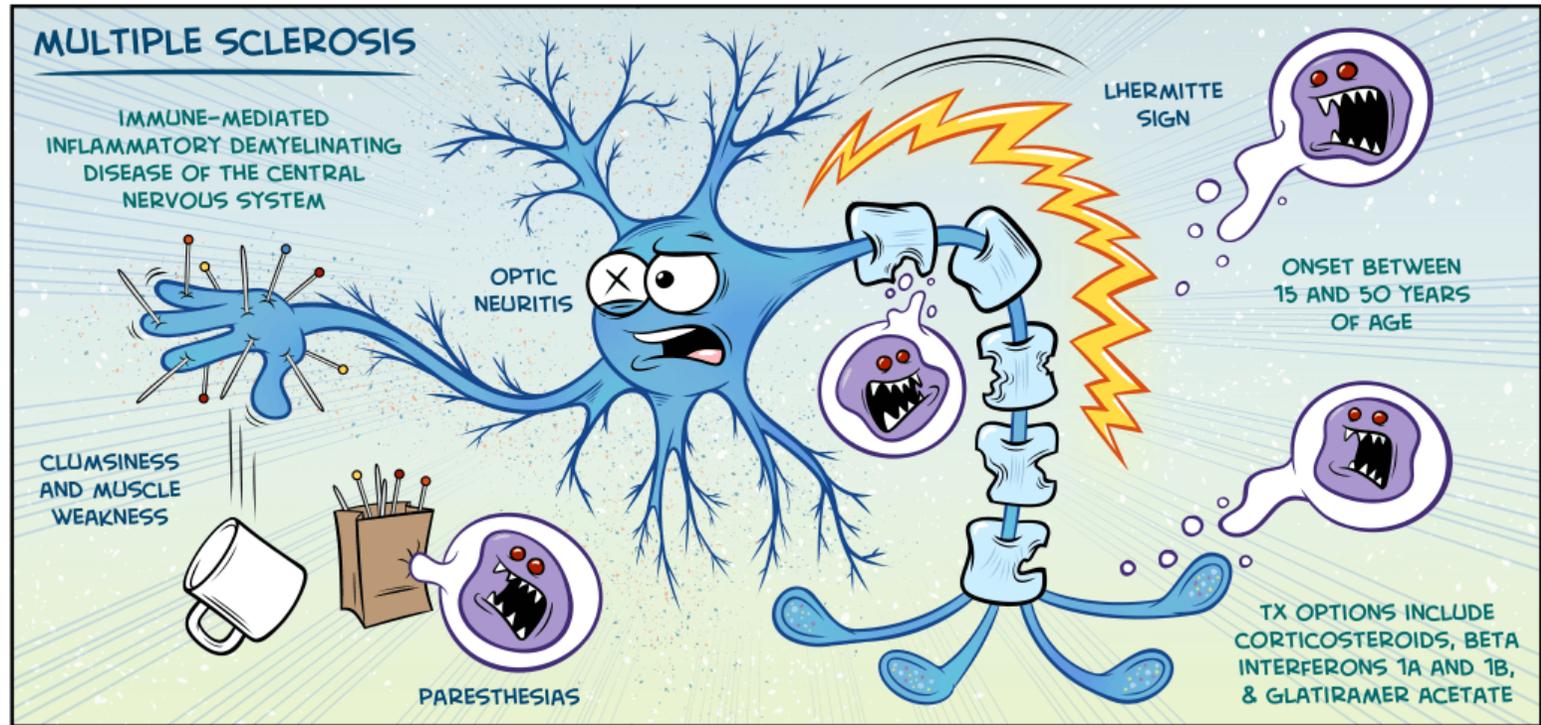


Fisiopatologia della Sclerosi Multipla

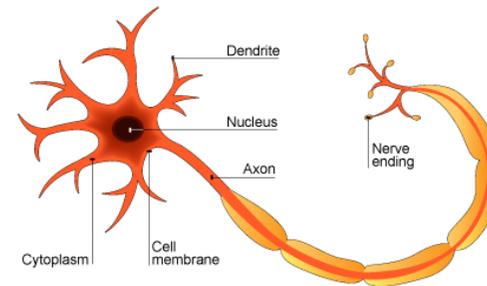


WWW.MEDCOMIC.COM

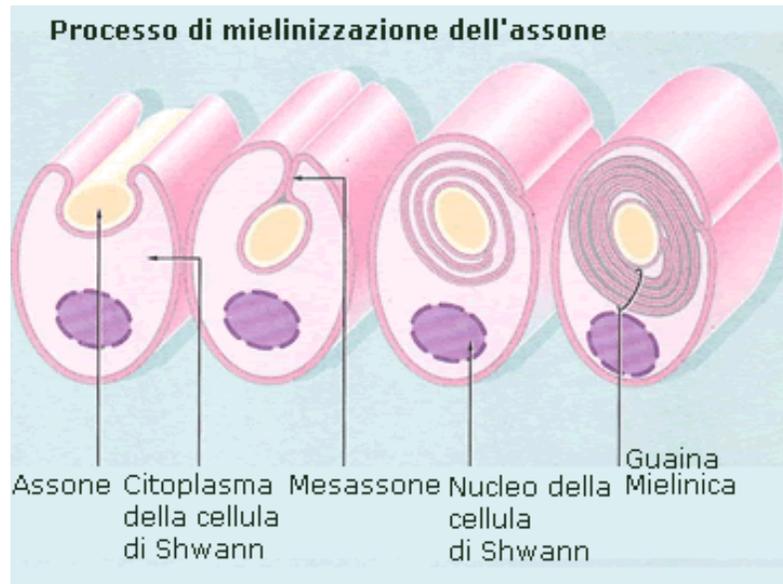
© 2016 JORGE MUNIZ

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it



Mielina



- **SNC: Oligodendrociti**
- **SNP: Cellule di Schwann**
- **Lipidi: ~70-80% (peso secco)**
- **Proteine: ~20-30%**
- **Funzione isolante**
- **Funzione trofica**

Table 3
Characteristics of peripheral nervous system myelin proteins

	Abundance in myelin (% of total myelin proteins)	Molecular mass (mature protein) (kDa)	Transmembrane domain(s)	Protein localization (compact or non-compact myelin)	Gene localization (human)
Glycoproteins					
P0	50–70%	28	1	Compact	1
PMP22	2–5%	22	4	Compact	17
MAG	1%	100	1	Non-compact	19
Periaxin	5%	170	None	Non-compact	7 (mouse)
E-cadherin	< 0.5	130	1	Non-compact	16
Basic proteins					
MBP	5-15%	14–21.5	None	Compact	18
P2	1–10%	14.8	None	Compact	8
Other proteins					
CNP	< 0.5%	46/48	None	Compact	17
PLP/DM20	< 0.5%	30/25	4	Controversial	X
Cx32	< 0.5%	32	4	Non-compact	X

MALATTIE DELLA MIELINA

Malattie demielinizzanti

Malattie dismielinizzanti

**Demielinizzazione o demielinizzante
=>>
progressiva degenerazione/distruzione
della mielina**

Segno distintivo di alcune malattie neurodegenerative autoimmuni, tra cui la sclerosi multipla, encefalomyelite acuta disseminata, mielite trasversa, polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, sindrome di Guillain-Barré

Afezione primitivamente insita nella mielina, rappresentata da un errore di sintesi o di metabolismo della mielina stessa.

