

Farmakoterapia stwardnienia rozsianego – przegląd terapii modyfikujących przebieg choroby oraz innowacyjnych kierunków terapeutycznych

Pharmacotherapy for multiple sclerosis: an overview of disease-modifying therapies and innovative treatment approaches

Karolina Pawlak¹, Jan Kotz¹, Anna Zielonka¹, Zofia Grudzień¹, Julia Borowiec¹, Danuta Szkutnik-Fiedler²

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>), Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej

² Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>), Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego, która prowadzi do demielinizacji i neurodegeneracji. W artykule podkreślono złożoną etiologię SM, wynikającą z interakcji czynników genetycznych i środowiskowych oraz kluczową rolę limfocytów T i B w patogenezie. Omówiono dostępne terapie modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Therapies*, DMT), uwzględniając ich klasę terapeutyczną, mechanizm działania, drogę podania, zastosowanie kliniczne, zalety oraz ograniczenia. W pracy uwzględniono także nowe kierunki terapeutyczne, w tym terapię CAR-T (ang. *Chimeric Antigen Receptor T cells*), przeciwciała anti-CD40L, inhibitory BTK (ang. *Bruton Tyrosine Kinase*), terapię genową CRISPR-Cas9 (ang. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), przeszczep komórek macierzystych, badania nad rozwojem nowych przeciwciał monoklonalnych i terapii komórkowych. Nowoczesne strategie poprzez koncentrację na bardziej selektywnym wpływie na układ odpornościowy oraz wspieraniu procesów remielinizacji i neuroprotekcji dają nadzieję na skuteczniejsze leczenie, zwłaszcza w postępujących postaciach SM. (*Farm Współ* 2026; 19: 33-41) doi: 10.53139/FW.20261906

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane (SM), immunoterapia, terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT), neuroprotekcja, remielinizacja

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system that leads to demyelination and neurodegeneration. This article highlights the complex etiology of MS, resulting from the interaction of genetic and environmental factors, and the key role of T and B cells in its pathogenesis. Available disease-modifying therapies (DMTs) are discussed, with consideration of their therapeutic class, mechanism of action, route of administration, clinical applications, advantages, and limitations. The paper also addresses new therapeutic directions, including CAR-T therapy, anti-CD40L antibodies, BTK inhibitors, CRISPR-Cas9 gene therapy, stem cell transplantation, and the development of new monoclonal antibodies and cell therapies. Modern strategies, by focusing on a more targeted impact on the immune system and supporting remyelination and neuroprotection, offer hope for more effective treatment, especially in progressive forms of MS. (*Farm Współ* 2026; 19: 33-41) doi: 10.53139/FW.20261906

Keywords: multiple sclerosis (MS), immunotherapy, disease-modifying therapies (DMTs), neuroprotection, remyelination

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą, zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym, prowadzącą do demielinizacji oraz postępującej neurodegeneracji [1]. Proces chorobowy obejmuje uszkodzenie osłonek mielinowych oraz aksonów w mózgu i rdzeniu kręgowym, co skutkuje powstawaniem rozsianych w czasie i przestrzeni ognisk uszkodzenia oraz zróżnicowanymi objawami neurologicznymi [2].

Etiopatogeneza SM ma charakter wieloczynnikowy i wynika z interakcji czynników genetycznych oraz środowiskowych, które prowadzą do utraty tolerancji immunologicznej wobec antygenów mieliny oraz nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego [2-4]. Kluczową rolę w patogenezie odgrywiają limfocyty T, inicjujące odpowiedź zapalną w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast limfocyty B uczestniczą w jej podtrzymaniu oraz progresji choroby. Wykazano, że komórki B mogą tworzyć ektopowe struktury limfoidalne w oponach mózgowo-rdzeniowych oraz produkować przeciwciała, nasilając przewlekły stan zapalny [5].

Obraz kliniczny SM jest zróżnicowany i zależy od postaci choroby. Najczęściej występuje postać rzutowo-remisyjna (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS), natomiast w dalszym przebiegu może dojść do rozwoju postaci wtórnie postępującej (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*, SPMS) [1]. U części pacjentów od początku choroby obserwuje się postać pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*, PPMS), charakteryzującą się stopniowym narastaniem niepełnosprawności [2]. W postaciach postępujących obserwuje się utrzymującą się aktywację mikrogleju oraz przewlekły stan zapalny w obrębie OUN, mimo zmniejszonego napływu komórek z obwodu, co skutkuje większym udziałem procesów neurodegeneracyjnych oraz słabszą odpowiedzią na leczenie przeciwzapalne [3,5].

