



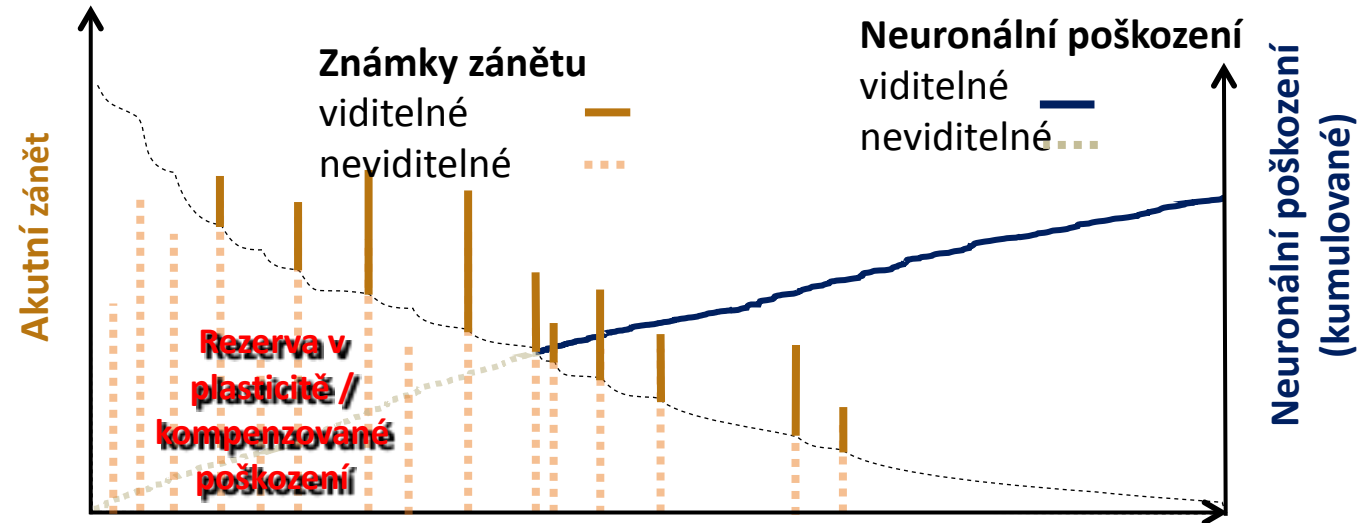
Doutnající roztroušená skleróza a novinky v léčbě