- **Leucodistrofia metacromatica**
- **Adrenoleucodistrofia**
- **Malattia di Zellweger**
- **Malattia di Pelizaeus-Merzbacher**
- **Malattia di Canavan**
- **Malattia di Alexander**

SCLEROSI MULTIPLA

- ✓ Sclerosi Multipla (SM), o Sclerosi a Placche: **patologia demielinizante** (o mielinoclastica), infiammatoria, multifocale sia temporalmente sia spazialmente, del SNC a patogenesi autoimmune.
- ✓ **Lesioni della SM => placche di demielinizzazione.** Colpiscono la sostanza bianca del SNC con interessamento precipuo del corpo calloso, della sostanza bianca periventricolare e del cervelletto.

https://www.aism.it/index.aspx?codpage=2016_05_stampa_sn_barometro_sintesi



- ✓ Molto diffusa tra le popolazioni caucasiche (meno asiatici ed africani).
- ✓ Prevalenza della malattia varia da regione a regione: in Italia sono **50 casi ogni 100.000 abitanti/anno**, con picchi in Sardegna (140 per 100.000) ed in Sicilia.
- ✓ Incidenza della SM maggiore nel **sesso femminile** (rapporto femmine/maschi di 2-3/1 a seconda delle casistiche; prediletta l'età giovane-adulta, con un picco massimo di incidenza intorno ai 30 anni).

Danno mielinico =>>
Perdita della funzione coibente elettrica =>>
Riduzione della velocità di conduzione nervosa (da 100m/s a 5m/s)

SCLEROSI MULTIPLA: cos'è

https://youtu.be/K2jFhtN_Z-g



SCLEROSI MULTIPLA – Varianti cliniche

✓ **Benigna 10-20%**

Caratterizzata da una o due o più recidive con remissione completa.

✓ **Primitivamente progressiva (SM-PP) 10-15%**

Segni e sintomi si accumulano nel tempo in modo graduale senza la comparsa di un vero e proprio attacco e senza remissioni, In genere il decorso è lento.

✓ **Recidivante-Remittente (SM-RR) 30-40%**

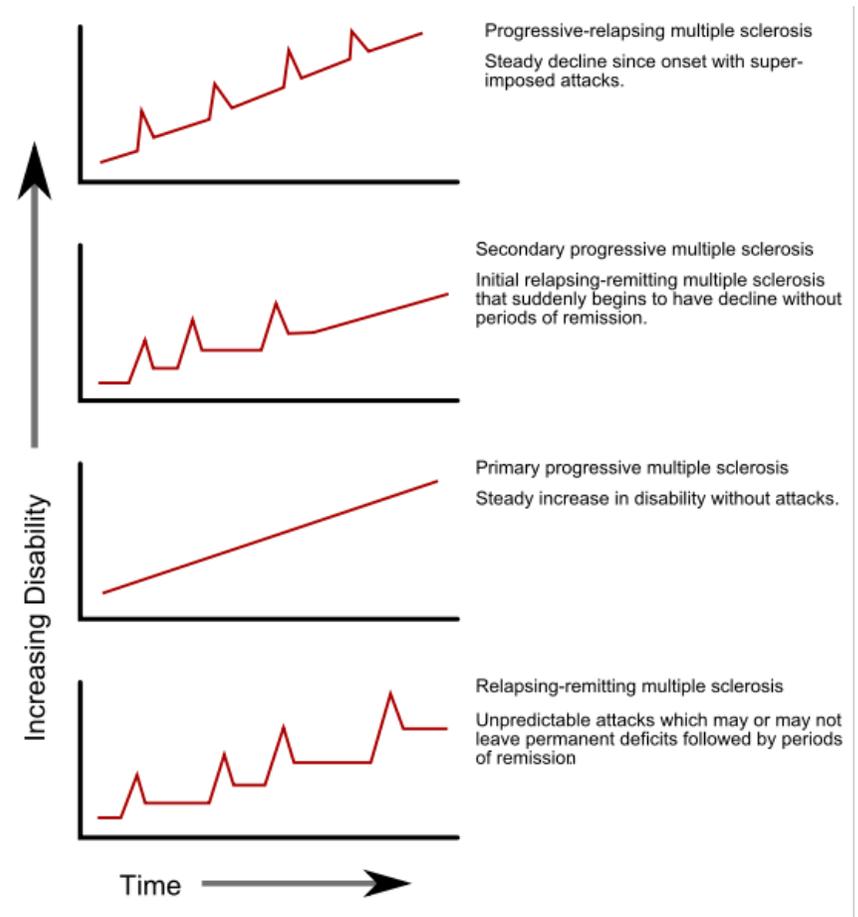
Segni e i sintomi tendono a comparire e a scomparire (recidive e remissioni) soprattutto in una fase iniziale della malattia.

✓ **Secondariamente progressiva (SM-SP) 25-30%**

Circa l'80% dei casi di SMRR evolve nella forma secondariamente progressiva, =>> progressione dei deficit anche nei periodi che intercorrono tra una ricaduta e l'altra.

✓ **Variante di Marburg 5%**

Decorso monofasico rapido. Exitus in circa un anno. Rara.



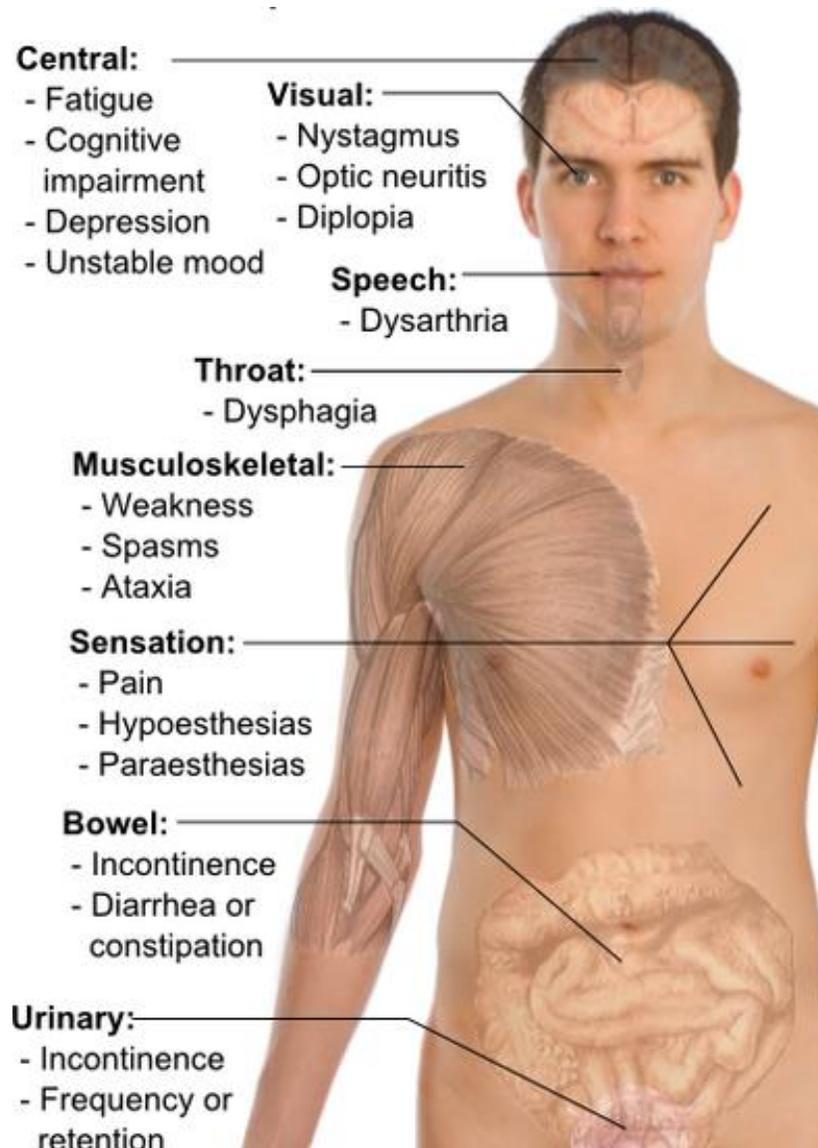
Impossibile prevedere con esattezza il decorso della Sm nel singolo paziente

I primi cinque anni sono indicativi dell'evoluzione della malattia.