Farmakoterapia stosowana w SM

Nie istnieje obecnie leczenie przyczynowe SM, dlatego terapia obejmuje trzy główne obszary: leczenie objawowe, leczenie rzutów i leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Therapies*, DMT) [6]. W dalszej części omówione zostaną DMT, stanowiące podstawę współczesnego postępowania w SM [1,6].

Celem DMT jest ograniczenie aktywności zapal-

nej oraz zmniejszenie częstości rzutów choroby [1]. Wprowadzenie nowoczesnych leków immunomodulujących oraz przeciwciał monoklonalnych istotnie poprawiło rokowanie pacjentów [2], przy czym terapie anti-CD20 stały się jednym z najczęściej wybieranych opcji pierwszego rzutu ze względu na wysoką skuteczność i selektywne działanie na dojrzałe limfocyty B [4]. Dostępne terapie są najbardziej skuteczne w fazie zapalnej SM, natomiast wykazują ograniczoną skuteczność w hamowaniu procesów neurodegeneracyjnych w postaciach postępujących choroby [3,5].

W związku z tym w ostatnich latach rozwijane są nowe strategie terapeutyczne, ukierunkowane na bardziej selektywne modulowanie układu immunologicznego oraz wpływ na mechanizmy neurodegeneracyjne [2]. Obejmują one m.in. terapie komórkowe, nowoczesne przeciwciała monoklonalne oraz podejścia immunologiczne o wysokiej swoistości, które stanowią obiecujący kierunek dalszego rozwoju leczenia SM [5].

W tabeli I przedstawiono dostępne terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT), uwzględniając ich klasę terapeutyczną, mechanizm działania, drogę podania, zastosowanie kliniczne oraz działania niepożądane.

Potencjalne opcje leczenia stwardnienia rozsianego

Istnieje wiele przeciwciał skierowanych przeciwko limfocytom B, które stanowią podstawę leczenia SM, lecz ich umiejętność penetracji do OUN jest ograniczona. Z tego powodu podjęto próbę stworzenia terapii, które umożliwiłyby przekroczenie tej bariery i zwalczanie stanu zapalnego w obrębie mieszków limfocytów B [7], co ma szczególne znaczenie w kontekście zapalenia utrzymującego się niezależnie od napływu komórek z obwodu [6]. Są to przykładowo terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym CAR-T (ang. *Chimeric Antigen Receptor T cells*), anti-CD40L i inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton Tyrosine Kinase*, BTK) [6,7].

Terapia CAR-T

Chimeryczne receptory antygenowe (ang. *Chimeric Antigen Receptor*, CAR) są syntetycznymi receptorami, które zostają wprowadzone za pośrednictwem wektorów wirusowych do komórek układu odpornościowego. Po połączeniu się z miejscem docelowym inicjowana jest proliferacja limfocytów T i uwalnianie cytokin, które atakują komórki docelowe [4]. Limfocyty T z chi-

Tabela I. Główne leki modyfikujące przebieg SM [1-8,10]
 Table I. Major disease-modifying drugs for MS [1-8,10]