Veronika Tichá

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

Průběh RS: klinicky viditelné a neviditelné projevy

Schematické zobrazení patologických procesů

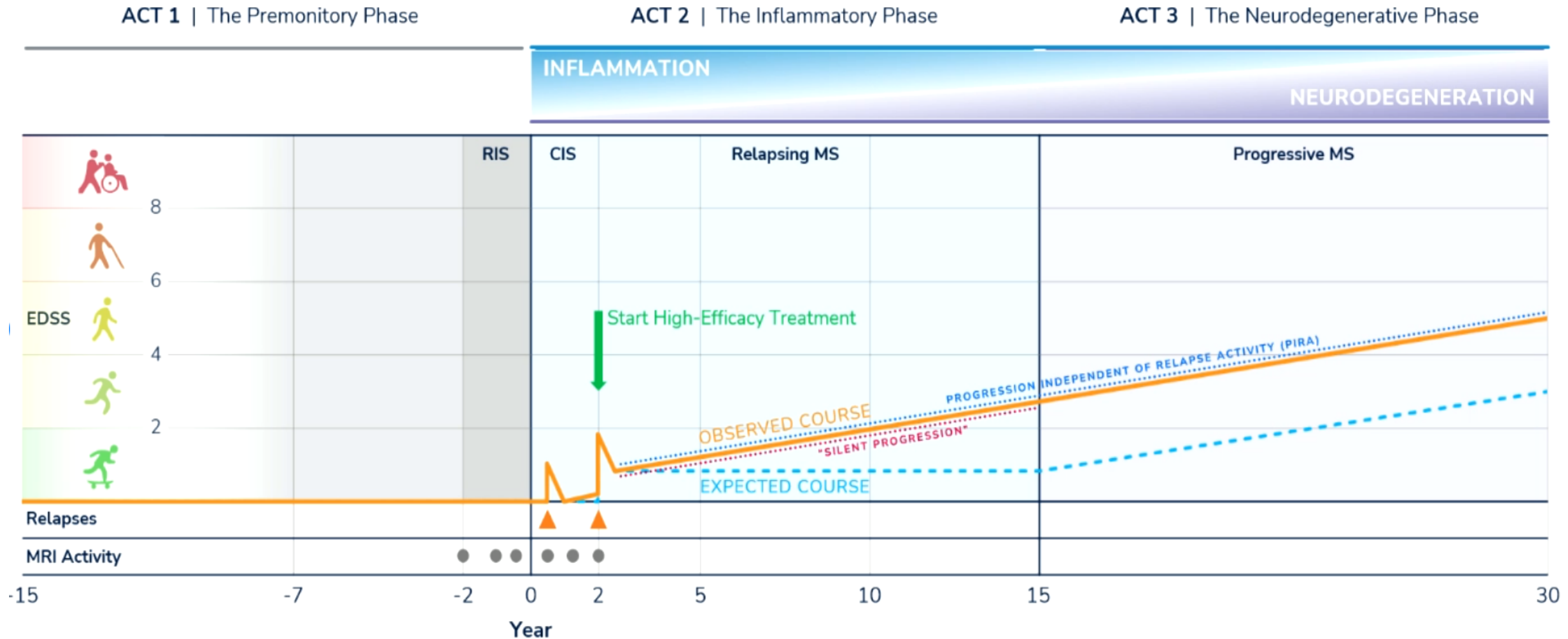


Periferně spuštěný zánět

Centrální zánět a neurodegenerace

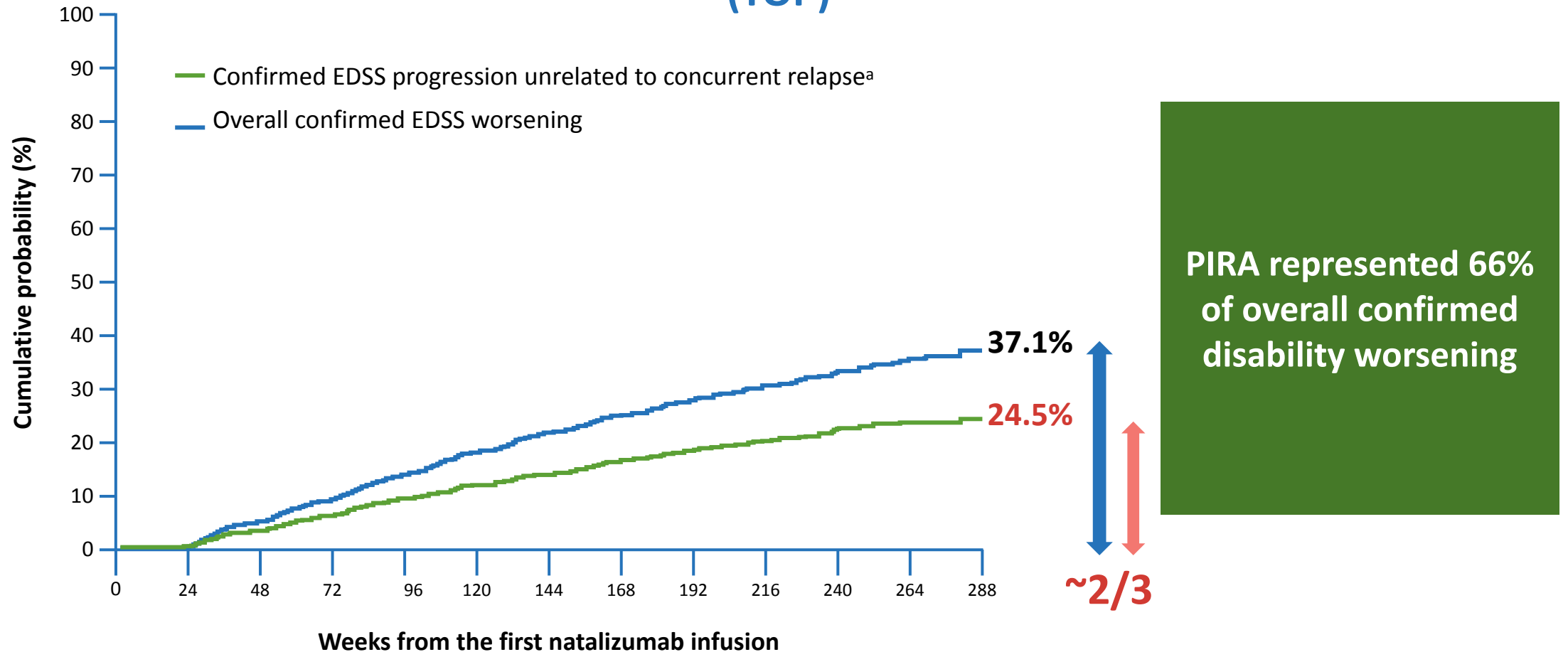
Redukce zánětu šetří potenciál rezervy v plasticitě
a redukuje neuronální poškození

Průběh RS v době vysoce účinné léčby



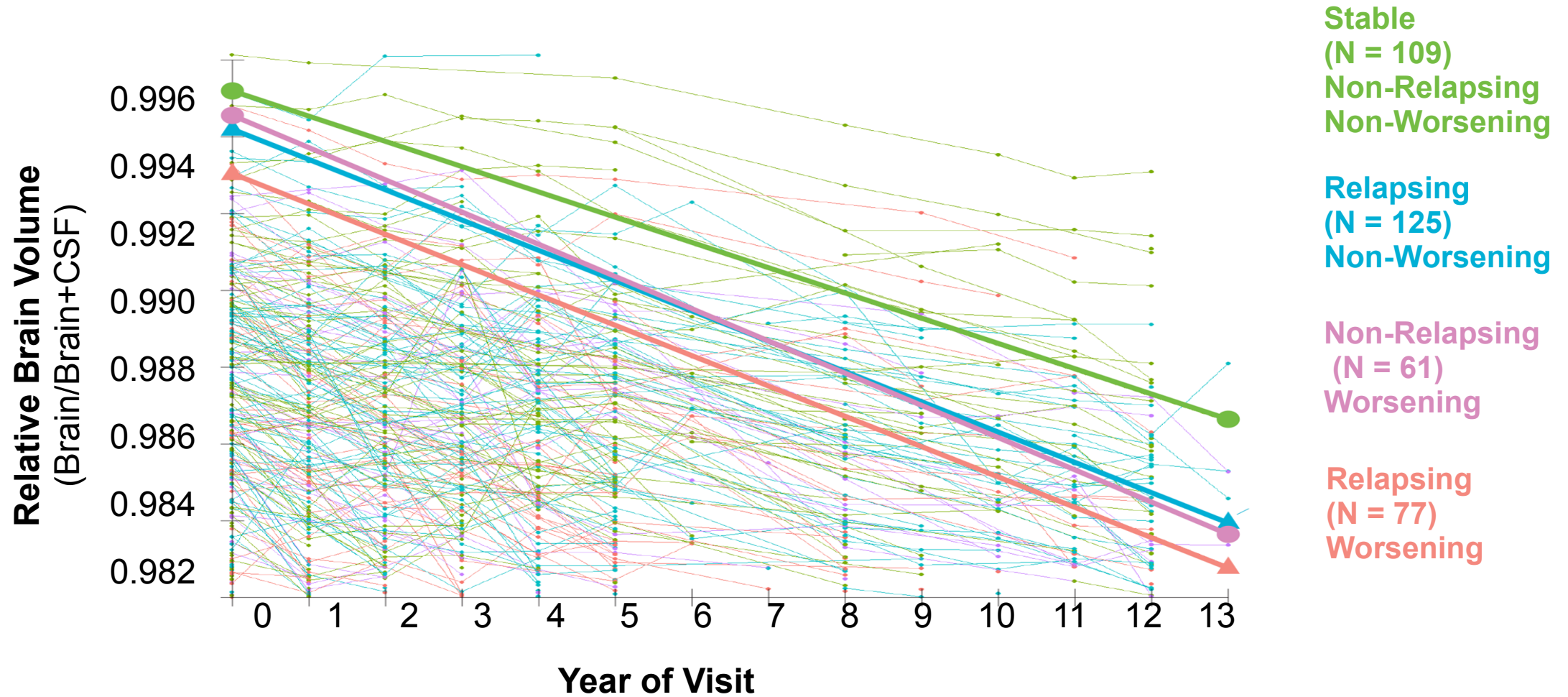
Progrese nezávislá na relapsech (PIRA)

