

Budoucnost biologické léčby SLE

V současné době probíhá intenzivní vývoj celé řady molekul s nejrůznějšími mechanismy účinku, které by v budoucnu mohly umožnit bezpečnou a dlouhodobou kontrolu nad tímto závažným autoimunním onemocněním.

Z dalších antiinterferonových protilátek byl zkoušen **rontalizumab** – humánní monoklonální protilátka proti IFN- α , která se váže na všech 12 podtypů IFN- α a zabraňuje signalizaci přes receptor IFN typu I, jeho efekt na dosažení SRI 4 odpovědi byl však minimální (30). **Sifalimumab** je plně humánní monoklonální protilátka proti imunoglobulinu G1 κ , která se váže na většinu podtypů IFN- α a neutralizuje je. V jediné studii (31) zlepšil sifalimumab po 52 týdnech SRI 4, (RR 1,28; CI 1,02 až 1,61; $p = 0,03$), zlepšení BICLA nedosáhlo významnosti, rovněž tak ani nebyla pozorována možnost redukce dávek glukokortikoidů.

Rovněž tak **abatacept** blokující kostimulační systém aktivace T lymfocytů CD28–CD80/86 prostřednictvím rekombinantní molekuly CTLA4 a Fc fragmentu IgG1 neměl signifikantní efekt u pacientů se SLE a s lupusovou nefritidou (32).

Z dalších inhibitorů BlyS byl v léčbě SLE studován **blisibimod**. Byl použit ve dvou studiích u celkem 988 pacientů, přičemž nedošlo k významnému zvýšení SRI 4 odpovědi po 52 týdnech sledování, rovněž tak nebyl pozorován významnější vliv na redukcii dávek glukokortikoidů (33, 34). **Tabalumab** je plně lidská monoklonální protilátka IgG4, která váže a neutralizuje membránový i rozpustný BAFF. Dvě studie (35, 36) zahrnovaly 2 262 pacientů, přičemž došlo k významnému zvýšení SRI 5 odpovědi po 52 týdnech (RR 1,23; CI 1,06 až 1,42; $p = 0,005$), změna dávky glukokortikoidů nebyla signifikantní. Použití **ataceptu** u pacientů se SLE bez lupusové nefritidy nevedlo k významnému klinickému efektu, naopak použití subkutánního **telitaceptu** mělo dobrý vliv na dosažení SRI 4 odpovědi u pacientů s aktivním SLE (37, 38).

Obinutuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti CD20 II. typu třídy IgG1, která má ve srovnání s rituximabem lepší afinitu k receptorům Fc γ RIIIA na imunitních receptorových buňkách. Má výrazně zvýšenou protilátkou indukovanou cytotoxickou reakci (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC) a působí také jako silnější induktor přímé buněčné smrti (direct cell death, DCD). Ve studii na 125 pacientech s aktivní lupusovou nefritidou třídy III/IV bylo při dobrém bezpečnostním profilu při přidání obinutuzumabu k léčbě mykofenolát mofetilem a glukokortikoidy dosaženo vyššího počtu kompletních nebo parciálních renálních odpovědí ve srovnání s placebem. Navíc u pacientů s nedostatečnou odpovědí na rituximab obinutuzumab zlepšil skóre aktivity onemocnění a dosáhl deplece B buněk, což naznačuje jeho potenciální roli jako alternativní léčby v refrakterních případech (39).

Naproti tomu **okrelizumab**, humanizovaná protilátka proti CD20, neprokázal efekt na dosažení kompletní/parciální renální odpovědi u pacientů s lupusovou nefritidou (40).

Dalším z léků zkoušených v léčbě aktivního SLE je **ustekinumab** plně humánní monoklonální protilátka, která vazbou na podjednotku p40 interleukinů 12 a 23 (IL-12 a IL-23) blokuje zánětlivou odpověď organismu. Jeho přidání ke standardní terapii vedlo po 24 týdnech sledování k dosažení SRI 4 odpovědi u 62 % pacientů oproti 33 % v placebové

skupině ($p = 0,006$), přičemž bezpečnostní profil léku byl dobrý, kromě zvýšeného počtu infekcí se nevyskytly jiné závažné komplikace (41).