Lek	Klasa terapeutyczna	Mechanizm działania	Droga podania	Zastosowanie kliniczne	Działania niepożądane	Uwagi	Źródła
Interferon β	Immunomodulator	Zmniejszenie aktywności limfocytów T oraz ograniczenie produkcji cytokin prozapalnych	Podskórnie lub domięśniowo	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Objawy grypopodobne, bóle głowy Depresja, myśli samobójcze Uszkodzenie wątroby Objawy związane z drogą podania (reakcje w miejscu wstrzyknięcia), wstrząs anafilaktyczny	Terapia pierwszego rzutu o umiarkowanej skuteczności i dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa	[1,2]
Octan glatirameru	Immunomodulator	Inicjacja odpowiedzi immunologicznej o charakterze przeciwwzapalnym oraz zmniejszenie reakcji zapalnej limfocytów T przeciw osłonkom mielinowym	Podskórnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Objawy związane z drogą podania (reakcje w miejscu wstrzyknięcia) Lipootrofia, wstrząs anafilaktyczny, martwica skóry	Bardzo dobry profil bezpieczeństwa	[1-3]
Fumaran dimetylu	Immunomodulator o działaniu antyoksydacyjnym	Modulowanie szlaków metabolicznych, w tym aktywacja szlaku czynnika NrF2, co skutkuje zwiększeniem odpowiedzi antyoksydacyjnej i zmniejszeniem stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego	Doustnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Wielooogniskowa leukoencefalopatia Podwyższony poziom aminotransferaz w surowicy krwi Limfopenia	Częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i zaczerwienienie skóry	[1-3,5]
Fumaran dimetylu*	Immunomodulator o działaniu antyoksydacyjnym	Analogiczny do fumaranu dimetylu	Doustnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Wielooogniskowa leukoencefalopatia Podwyższony poziom aminotransferaz w surowicy krwi Limfopenia	Prolek fumaranu dimetylu. Lepsza tolerancja, żółtkowoczerwona w porównaniu z fumaranu dimetylu	[1,5]
Teriflunomid	Lek immunomodulujący o działaniu antyproliferacyjnym	Hamowanie dehydrogenazy dihydroorotanowej, co ogranicza syntezę pirymidyn i proliferację aktywowanych limfocytów T i B	Doustnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Podwyższony poziom aminotransferaz w surowicy krwi Neuropatia Nadciśnienie	Przeciwwskazany w ciąży ze względu na działanie teratogenne	[1-5]

Fingolimod	Modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanu	Zatrzymywanie limfocytów w węzłach chłonnych (modulacji receptorów sfingozyno-1-fosforanu), ograniczenie ich migracji do OUN	Doustnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Limfopenia Ryzyko wystąpienia zespołu odwrotnej tynej encefalopatii Rak skóry Obrzęk płamki żółtej	[1-3,6-8,10]
Siponimod	Selektywny modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanu	Selektywna modulacja receptorów sfingozyno-1-fosforanu typu 1 i 5, ograniczenie migracji limfocytów i stanu zapalnego w OUN	Doustnie	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Limfopenia Bradykardia Obrzęk płamki żółtej Nadciśnienie	[1-3,5]
Ponesimod	Modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanu	Hamowanie migracji limfocytów poprzez selektywną modulację receptorów sfingozyno-1-fosforanu typu 1	Doustnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Limfopenia Bradykardia Obrzęk płamki żółtej Nadciśnienie	[1-3]
Natalizumab	Przeciwciało monoklonalne przeciw ciału integrynie alfa-4	Blokowanie adhezji limfocytów do śródbronki naczyń, uniemożliwiających przejście przez barierę krew-mózg	Dożylnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Wieloogniskowa leukoencefalopatia Półpasiec Niewydolność wątroby	[1-5,7,10]
Alemtuzumab	Przeciwciało monoklonalne przeciw ciału CD52	Głęboka deplecja limfocytów T i B poprzez wiązanie antygenu CD52	Dożylnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Wtórna choroba autoimmunologiczna Limfopenia Wieloogniskowa leukoencefalopatia	[1-4]
Ocrelizumab	Przeciwciało monoklonalne przeciw ciału CD20	Selektywna deplecja limfocytów B CD20 dodatkowych, co zmniejsza aktywność zapalną w OUN	Dożylnie	Rzutowo-remisyjna oraz pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Częstsze poważne infekcje, reaktywacja HBV Rak piersi Wieloogniskowa leukoencefalopatia	[1-4,6,10]
Rytuksymab	Przeciwciało monoklonalne przeciw ciału CD20	Deplecja limfocytów B poprzez wiązanie CD20 i aktywację mechanizmów cytotoksycznych zależnych od układu dopełniacza	Dożylnie	Rzutowo-remisyjna oraz wtórnie postępująca postać (stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi)	Neutropenia Trombocytopenia Reaktywacja HBV	[1,2,4,10]