Analysis of 5,562 patients with RRMS in the Tysabri Observational Programme (TOP)

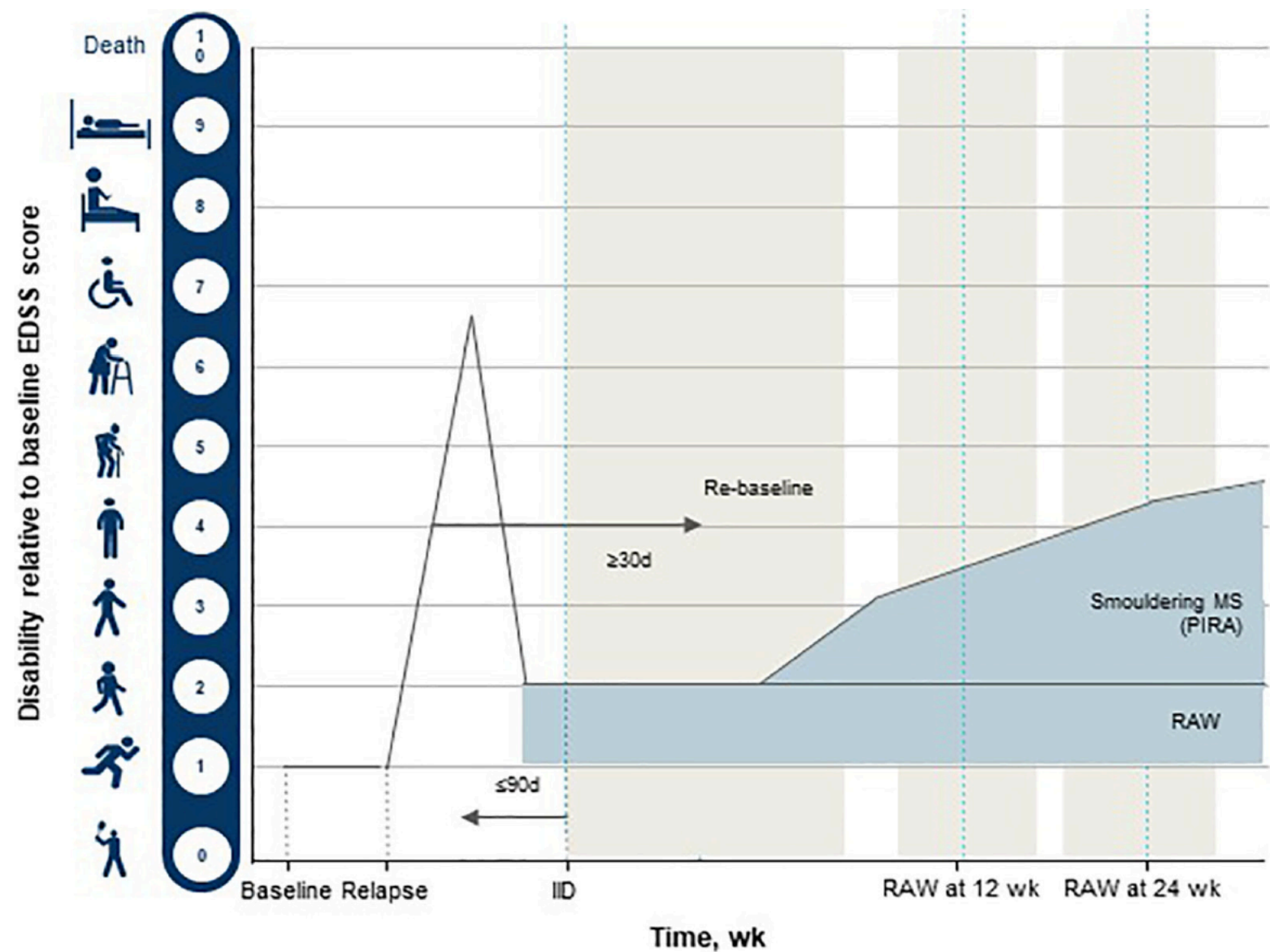


Adapted from Kappos L, et al. *Mult Scler* 2018; 24:963–973.