~50% dei pazienti non è affetto da una forma grave di Sm e conduce una vita normale e produttiva

~45% sviluppa, dopo alcuni anni di remissioni e ricorrenze, la forma progressiva.

SCLEROSI MULTIPLA - Sintomi



Disturbi osservati:

- ✓ **Disturbi motori:** stanchezza, debolezza (40%) soprattutto agli arti inferiori, rigidità muscolare, spasticità
- ✓ **Disturbi sensitivi:** formicolii, alterazioni della sensibilità (parestesie, 21%), accentuazione o diminuzione della sensibilità (ipoestesia o iperestesia), nevralgie, maggiore sensibilità al calore
- ✓ **Disturbi nella coordinazione:** camminata incerta (ataxia); vertigini (5%), tremori muscolari.
- ✓ **Disturbi vescicali e intestinali:** minzione frequente e/o impellente, continenza o incontinenza vescicale (5%), costipazione.
- ✓ **Disturbi della parola e della scrittura**
- ✓ **Disturbi visivi:** visione doppia (diplopia, 12%), neurite ottica (22%).
- ✓ **Disturbi cognitivi ed emotivi:** deficit di memoria, di concentrazione, depressione.

Sintomi comuni a molti soggetti, ma non esiste una sintomatologia tipica!

Pazienti presentano più di un sintomo

Nessuno presenta tutti i sintomi rilevati nel quadro morboso.

SCLEROSI MULTIPLA - Sintomi

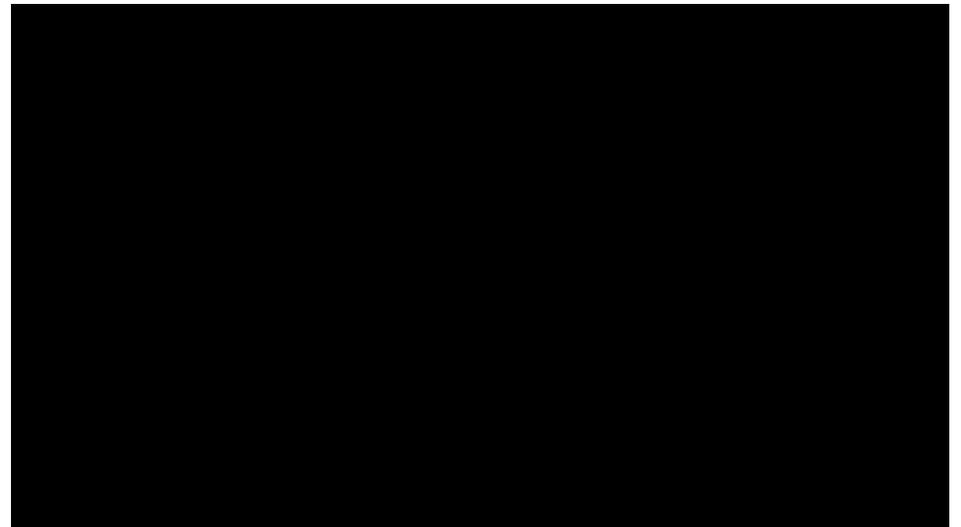
Sclerosi Multipla: dal primo sintomo alla diagnosi

<https://youtu.be/G5RnA-HZoo8>

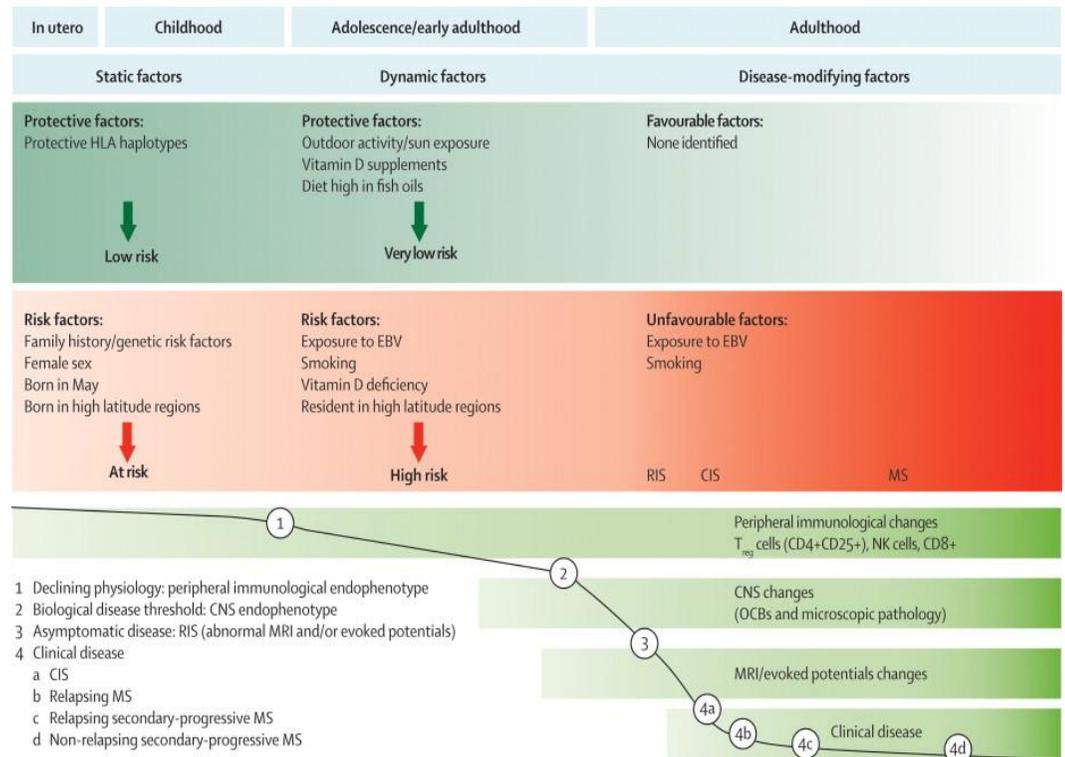
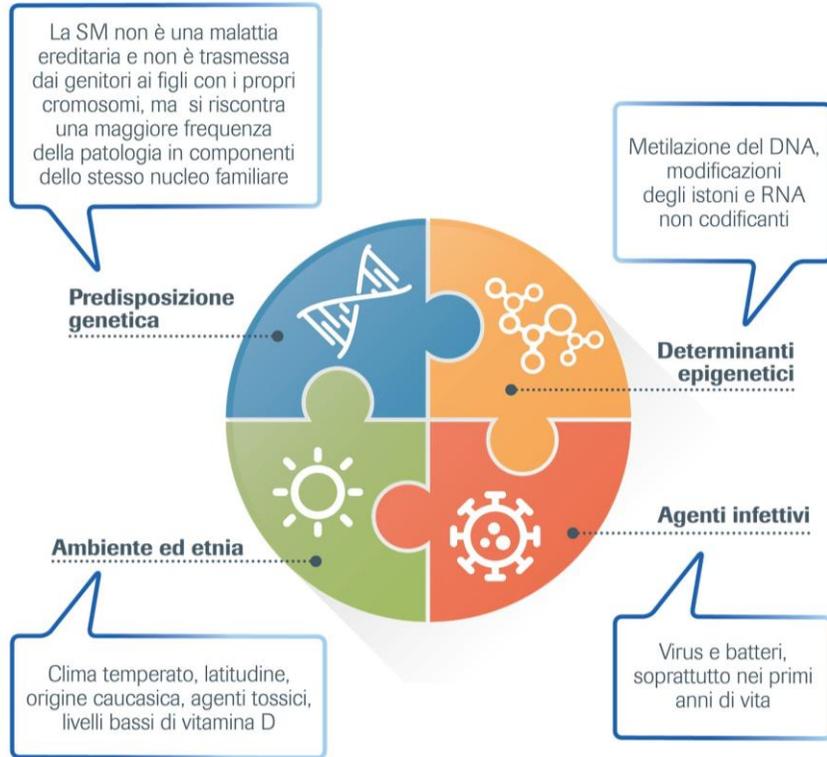


Quali sono i passi successivi alla conferma di una diagnosi di sclerosi multipla?