Ofatumumab	Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20	Indukcja deplecji limfocytów B poprzez aktywację cytotoksyczności zależnej od dopełniacza po związaniu CD20	Podskórnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Zwiększone infekcje, reaktywacja HBV	Możliwość samodzielnego podania przez pacjenta	[1-6,10]
Ublituximab*	Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20	Deplecja limfocytów B CD20 dodatnich	Dożylnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Zwiększone infekcje, reaktywacja HBV Wielooogniskowa leukoencefalopatia	Nowsza generacja terapii anti-CD20	[1,2]
Kladrybina	Terapia immunorekonstrykcyjna	Selektywna deplecja limfocytów poprzez uszkodzenie DNA i efekt immunorekonstrukcyjny	Doustnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Hepatotoksyczność Limfopenia Ryzyko reaktywacji ospy wietrznej	Terapia podawana w krótkich cyklach	[1-6]
Mitoksantron	Immunosupresant cytotoksyczny	Interkalacja DNA i hamowanie proliferacji komórek układu odpornościowego	Dożylnie	Rzutowo-remisyjna oraz wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Kardiotoksyczność	Ograniczone stosowanie z powodu kardiotoksyczności	[1-3,5]
Pegylowany interferon beta	Immunomodulator	Zmniejszenie aktywacji limfocytów T oraz ograniczenie produkcji cytokin prozapalnych	Podskórnie	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	Objawy grypopodobne Obniżony nastrój, Hepatotoksyczność Leukopenia	Wydłużony czas działania, większa stabilność metaboliczna oraz rzadsze dawkowanie w porównaniu do klasycznych interferonów	[1,2]

* - niedostępne w Polsce

DNA - kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B Virus*); Nrf 2 - jądrowy czynnik transkrypcyjny 2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*); OUN - ośrodkowy układ nerwowy (ang. *Central Nervous System*, CNS)

merycznym receptorem antygenowym ukierunkowane są na cząsteczkę powierzchniową CD19, obecną na rozmaitych limfocytach B, powodując ich niszczenie [5].

Terapia ta oferuje potencjał głębokiego i długotrwałego wyczerpania ich oraz potencjalnej remisji bez stosowania leków. Jej celem jest modyfikacja komórek układu odpornościowego na selektywne namierzenie i niszczenie patogennych limfocytów, a następnie ponowne odbudowanie układu odpornościowego i ograniczenie aktywności choroby [6].

Pomimo, że przeciwciała monoklonalne oraz CAR-T pełnią podobną rolę w leczeniu SM, to komórki CAR-T mogą wykazywać dłuższe działanie i zdolność do samopodziału, co daje im potencjalną przewagę nad przeciwciałami [2].

Przykładem może być strategia leczenia KYV-101 - terapia komórkami CAR-T anty-CD19, która jest obecnie w II fazie badań FDA u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym opornym na leczenie. Jej celem jest eliminacja limfocytów B, które odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby [5]. Wstępne wyniki wskazują, że terapia CAR-T może zmniejszyć stężenie IgG i produkcję pasm oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym [2,5]. Ponadto umożliwia ona skuteczniejsze przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego, co potencjalnie może doprowadzić do trwalszej remisji, przez eliminację komórek B również w kompartmentach niedostępnych dla przeciwciał monoklonalnych [4,5].

Istnieją jednak obawy dotyczące nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. Pacjenci z SM mają już rozregulowany stan odporności, zatem aktywacja komórek T może zwiększyć ryzyko niektórych toksyczności. Może to być zespół uwalniania cytokin czy zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego [7].

Terapia anty-CD40L

Terapia ukierunkowana na szlak CD40/CD40L stanowi obiecujące podejście w leczeniu stwardnienia rozsianego. CD40 jest białkiem obecnym na powierzchni niektórych komórek układu odpornościowego, takich jak komórki B, czy komórki dendrytyczne. Interakcja CD40L z CD40 prowadzi do aktywacji licznych kaskad prozapalnych. Ligand CD40 (CD40L) fizjologicznie nie występuje w ośrodkowym układzie nerwowym osób zdrowych, natomiast u osób z SM zaobserwowano jego obecność, co sugeruje udział CD40L w procesach patologicznych w SM. Dodatkowo badania wskazują, że

jednym z czynników wywołujących stwardnienie rozsiane jest wirus EBV (ang. *Epstein-Barr virus*). Wirus ten aktywuje ekspresję CD40L w komórkach B, przez co ukierunkowanie terapii na komórki CD40/CD40L staje się atrakcyjnym celem.