“Silent progression” je spojená s atrofií mozku



Doutnající RS



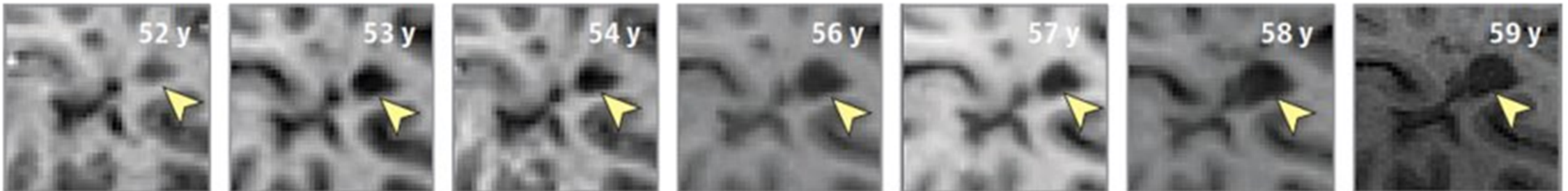
Doutnající RS

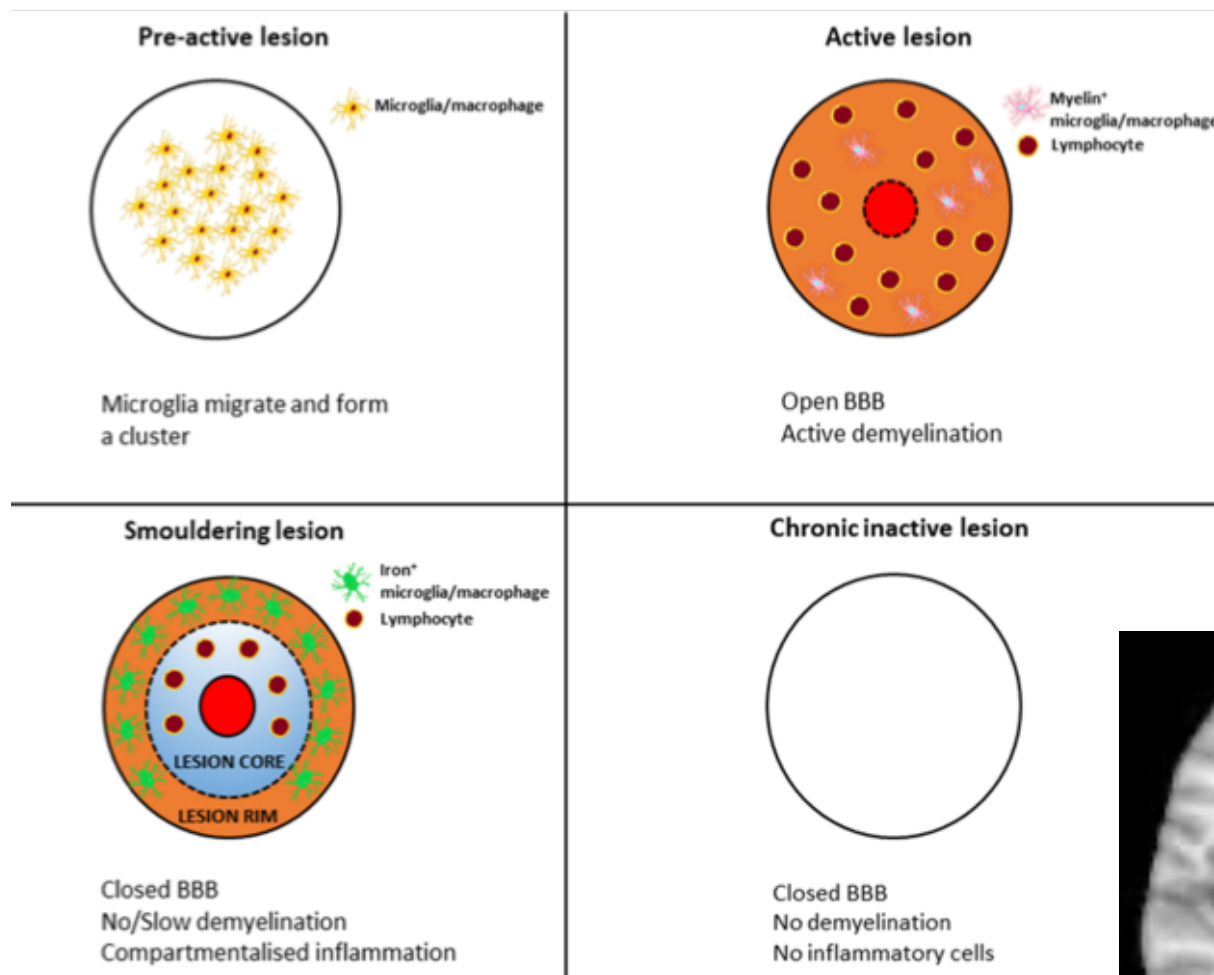
Trvalá progrese nezávislá na relapsech – PIRA (x RAW – zhoršování související s relapsy)

Chronický zánět uzavřený za HEB - chronické aktivní léze = pomalu se zvětšující až splývající léze na MR, demyelinizace v centru, aktivní mikroglie a makrofágy na okrajích – PRL, SEL

- lymfoidní folikuly a zánět na meningách
- kortikální demyelinizace
- nedostatečná remyelinizace
- axonální a neuronální ztráta – atrofie šedé a bílé hmoty

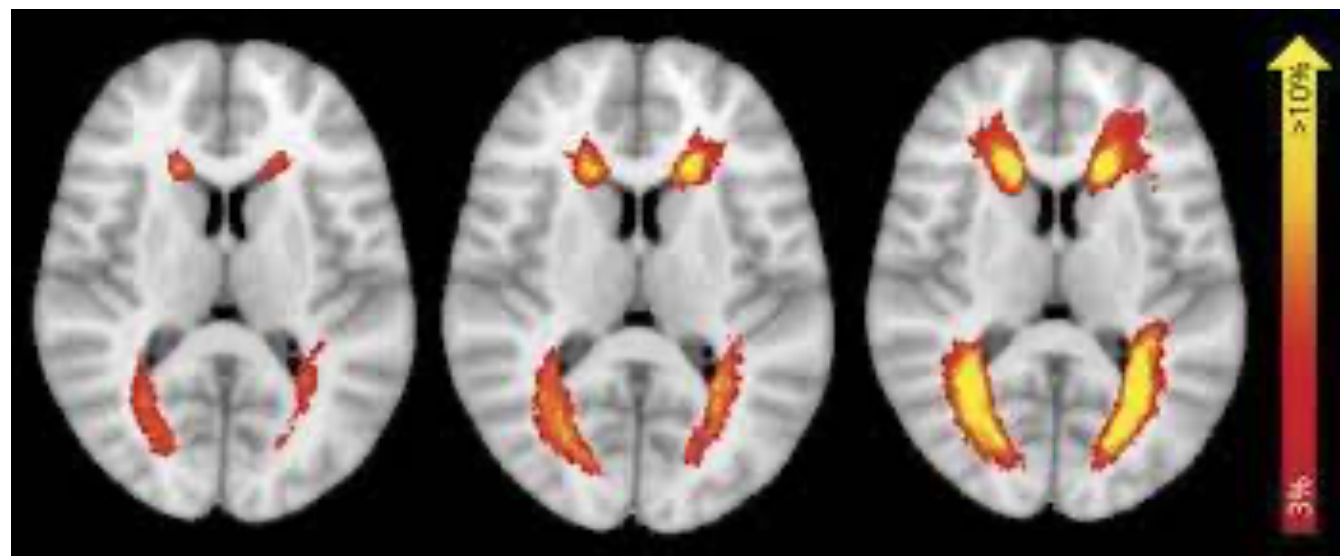
D MRI pathology of an occipital lesion that slowly expanded in vivo (lesion 10)





