

ván na plazmocytech a na maligních myelomových buňkách, takže je běžně používán jako marker pro jejich imunohistochemickou identifikaci.

Antigen CD38 funguje jako ligand a receptor, váže se na antigen CD31, což je antigen nacházející se na povrchu četných buněk včetně endoteliálních buněk cévní stěny. Antigen CD38 tak umožňuje buněčnou interakci myelomových buněk s endoteliálními a dalšími buňkami.

Role antigenu CD38 je v organismu velmi široká, takže jistě čtenáře napadne otázka, proč byl vybrán právě antigen CD38 jako cíl monoklonální protilátky pro léčbu mnohočetného myelomu. Hlavním důvodem je mnohonásobně vyšší exprese antigenu CD38 na myelomových buňkách ve srovnání s ostatními buňkami, na nichž je také přítomen.

Je tu však i druhý důvod, a to je schopnost ovlivnit imunitní reakce tak, že působí proti imunitní dysfunkci, indukované myelomovými buňkami. Myelomové buňky potlačují aktivitu imunitního systému, a to jak B, tak T složku imunity. A podání monoklonální protilátky, cílící jak na CD38 antigen myelomových buněk, ale i na CD38 antigen regulačních buněk imunity, může eliminovat imunitní supresi a indukovat antimyelomovou imunitní reakci. Tento imunomodulační efekt daratumumabu zvyšuje adaptivní imunitní odpověď a zvyšuje poměr CD8:CD4 (30, 31).

Pozitrony emitující radionuklidy, vázající se na antigen CD38, jsou testovány pro nové moderní zobrazovací techniky (32).

3 Stručné představení mechanismů účinků daratumumabu

Destrukce myelomových buněk daratumumabem je důsledkem komplexního působení daratumumabu na plazmocyty a na myelomové buňky. Daratumumab indukuje několik současně probíhajících procesů, které vedou k destrukci plazmocyty či myelomové buňky. Nebudeme zabíhat do podrobností, jen zde tyto účinky stručně vyjmenujeme:

- přímá Fc-receptorem zprostředkovaná protilátková buněčná cytotoxicita (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity – ADCC*),

- protilátkou mediovaná fagocytóza (*Antibody Dependent Cell-mediated Phagocytosis – ADPCP*),
- na komplementu závisící cytotoxicita (*Complement Dependent Cytotoxicity – CDC*) (33, 34).

Při reakci typu ADCC se vazebná místa daratumumabu (Fab) naváží na antigen CD38 myelomové buňky a na volný Fc fragment daratumumabu se naváže na Fc receptor efektorových buněk, kterými jsou NK buňky, makrofágy, dendritické buňky a neutrofily. Tato vazba vede nakonec k buněčné lýze myelomové buňky. Proto byla pozorována synergie daratumumabu a imunomodulačních léků (Immuno Modulatory Drugs – IMiDs) používaných pro léčbu mnohočetného myelomu. Pokud se podají oba dva léky, tak dochází k výraznější lýze myelomových buněk než při podání těchto léků v monoterapii. Tento efekt se přičítá schopnosti léků ze skupiny IMiDs aktivovat efektorové buňky v procesu ADCC (35).

Gavriatopoulou a Fedele uvádějí, že kombinace daratumumabu a léku ze skupiny IMiDs je léčebně účinná i v těch případech, kdy je prokazatelná rezistence k monoterapii daratumumabem anebo daratumumabem anebo k léku ze skupiny IMiDs (36, 37).

V iničiálních preklinických experimentech indukoval daratumumab také na komplementu závisící cytotoxicitu (CDC) rychleji než kterákoliv jiná testovaná monoklonální protilátka (38, 39).

Daratumumab se osvědčil nejvíce ze všech testovaných 42 lidských protilátek namířených proti antigenu CD38. Nejintenzivněji destruuje myelomové buňky mechanismem CDC. Žádná jiná testovaná antiCD38 monoklonální protilátka neměla schopnost zabít maligní myelomové buňky v přítomnosti komplementu, jen daratumumab.

Daratumumab taktéž zvyšuje počty T helper a T cytotoxických buněk. Účinek daratumumabu na molekulární a imunologické úrovni je tedy komplexní, na jedné straně indukuje různými mechanismy smrt myelomových plazmocyty a na druhé straně ovlivňuje imunitní reakce nemocného tím, že eliminuje populaci silně imunosupresivně působících CD38 pozitivních TREGS buněk,

a tak umožní pozitivní CD8 T buněčnou odpověď (40–44).

4 Farmakokinetika daratumumabu

4.1 Nitrožilní aplikace

Po nitrožilní infuzi je dosažena maximální koncentrace ihned po ukončení infuze a následuje pokles po biexponenční křivce. Daratumumab má omezenou extravaskulární a tkáňovou distribuci. První klinické testy zkoumaly, zda daratumumab indukuje tvorbu protilátek. Vznik protilátek proti daratumumabu však nebyl v žádné studii detekován. Takže výhodnou této monoklonální protilátky je velmi nízká imunogenita.

Clearance daratumumabu se snižuje při zvyšování dávky, což znamená, že dochází k nasycení mechanismů clearance. Také při opakovaném podávání antiCD38 protilátky se snižuje její clearance, to se vysvětluje postupnou eliminací CD38 pozitivních buněk.

Poločas daratumumabu je (18 ± 9 dní), prodlužuje se zvyšující se dávkou a opakovaným podáváním.

V klinickém zkoušení byly testovány dvě dávky 8 a 16 mg a bylo analyzováno vysycení CD38 antigenů. Při podání 16 mg/kg docházelo k 99% vysycení cílových struktur, zatímco při dávce 8 mg/kg bylo vysyceno jen 40–50% cílových struktur. Tato vyšší dávka měla i vyšší léčebný účinek (45).

4.2 Podkožní aplikace

Podobně jako u rituximabu, který se zpočátku podával jen nitrožilně a teprve později byla vyvinuta podkožní forma aplikace, taktéž u daratumumabu byla v roce 2020 schválena i podkožní forma aplikace, která má urychlit podání a zjednodušit léčbu. Podkožní forma daratumumabu obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu PH20, což je endoglykosidáza, která degraduje glykosaminoglykany a hyaluronany v podkoží a umožní lepší disperzi a absorpci podkožně injikovaného daratumumabu. V prvních klinických studiích byly testovány dvě dávky 1 200 mg anebo 1 800 mg daratumumabu. Zjistilo se, že standardní dávka 16 mg/kg spíše odpovídal farmakokinetický profil podkožní dávky 1 800 mg. A další studie prokázaly, že podkožní