Pierwszym badanym lekiem ukierunkowanym na CD40L był toralizumab. W badaniach klinicznych wykazywał on dobrą tolerancję, a dane wskazywały na brak nawrotów w ciągu ostatnich 18 miesięcy i stabilne wyniki w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Jednak rozwój badań nad tym lekiem został przerwany z powodu występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Dzięki inżynierii Fc (fragmentu krystalizowalnego przeciwciała) opracowano przeciwciała drugiej generacji, które zmniejszyły ryzyko takich powikłań. Do tej grupy leków należy freksalimab - przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw CD40L. Hamuje on aktywację licznych komórek układu odpornościowego, w tym limfocytów T i B, komórek dendrytycznych, makrofagów oraz mikrogleju.

Freksalimab przeszedł badania II fazy u pacjentów z nawracająco-remisyjną postacią SM, w których pacjenci otrzymywali 1200 mg freksalimabu dożylnie co 4 tygodnie. Po 12 tygodniach zaobserwowano zahamowanie powstawania nowych zmian gadolinowych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W celu ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa freksalimabu w nieswoistym stwardnieniu rozsianym, prowadzone jest badanie kliniczne III fazy - FREXALT [5,7].

Przeciwciała monoklonalne

Oprócz licznych przeciwciał monoklonalnych obecnie stosowanych w terapii SM trwają badania nad nowymi cząsteczkami ukierunkowanymi na alternatywne cele molekularne. Elezanumab jest ludzkim przeciwciałem skierowanym przeciwko cząsteczce naprowadzającej A (ang. *Repulsive Guidance Molecule a*, RGMa). U pacjentów z ostrą postacią SM zaobserwowano znacząco wyższe poziomy RGMa. Cząsteczka ta odgrywa ważną rolę w układzie nerwowym, hamując wzrost aksonów oraz odbudowę oligodendrocytów. Badania I fazy przeprowadzone u pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego wykazały, że elezanumab zmniejsza poziom wolnej RGMa w płynie mózgowo-rdzeniowym, a także charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji [2,8].

Kolejnym badanym lekiem jest temelimab - huma-

nizowane przeciwciała monoklonalne klasy IgG4 skierowane przeciwko otocze endogennego retrowirusa typu W (ang. *Human Endogenous Retrovirus type W Envelope protein*, HERV-W-ENV). HERV poprzez integrację z ludzkim genomem, mogą modulować funkcję mikrogleju, indukując prozapalną aktywację makrofagów oraz hamując ekspresję czynników neuroprotektynowych. Badania II fazy u osób z rzutowo-emisyjną postacią SM nie wykazały istotnego wpływu temelimabu na liczbę zmian widocznych w MRI w porównaniu z placebo po 24 tygodniach. Jednak badanie potwierdziło działanie neuroprotektynowe tego leku [2,9].

Ze względu na dobrze poznaną funkcję komórek B w patomechanizmie SM, w ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzi terapia ukierunkowana na antygen CD19. Za ekspresję CD19 odpowiadają limfocyty pre-B i dojrzałe komórki B. Inebilizumab - humanizowane, afukozylowane przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 prowadzi do istotnego zmniejszenia liczby limfocytów B CD19+. Dotychczas przeprowadzono jedno badanie kliniczne z wykorzystaniem tego leku, w którym zaobserwowano zanik limfocytów B we wszystkich testowanych dawkach oraz redukcję liczby nowych zmian w mózgu w porównaniu z grupą placebo [2,10].

Inhibitory kinazy tyrozynowej BTK

Kinaza tyrozynowa Brutona to kluczowy enzym, który bierze udział w aktywacji i sygnalizacji limfocytów B, które uczestniczą w patogenezie stwardnienia rozsianego [5]. Ponadto bierze ona udział w ekspresji

w innych typach komórek układu odpornościowego, m.in. w limfocytach T, mastocytach, komórkach dendrytycznych, makrofagach czy mikrogleju, w którym moduluje fagocytozę i może wpływać na uszkodzenie mieliny w SM [2]. Inhibitory BTK selektywnie hamują jej aktywność. Są one w stanie przekraczać barierę krew-mózg, przez co mogą bezpośrednio oddziaływać na aktywację mikrogleju i stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym [5] oraz mieć potencjalny wpływ na procesy neurodegeneracyjne [4], które są głównymi czynnikami przyczyniającymi się do rozwinięcia postępującej postaci SM [5].