Objem pomalu expandujících lézí koreluje s mírou neurologického postižení

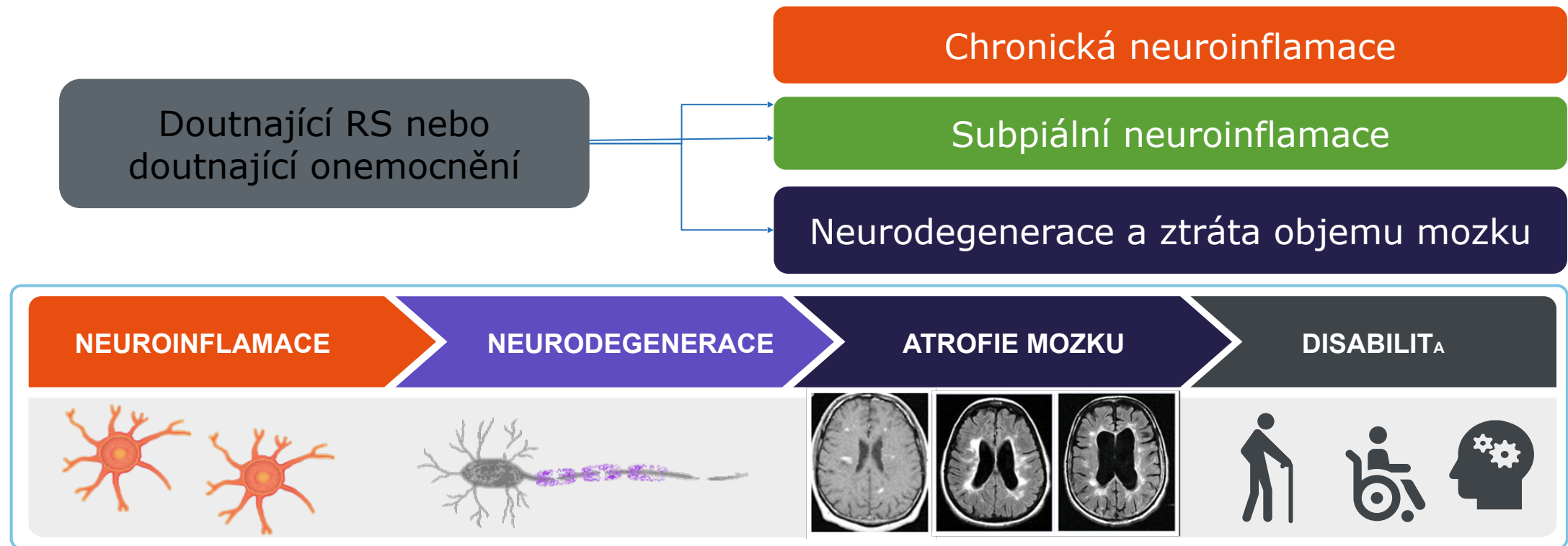
Vývoj typického ložiska v průběhu RS



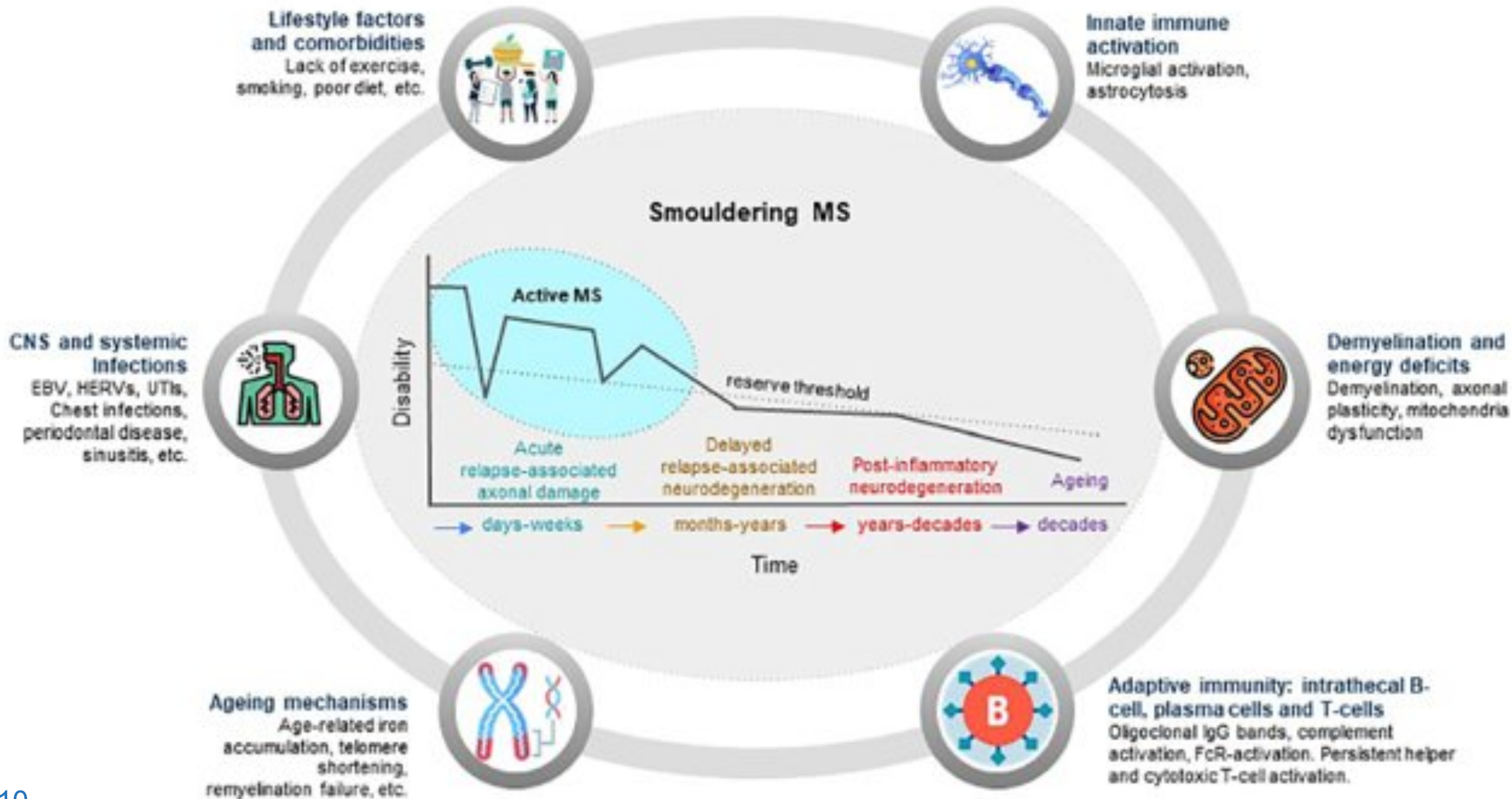
Pukoli D, *Int. J. Mol. Sci.* **2023**,
Calvi A, *Nature* 2022