<https://youtu.be/9FH55NYXAM4>



SCLEROSI MULTIPLA – Fattori di Rischio



Bibliografia

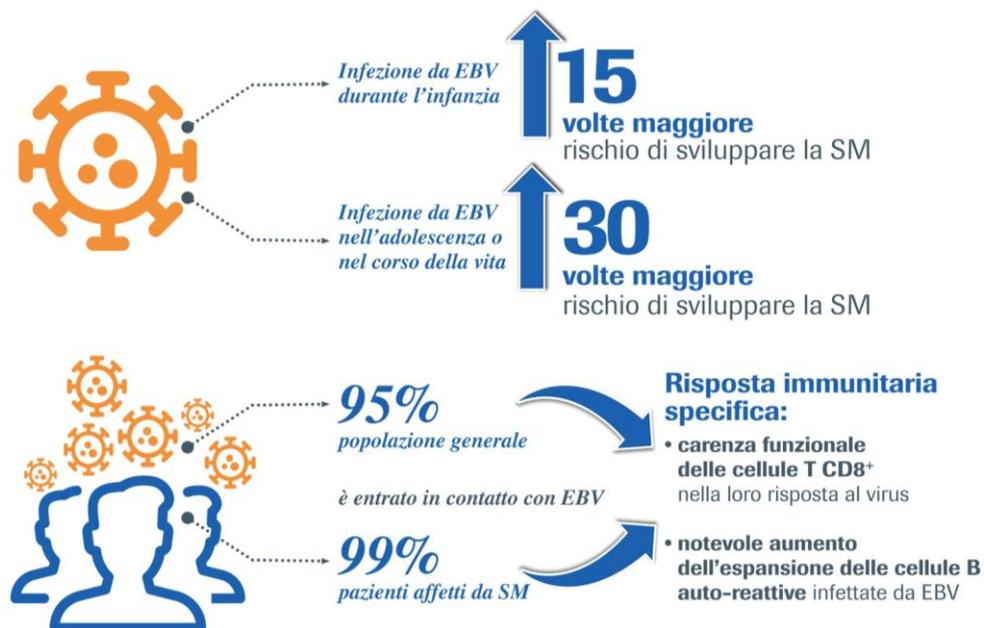
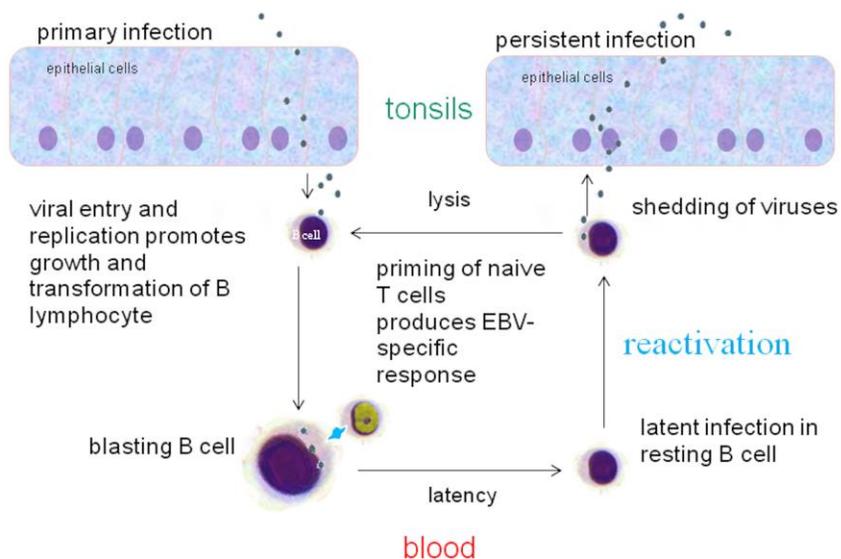
Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R and Somers V (2015) B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front.Immunol.* 6:642

Nicola Canal, Angelo Ghezzi, Mauro Zaffaroni Sclerosi multipla. *Attualità e prospettive*, p.528, 2011, Elsevier a cura di Jack S. Burks, Kenneth P. Johnson Multiple sclerosis: diagnosis, medical management, and rehabilitation, p. 598, 2000, Edizioni Demos

Alessandro Didonna et al. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis *Clin Chim Acta.* 2015 September 20; 449: 16–22

SCLEROSI MULTIPLA – Ruolo dell'EBV?

- Il virus di Epstein Barr (EBV) viene contratto dal 90% della popolazione prevalentemente nell'infanzia (spesso in maniera asintomatica).
- Dopo la prima infezione rimangono in circolo, per tutta la durata della vita, un piccolo numero di cellule B infettate (che vengono tenute sotto controllo dal sistema immunitario).
- Rilevata presenza del virus nelle cellule B nelle lesioni infiammatorie della SM
- Sia il virus di Epstein-Barr che le cellule infettate vengono riconosciuti come estranei (non-self) dal sistema immunitario, => reazione di difesa e di attacco con anticorpi, varie popolazioni di linfociti T e natural killer, macrofagi e cellule dendritiche.

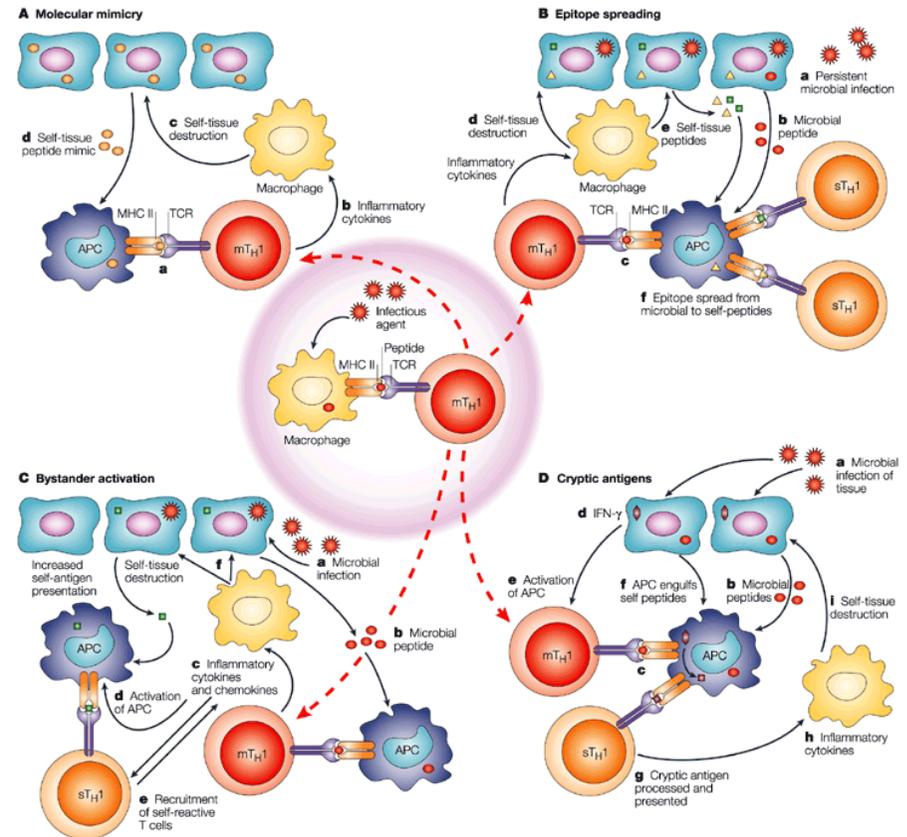


Periodica riattivazione ciclo virale all'interno delle cellule B infettate => Mielina e i neuroni SNC attaccati del sistema immunitario