Hamowanie kinazy BTK moduluje aktywność komórek B, w tym pęcherzyków śródoponowych oraz łagodzi stany zapalne mikrogleju. W tabeli II przedstawiono przykłady inhibitorów BTK wraz z ich charakterystyką [5].

CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 (ang. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), czyli zgrupowane, regularnie przerywane, krótkie powtórzenia palindromiczne to zaawansowana technologia edycji genów, która umożliwia precyzyjną ich modyfikację. Stwarza możliwości opracowania ukierunkowanych terapii, szczególnie w leczeniu chorób związanych z układem odpornościowym oraz ośrodkowym układem nerwowym. CRISPR-Cas9 może zmniejszać patologiczne odpowiedzi immunologiczne poprzez zmianę genów kodujących cytokiny prozapalne (np. IL-17, IL-23) lub cząsteczek niezbędnych do aktywacji limfocytów T, co zostało wykazane w badaniach przedklinicznych.

Tabela II. Przykłady wybranych inhibitorów BTK [5]

Table II. Examples of selected BTK inhibitors [5]

Inhibitor BTK	Rodzaj SM	Typ inhibitora	Mechanizm działania	Faza badań
Tolebrutynib	RRMS, nSPMS, PPMS	Nieodwracalny	Skierowany przeciwko komórkom B i mikrogleju, penetracja do OUN	Faza 3
Fenebrutynib	RRMS, PPMS	Odwracalny	Skierowany przeciwko komórkom B i mikrogleju	Faza 3
Ewobrutynib	RRMS	Odwracalny	Skierowany przeciwko komórkom B	Faza 3
Remibrutynib	RRMS	Odwracalny	Skierowany przeciwko komórkom B i mikrogleju	Faza 3
Orelabrutynib	RRMS	Nieodwracalny	Modulacja mikrogleju, silna penetracja do OUN	Faza 2

nSPMS - nieaktywnie wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. *non-active Secondary Progressive Multiple Sclerosis*); PPMS - pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*); RRMS - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)

Udowodniono zdolność CRISPR do usuwania genów związanych z autoreaktywnością limfocytów T, co pozwalało na tłumienie stanu zapalnego ośrodkowego układu nerwowego w modelu zwierzęcym [5]. Podejście to umożliwiłoby potencjalnie trwałą modyfikację odpowiedzi immunologicznej, a nie jedynie jej czasowe hamowanie [4].

Co więcej, ukierunkowanie genów bogatych w powtórzenia leucynowe i białko z domeną podobną do immunoglobuliny 1 (ang. *Leucine-rich repeat and Ig domain-containing Nogo receptor-interacting protein 1*, LINGO-1), z wykorzystaniem CRISPR może sprzyjać regeneracji mielin. Jednocześnie zwiększona ekspresja czynników neurotroficznych, takich jak czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF), wykazuje działanie neuroprotektynne [5].

Transplantacja komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT)

Celem HSCT jest kondycjonowanie ablacyjne, mające na celu zniszczenie układu odpornościowego pacjenta, w tym patologicznych limfocytów, a następnie jego odbudowa przez wprowadzenie macierzystych komórek krwiotwórczych. W przypadku autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, AHSCT) są to komórki macierzyste układu krwi pacjenta [2].

AHSCT powoduje zmniejszenie liczby autoreaktywnych limfocytów T i przejściowy wzrost liczby limfocytów T regulatorowych (Treg) we krwi obwodowej. Udowodniono skuteczność tej terapii w leczeniu RRMS oraz SPMS. HSCT może nie tylko zmniejszyć aktywność zapalną, ale także opóźnić procesy neurodegeneracyjne, czego potwierdzeniem jest spadek poziomów lekkich łańcuchów neurofilamentowych [2].

Choć śmiertelność związana z terapią jest niska (2,1%), to z uwagi na potencjalne poważne działania niepożądane dotyczące immunoablacji, terapia AHSCT jest głównie zalecana dla pacjentów z agresywnym SM, u których wcześniejsze różne DMT nie przyniosły oczekiwanych efektów [1].