Doutnající RS

- Doutnající onemocnění je zastřešující termín charakterizující chronický zánět CNS spojený s neurodegenerací, který vede k progresi disability, zahrnuje postižení bílé hmoty a kortikální zánět a neurodegeneraci; doutnající onemocnění začíná časně, dlouho před počátečními klinickými příznaky, u všech forem RS¹⁻⁶



RS: roztroušená skleróza; 1. Lassmann H. *Front Immunol.* 2019;9:3116; 2. Hagemeier J et al. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36:73-83; 3. Rissanen E, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018 Mar 6;5(3):e443; 4. Giovannoni G, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022 Jan 25;15:17562864211066751; 5. Elliott C, et al. *Brain.* 2019;142(9):2787-2799; 6. Giovannoni G, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9(Suppl 1):S5-48;
MRI images from: Trapp BD, Nave KA. *Ann Rev Neurosci.* 2008;31:247-69

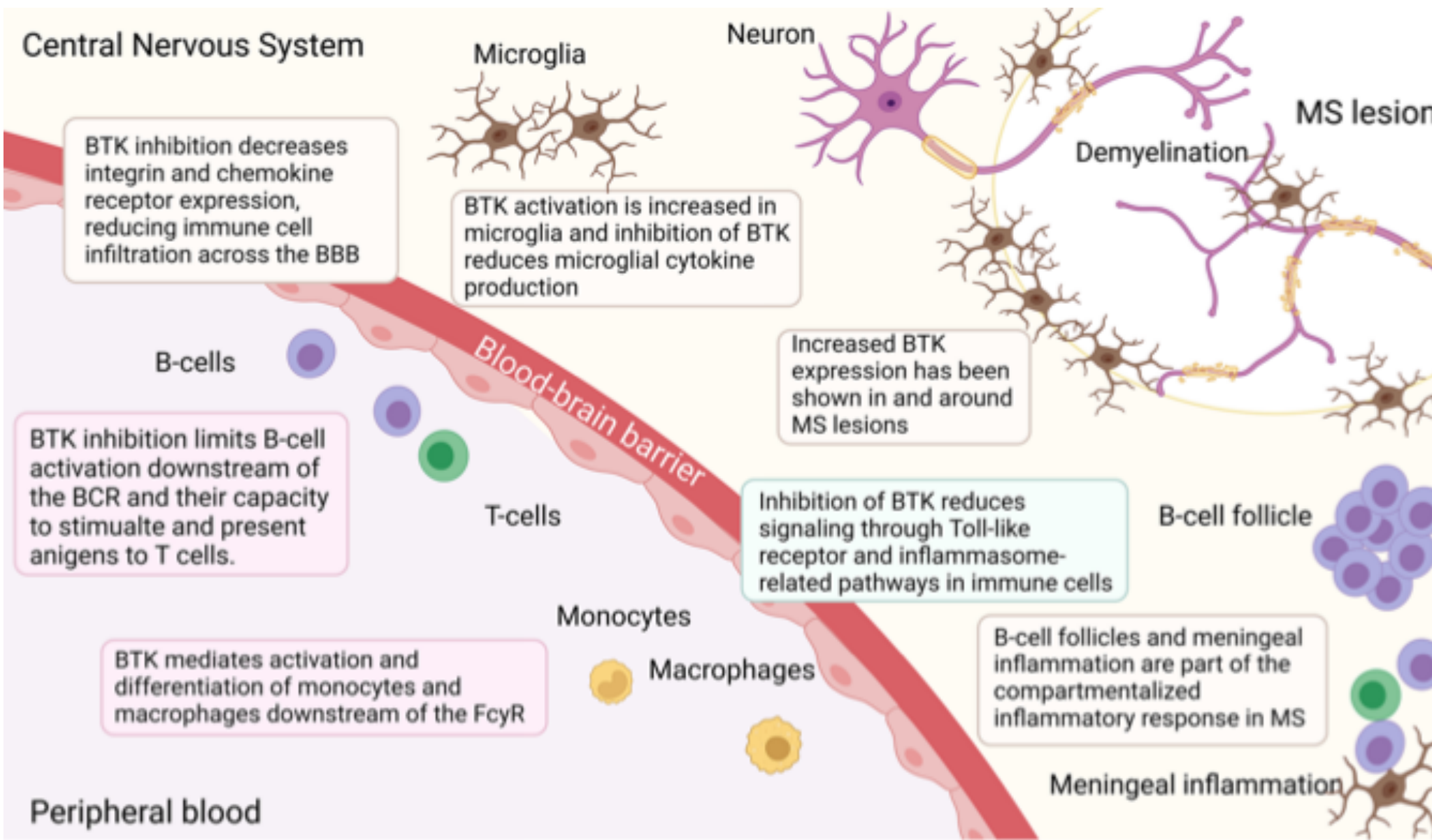


Inhibitory Brutonovy tyrozin kinázy

BTK
Intracelulární
signální molekula,
ovlivňuje
vyzrávání,
proliferaci a
aktivaci
myeloidních a B
buněk