Mimetismo molecolare & Autoimmunità

- Malattie autoimmuni: **mimetismo molecolare**.
- Sclerosi Multipla: Linfociti T reagiscono sia con un peptide dell'autoantigene **proteina basica della mielina**, sia con peptidi del virus di **Epstein Barr**, del **virus influenzale tipo A** e del **papilloma virus umano**.
- Sequenze peptidiche di agenti virali molto comuni (EBV, Herpers simplex, adenovirus influenzali) sono presentate in associazione a molecole HLA-DR2 e DQ1 a linfociti T specifici per sequenze peptidiche "immunogeniche" della MBP (proteina basica della mielina)

Protein	Sequence	Immunological cross-reactivity demonstrated
Poliovirus VP2	STTKESRGTT	Yes
Acetylcholine receptor	TVIKESRGTK	
Papilloma virus E2	SLHLESLKDS	Yes
Insulin receptor	VYGLESKDL	
Rabiesvirus glycoprotein	TKESLVIIS	Yes
Insulin receptor	NKESLVIIS	
HIV p24	GVETTTPS	Yes
IgG constant region	GVETTTPS	
Measles virus P3	LECIRALK	No
Corticotrophin	LECIRACK	



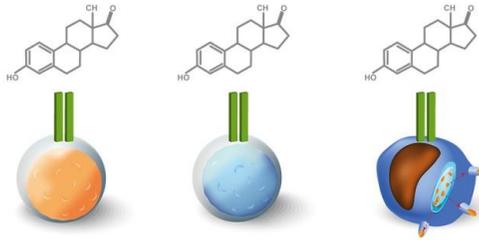
SCLEROSI MULTIPLA – Fattori di Rischio

GENETICA



Più di **110** varianti genetiche associate ad un **aumentato rischio di sviluppo della SM³**

Molte identificano **geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria³**



Cellule T, cellule B, cellule dendritiche, macrofagi, monociti, cellule natural killer e altre cellule

Attivazione e funzione immunitaria delle cellule immunitarie innate e adattive



Cellule T_{reg}

Sex hormones exert numerous protective and antioxidant actions in the adult brain increasing neural function and resilience and promoting neuronal survival.



Dieta ad alto contenuto di sodio ed un consumo eccessivo di alcool



Th17

CELLULE ALTAMENTE PATOGENICHE E CORRELATE A CITOCHINE PRO-Infiammatorie



Dieta ricca di acidi grassi insaturi omega-3, polifenoli e probiotici



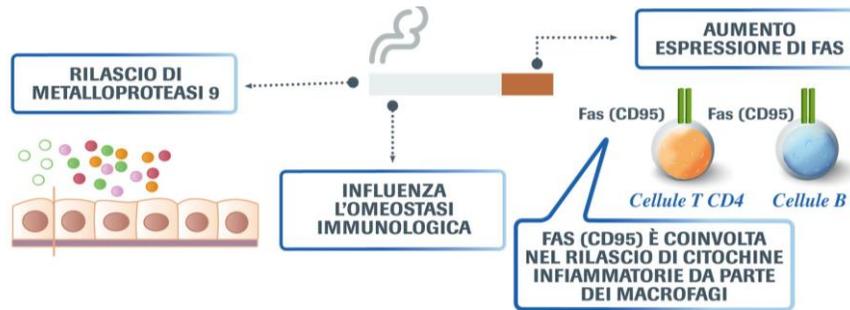
Linfociti T_{reg}

DIETA =>>

alto contenuto di Na + Alcool => l'attivazione TH17 pro-infiammatori;

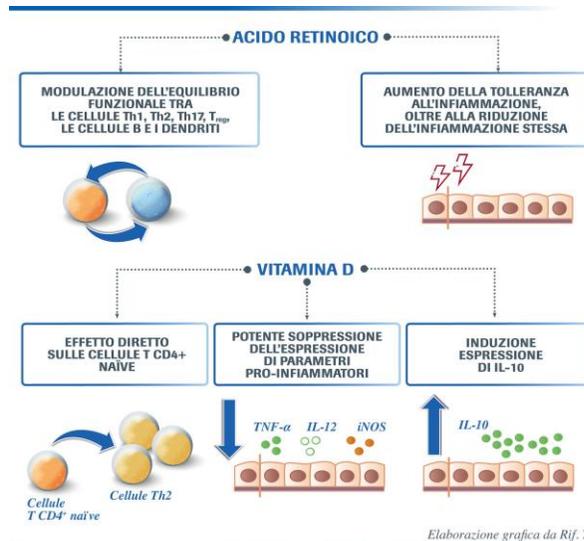
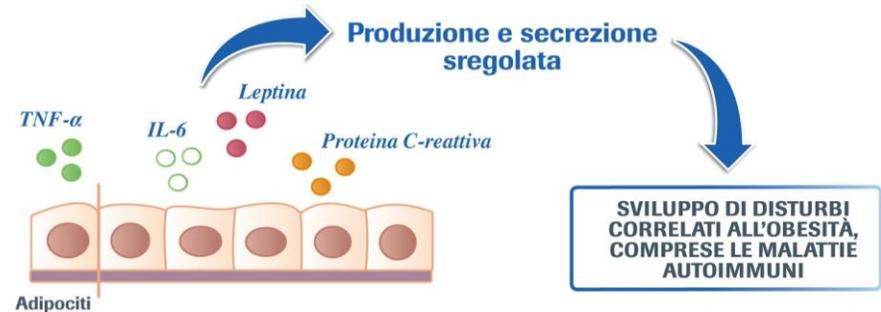
Acidi grassi insaturi omega-3, polifenoli e probiotici => sviluppo linfociti Treg

SCLEROSI MULTIPLA – Fattori di Rischio



Fumo di sigaretta=>> **rilascio di citochine infiammatorie e metalloproteasi, oltre ad influenzare l'omeostasi immunologica.**

