formy MG se posunul v posledních letech výrazně dopředu a je podpořen výsledky placebem kontrolovaných studií. Zatím se jejich bezpečnostní profil a rychle nastupující efekt zdá velmi slibný. Je otázkou, zda výhledově dojde k radikální změně strategie léčby u generalizované formy MG, včetně eliminace chronického podávání kortikoidů, jak tomu bylo např. u roztroušené sklerózy. Bohužel bude hodně záviset na ceně léku.

Práce byla podpořena projektem VFN v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165, grantem VFN GIP-20-L-14-212, výzkumným programem Univerzity Karlovy: Cooperatio Neuroscience a projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

LITERATURA

- Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022;11(6):1957. doi:10.3390/jcm11061597.
- Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, Kaminski HJ. Monoclonal Antibody-Based Therapies for Myasthenia Gravis. *Bio-Drugs*. 2020;34(5):557-566. doi:10.1007/s40259-020-00443-w.
- Beecher G, Putko BN, Wagner AN, Siddiqi ZA. Therapies

- Directed Against B-Cells and Downstream Effectors in Generalized Autoimmune Myasthenia Gravis: Current Status. *Drugs*. 2019;79(4):353-364. doi:10.1007/s40265-019-1065-0.
- Bril V, Družďák A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-

394. doi:10.1016/S1474-4422(23)00077-7.

- Chen Y, Sun J, Liu H, et al. Immunotherapy Deriving from CAR-T Cell Treatment in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2019;20195727516. doi:10.1155/2019/5727516.
- Devalaraja-Narashimha K, Huang C, Cao M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pozelimab alone or in combination with cemdisiran in non-human primates. *PLoS*