Malá molekula,
proniká HEB

*Schneider Curr
Nerol Neurosci
Reports 2022*



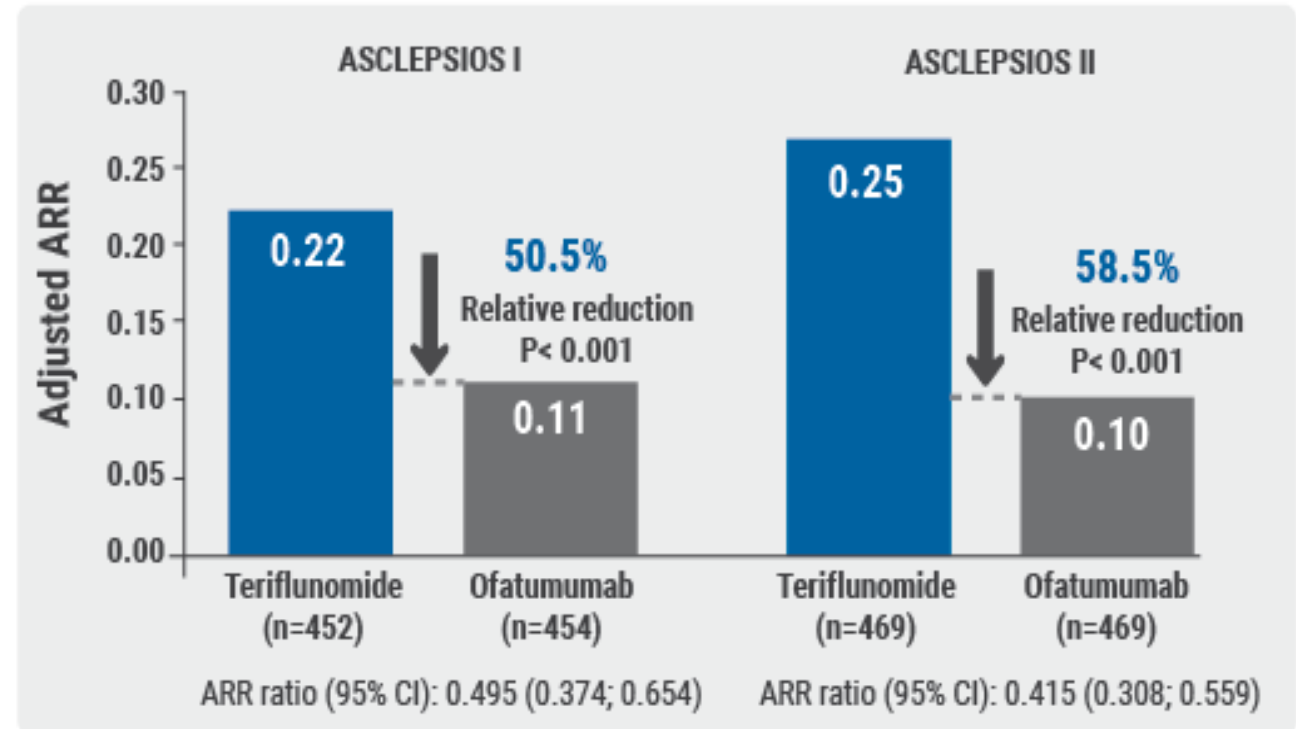
Algoritmus léčby RR RS



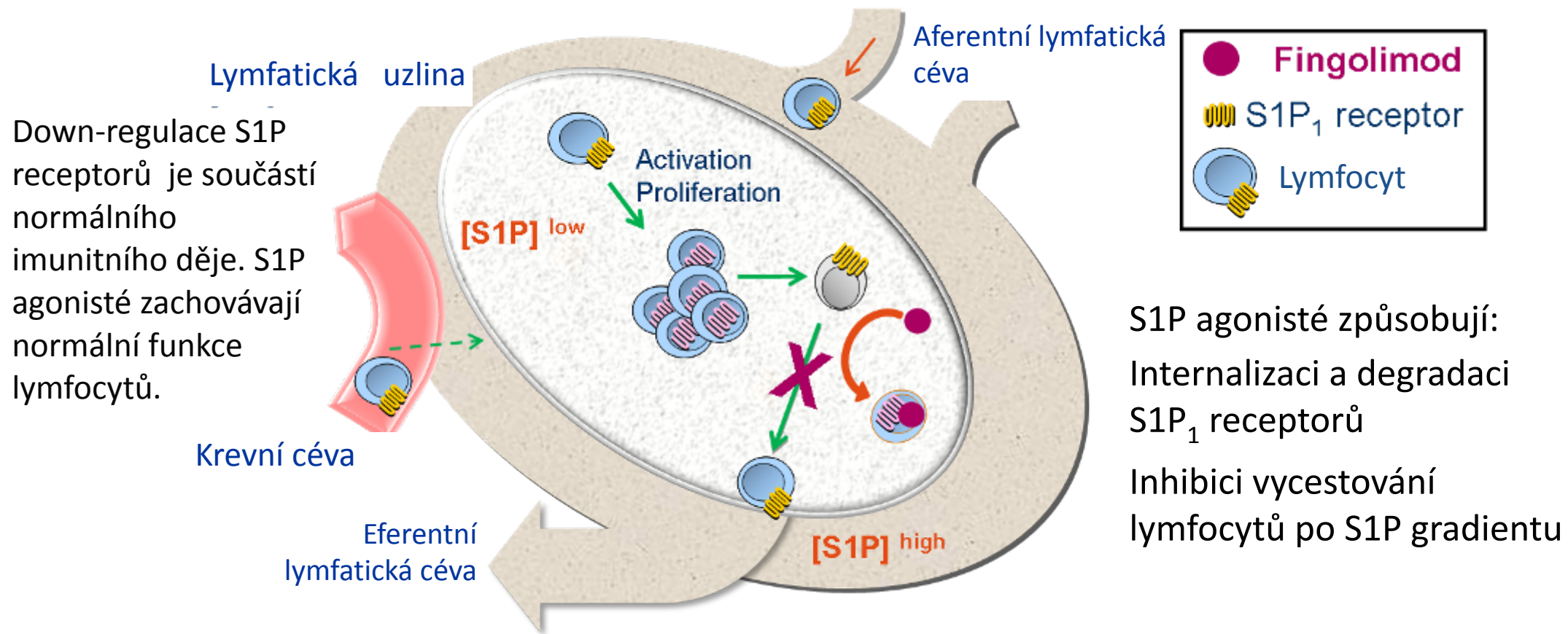
Ofatumumab - Kesimpta

- Plně humanizovaná monoklonální anti CD20 Ab
- Subkutánní podání 20mg 1x měsíčně samoaplikací
- Distribuován lymfatickým systémem do uzlin
- Vazba na extracelulární č. CD20 - rychlá a stabilní deplece Ab
- Lze podávat až do průkazu gravidity
- Minimální tvorba neutralizačních ab