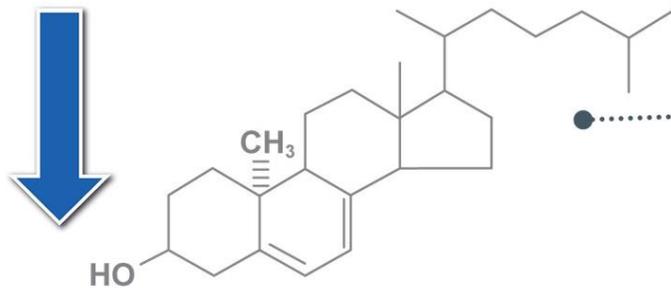
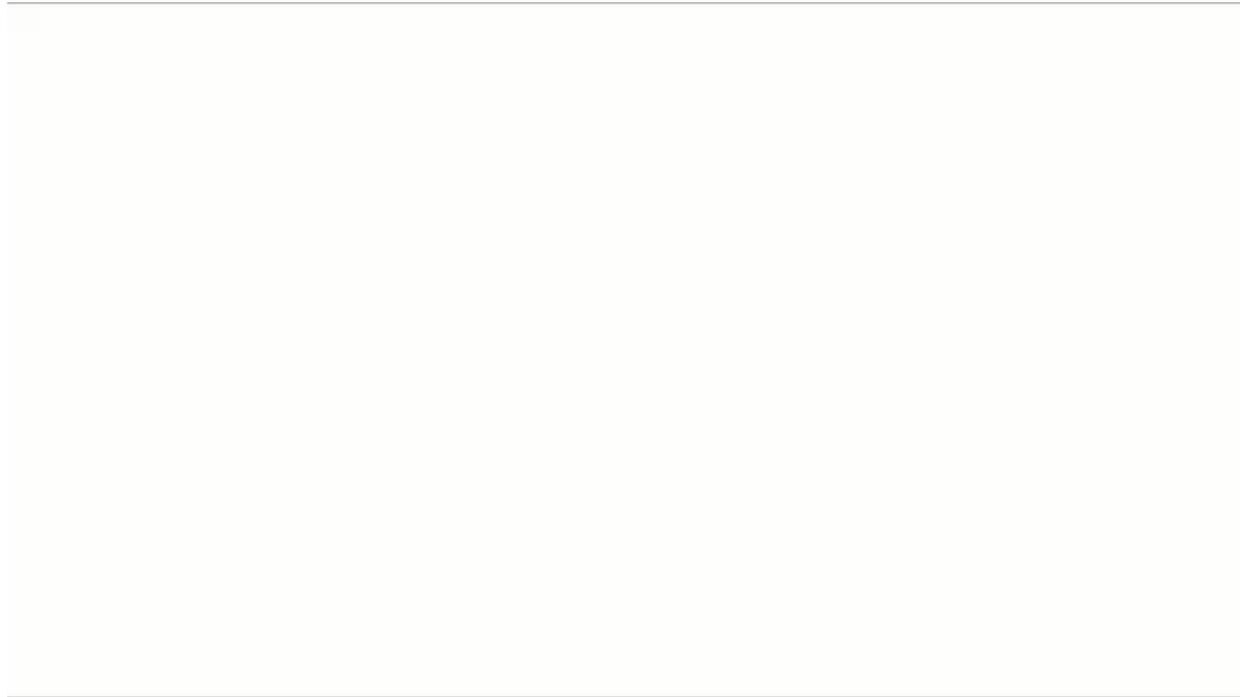
Adipociti => rilascio di mediatori pro-infiammatori
=>>> sviluppo di disturbi correlati all'obesità, comprese malattie autoimmuni.



Vitamina D + Acido Retinoico (metabolita attivo della Vitamina A)
=>>> effetti sinergici sull'immunomodulazione delle cellule T, in particolare le cellule Th17

SCLEROSI MULTIPLA – Vitamina D

<https://youtu.be/GRpgx-1kvMs>



**Maggiore suscettibilità
alla SM in determinate
aree geografiche**

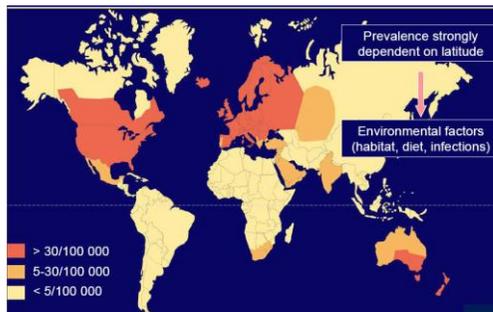


Ridotti livelli di Vitamina D da scarsa esposizione al sole

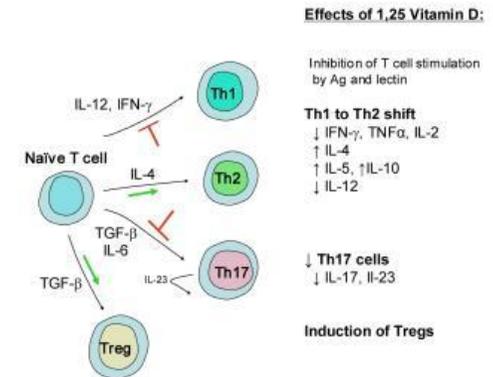
SCLEROSI MULTIPLA – Vitamina D

La carenza di vitamina D durante la gravidanza aumenta il rischio di SM nei figli

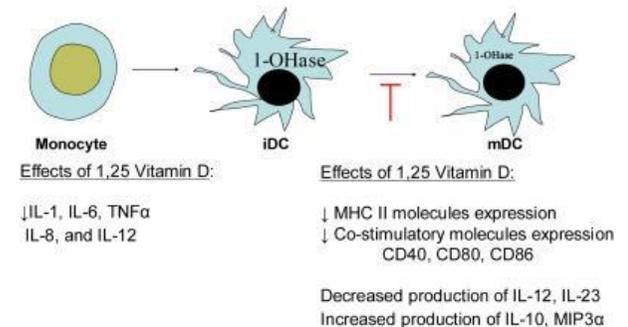
- **Gradiente nord-sud nell'emisfero settentrionale**
- **Gradiente sud-nord nell'emisfero meridionale**
- **Mancanza di luce solare + ridotta assunzione di vitamina D => ▲ rischio di malattia.**
- **Mese di nascita può influenzare il rischio di sviluppare la SM.**
- **Effetto “mese di nascita” è particolarmente evidente in Inghilterra: picchi di rischio di sviluppare la SM in individui nati in maggio;**
- **Rischio minimo nei bambini nati nel mese di novembre.**
- **Bambini nati in maggio vs nati in novembre:**
 - livelli 20% più bassi di vitamina D
 - livelli 2x più elevati di linfociti T autoreattivi



A.



B.



[J Investig Med. 2011 Aug; 59\(6\): 881–886.
doi: 10.2313/JIM.0b013e31821b8755](https://doi.org/10.2313/JIM.0b013e31821b8755)

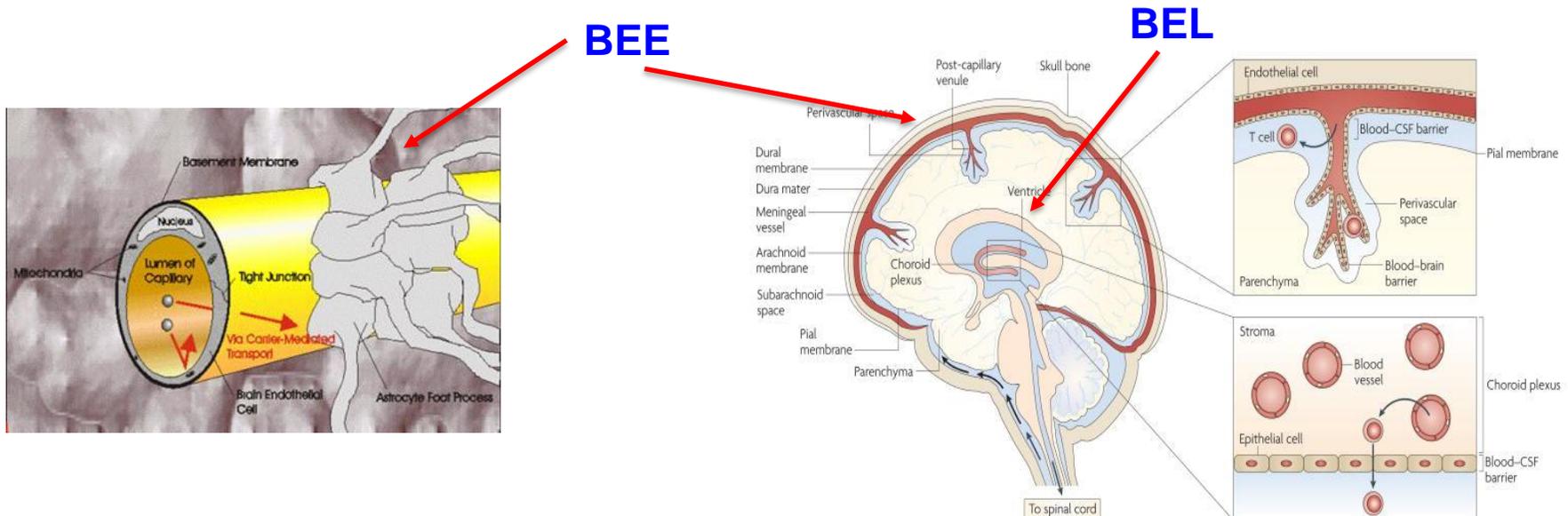
- **Frecce verdi:** influenza positiva
- **Frecce rosse:** influenza negativa