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że AHSCT może stabilizować lub poprawiać niepełnosprawność, zmniejszać nawroty i ograniczać aktywność choroby widoczną podczas badań rezonansem

magnetycznym, przy najwyższej skuteczności u młodszych pacjentów z relatywnie krótkim czasem trwania choroby [1].

Terapia komórkami macierzystymi mezenchymalnymi (ang. *Mesenchymal Stem Cells*, MSC)

Komórki macierzyste mezenchymalne to komórki, które znajdują się niemal we wszystkich tkankach organizmu oraz posiadają zdolność różnicowania się w komórki innego typu. MSC mogą potencjalnie wpływać na wspieranie remielinizacji oraz posiadać działanie neuroprotektynne, choć mechanizmy tych cech nie są w pełni poznane. Badania przedkliniczne na myszach wykazały poprawę funkcji neurologicznych i wzrost poziomu czynników neurotroficznych po terapii MSC. Jednak wyniki badań klinicznych wykazały niejasne rezultaty, a ich interpretacja jest ograniczona ze względu na brak randomizacji i heterogeniczność badań [2].

Immunoterapia komórkami Treg

Terapia oparta na limfocytach T regulowanych (Treg) stanowi obiecujące podejście w leczeniu SM, ukierunkowane na hamowanie patologicznej odpowiedzi autoimmunologicznej oraz wspieranie remielinizacji i procesów naprawczych w OUN. Wykorzystuje zdolność komórek Treg do kontrolowania przewlekłego stanu zapalnego, który odgrywa istotną rolę w progresji choroby [11].

Współczesne badania koncentrują się na genetycznym przeprogramowaniu limfocytów Treg w celu zwiększenia ich skuteczności i swoistości działania w miejscu uszkodzonych tkanek. Pozwoliłoby to na miejscową immunosupresję przy równoczesnym zachowaniu poprawnej funkcji układu odpornościowego poza OUN. Terapia ta jest na etapie rozwoju, lecz posiada ona kliniczny potencjał, by zapewnić długotrwały efekt terapeutyczny już po jednym cyklu terapii [11].

Podsumowanie

Dynamiczny rozwój innowacyjnych metod leczenia SM, szczególnie terapii komórkowych i genowych, stwarza realną szansę na istotną poprawę rokowania pacjentów oraz wdrożenie bardziej spersonalizowanych strategii leczenia w przyszłości.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Karolina Pawlak
Studenckie Koło Farmacji Klinicznej
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań
☎ (+48 61) 641 83 50
✉ 10pawlakkarolina@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 2023;13(1):47-70.
2. Olejnik P, Roszkowska Z, Adamus S, et al. Multiple sclerosis: a narrative overview of current pharmacotherapies and emerging treatment prospects. *Pharmacol Rep.* 2024;76(5):926-43.
3. Boutitah-Benyaich I, Eixarch H, Villaceros-Álvarez J, et al. Multiple sclerosis: molecular pathogenesis and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):324.
4. Sabatino JJ Jr, Cree BAC, Hauser SL. New Horizons for Multiple Sclerosis Therapy: 2025 and Beyond. *Ann Neurol.* 2025;98(2):317-28.
5. Albelo-Martínez M, Rizvi S. Progressive multiple sclerosis: Evaluating current therapies and exploring future treatment strategies. *Neurotherapeutics.* 2025;22(4):e00601.
6. Montague T, Drummond J, Ng K, et al. Advancements in multiple sclerosis. *Intern Med J.* 2025;55(6):895-904.
7. Conway SE, Galetta K. Therapeutic advances in multiple sclerosis: Novel therapies (immune checkpoint inhibitors, CAR-T, Anti-CD40L). *Neurotherapeutics.* 2025;22(4):e00558.
8. Kalluri HV, Rosebraugh MR, Misko TP, et al. Phase 1 Evaluation of Elezanumab (Anti-Repulsive Guidance Molecule A Monoclonal Antibody) in Healthy and Multiple Sclerosis Participants. *Ann Neurol.* 2023;93(2):285-96.
9. Hartung HP, Derfuss T, Cree BA, et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler.* 2022;28(3):429-40.
10. Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. *Mult Scler.* 2019;25(2):235-45.
11. Zhong Y, Stauss HJ. Targeted Therapy of Multiple Sclerosis: A Case for Antigen-Specific Tregs. *Cells.* 2024;13(10):797.