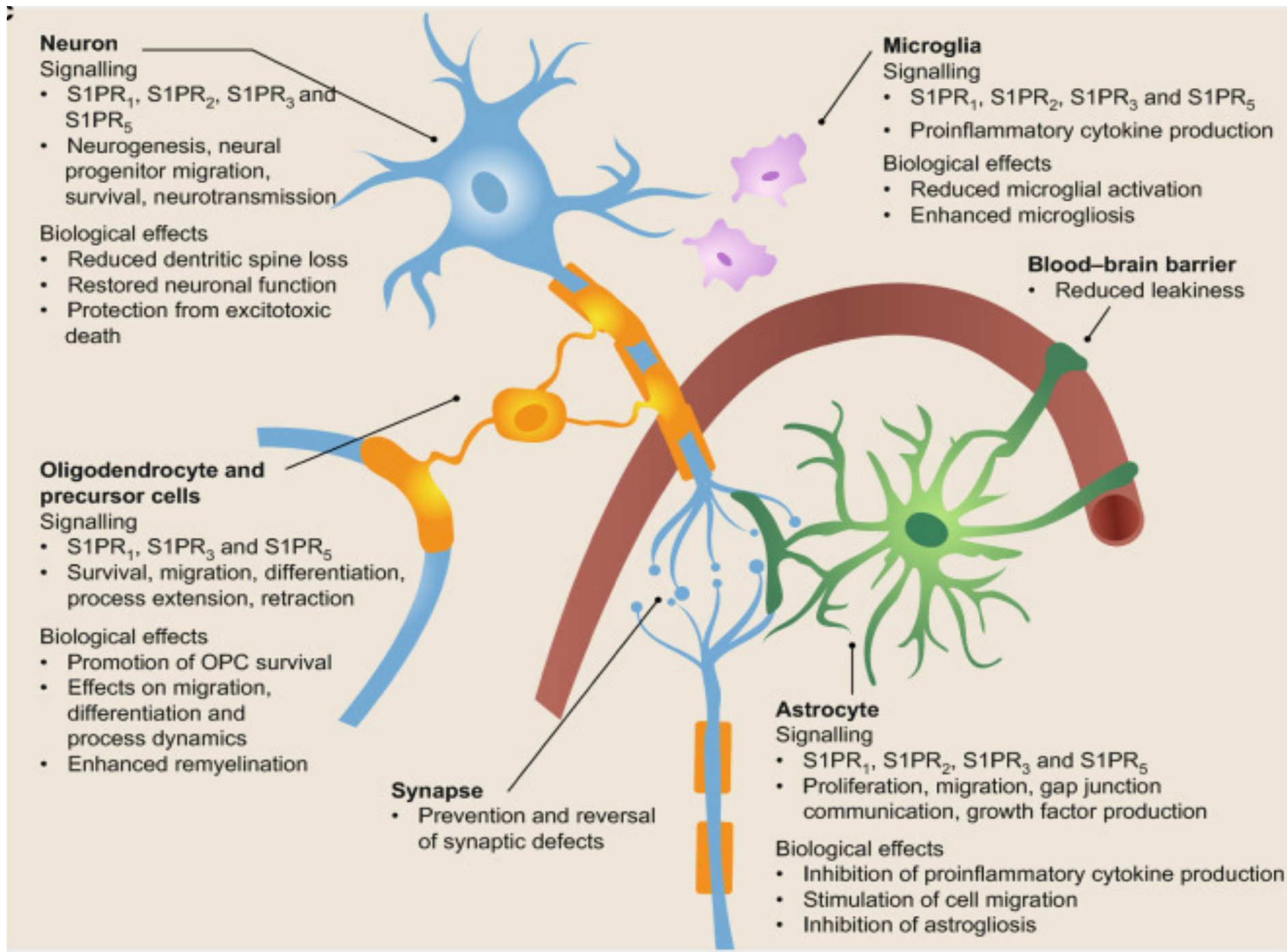
Studie Asclepios I a II, komparátor teriflunomid



Mechanismus účinku S1P agonistů



S1P agonisté navozují reverzibilní retenci cirkulujících lymocytů v lymfatických uzlinách, snižují počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS



Selektivita S1P receptor agonistů

Receptor	Location ¹⁻³	Function ¹⁻³	Ozanimod Activity ⁵
 S1P ₁	Lymphocytes, astrocytes, oligodendrocytes, neurons, microglia, endothelial cells, AV node and conduction system, smooth muscle cells	Lymphocyte egress from lymphoid organs, neural cell migration/ function, blood vessel formation, heart rate slowing, endothelial barrier function, cardiovascular and nervous system development	Yes fingolimod siponimod Ponesimod ozanimod
 S1P ₂	CNS, endothelial cells, smooth muscle cells, immune cells, cardiovascular cells	Hearing and balance, endothelial barrier function, vascular tone	No
 S1P ₃	Neurons, astrocytes, endothelial cells, smooth muscle cells, AV node and conduction system	Neural cell migration/function, endothelial barrier function, slowed heart conduction	No fingolimod
 S1P ₄	Lymphocytes (low levels)	Lymphoid tissue expression, dendritic and Th17 cell function, vasoconstriction	No fingolimod
 S1P ₅	Oligodendrocytes, NK cells, CNS	Oligodendrocyte function (including myelination ^{4,5}), NK cell migration	Yes fingolimod Siponimod ozanimod