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi – Barriera Emato- Encefalica

A livello sistema nervoso centrale (SNC) ci sono due tipi di barriere:

<https://youtu.be/e9sN9gOEdG4>

- ✓ **Barriera Emato-Encefalica (BEE):** impedisce alle sostanze presenti nel sangue arterioso di passare nel liquido extracellulare cerebrale (sangue – cervello).
- ✓ **Barriera Emato-Liquorale (BEL):** impedisce il passaggio delle sostanze dai capillari cerebrali al liquor cerebrospinale (sangue – LCS).
- ✓ **Plessi corioidei:** struttura epitelio-endoteliali nelle cavità ventricolari.
Rappresentano una via di ingresso per i **linfociti attivati** in quanto è possibile che in questa sede superino la BEL attraverso le fenestrazioni dell'endotelio capillare. Questi piccoli vasi sono rami terminali delle arterie corioidee (dal poligono di Willis).



SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi – Sistema Immunitario

L'intero sistema immunitario (risposta immune innata ed acquisita) riveste un importante ruolo nella patogenesi della SM.

Cellule T, cellule B, e cellule dell'immunità innata sono oggetto di studio per la comprensione della SM e per lo sviluppo di possibili nuovi approcci terapeutici.

Bibliografia

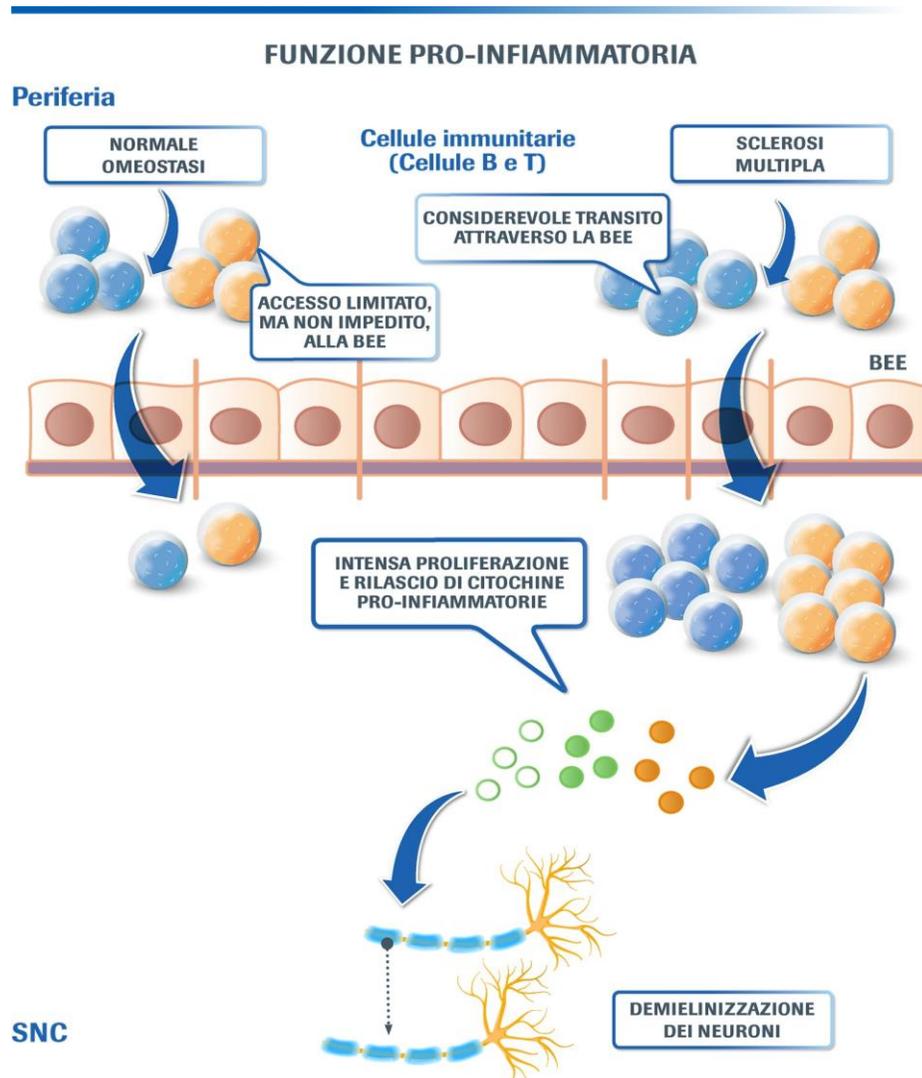
Claes N. et al. - B cells are multifunctional players in multiple sclerosis pathogenesis: insights from therapeutic interventions - Front. Immunol. 6:642.

McLaughlin KA and Wucherpfenning KW - B cells and autoantibodies in the pathogenesis of Multiple Sclerosis and Related Inflammatory Demyelinating Diseases - Adv Immunol. 2008; 98:121-149

Guerrero-Garcia JJ - Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines - Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2016, Article ID 4036232, 24 pages

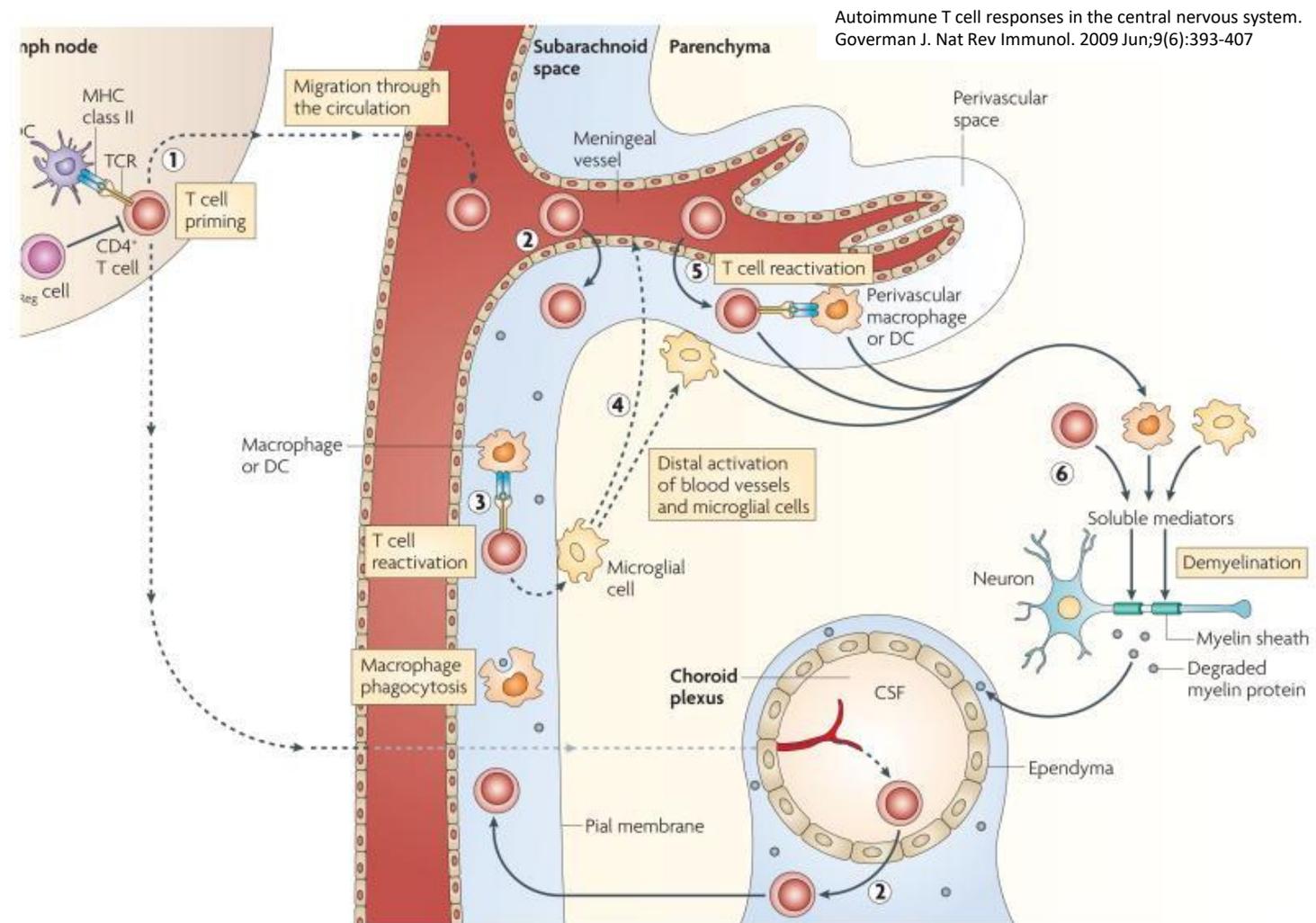
Jadidi-Niaragh et Mirshafiey - Th17 Cell, the New Player of Neuroinflammatory Process in Multiple Sclerosis - Scandinavian Journal of Immunology 2011: 74, 1-13