Další slibnou molekulou je **dapirolizumab pegol**, PEGylovaný fragment protilátky anti-CD40L, který blokuje interakce CD40–CD40L, čímž zabraňuje aktivaci B buněk a produkci autoprotilátek. Ve studii fáze II u pacientů se středně až těžce aktivním SLE (42) vykazoval intravenózní dapirolizumab pegol (6/24/45 mg/kg) po 24 týdnech léčby klinické i imunologické zlepšení ve všech dávkovacích režimech, ačkoli nebyl prokázán jasný vztah mezi dávkou a odpovědí. Rovněž tak prokázal i přijatelný bezpečnostní profil bez zvýšeného trombotického rizika.

Studie fáze III PHOENIX GO (43) prokázala vyšší účinnost dapirolizumab pegolu (24 mg/kg) ve srovnání s placebem u pacientů se středně těžkým až těžkým SLE. Léčba vedla k významně vyšší míře odpovědi na BICLA v léčené skupině (49,5 % vs. 34,6 %) spolu se zlepšením odpovědi SRI 4 (60,1 % vs. 41,1 %) a snížení počtu závažných vzplanutí (11,6 % vs. 23,4 %). Zatímco nežádoucí účinky související s léčbou byly častější u dapirolizumab pegolu, závažné nežádoucí účinky byly méně časté, což naznačuje přijatelný bezpečnostní profil. PEGylovaná struktura dapirolizumab pegolu navíc může omezit přenos léku placentou, což naznačuje jeho potenciální použití během těhotenství.

Litifilimab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která je zaměřena na antigen 2 plazmacytoidních dendritických buněk (BDCA2), čímž potlačuje produkci interferonů typu I, cytokinů a chemokinů – klíčových mediátorů v patogenezi SLE. Tento mechanismus poskytuje nový přístup k modulaci interferonové dráhy u SLE, odlišný od přímé blokady cytokinů nebo receptorů.

Ve studii fáze II (LILAC) (44) prokázal subkutánní litifilimab (450 mg) podávaný po dobu 24 týdnů superioritu oproti placebo ve snížení počtu aktivních kloubů u pacientů se SLE s artritidou a aktivním kožním onemocněním; výsledky většiny sekundárních koncových ukazatelů (kožní skóre, globální aktivita SLE) však nebyly konzistentní. V průběhu léčby byl zaznamenán výskyt herpes zoster u 2 pacientů a jeden případ herpetické keratitidy. V současné době probíhají studie fáze III, které mají potvrdit účinnost a bezpečnost litifilimabu.

Upadacitinib je selektivní inhibitor Janusovy kinázy 1 (JAK1), který blokuje signalizaci prostřednictvím mnoha cytokinových drah zapojených do patogeneze SLE, včetně interferonů typu I a II a interleukinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 a IL-15.

Ve studii fáze II SLEek (45) dosáhlo odpovědi SRI 4 ve 24. týdnu více pacientů, kteří dostávali upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně, ve srovnání s placebem (54,8 % vs. 37,3 %). Rovněž bylo prokázáno častější zlepšení odpovědi BICLA a dosažení LLDAS a pozorováno méně vzplanutí onemocnění. Bezpečnostní profil odpovídal profilu pozorovanému u jiných schválených indikací, jako je revmatoidní artritida a psoriatická artritida. V současné době probíhají další studie fáze III u středně těžkého až těžkého SLE.

Deukravacitinib je perorální selektivní alosterický inhibitor tyrozinkinázy 2 (TYK2), který inhibuje signální dráhy zprostředkované interferony typu I a interleukiny IL-10, IL-12 a IL-23, což jsou klíčové cytokiny v patogenezi SLE.