J. M. Fletcher et al. - T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis - Clinical and Experimental Immunology, 162: 1-11



SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti Th1 /Th-17

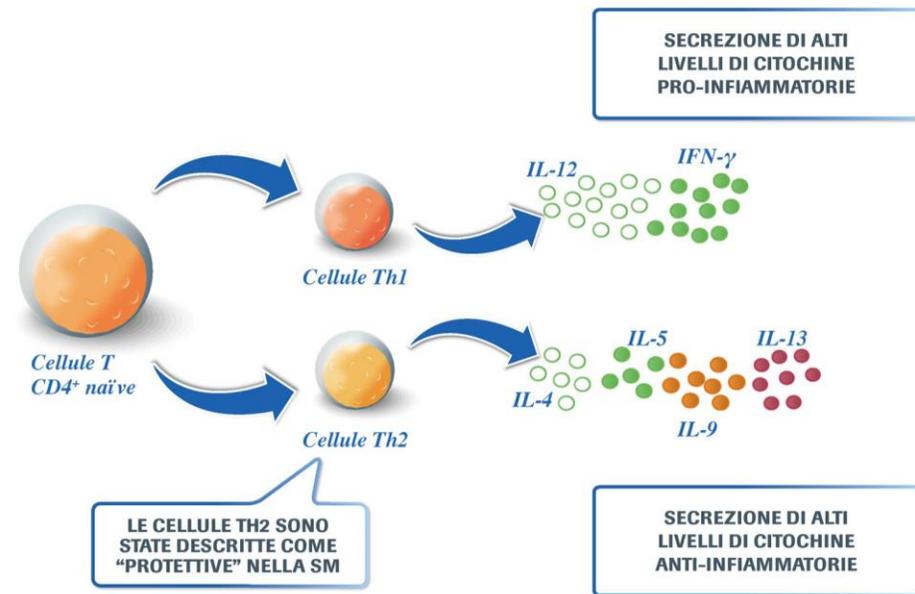
- ✓ **All'esterno del SNC:**
"Priming" periferico dei linfociti CD4+ da parte delle cellule dendritiche (DC) con epitopi "mielinici"
- ✓ **All'interno del SNC:**
APC fagocitano antigeni mielinici e si spostano nei linfonodi cervicali
- ✓ **Diffusione antigeni mielinici solubili dal SNC ai linfonodi cervicali (dove avviene fagocitosi e presentazione antigene) (1)**
- ✓ **CD4+ (Th1-Th17) penetrano nello spazio subaracnoideo attraverso il Plesso Coroideo e vene meningeae (2)**



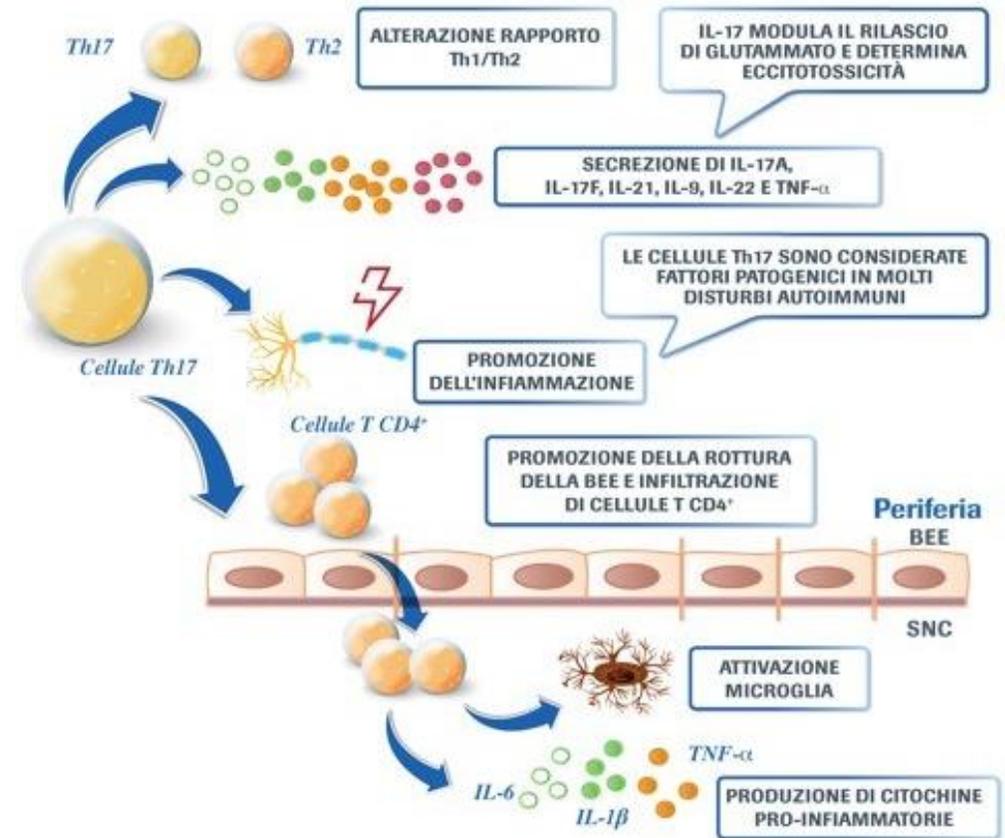
- ✓ **Riattivazione T-cells nello spazio subaracnoideo dalle APC (3)(5)**
- ✓ **CD4+ T cells attivano microglia ed insieme producono mediatori infiammatori (4) (6)**

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti Th1 /Th-17

NELLA SM SI OSSERVA UN DISEQUILIBRIO DEL RAPPORTO DELLE CITOCHINE RILASCIATE DALLE CELLULE Th1 E Th2³



LE CELLULE Th17 RIVESTONO UN RUOLO RICONOSCIUTO NELLA PATOGENESI DI MALATTIE AUTOIMMUNI COME LA SM^{3,4}



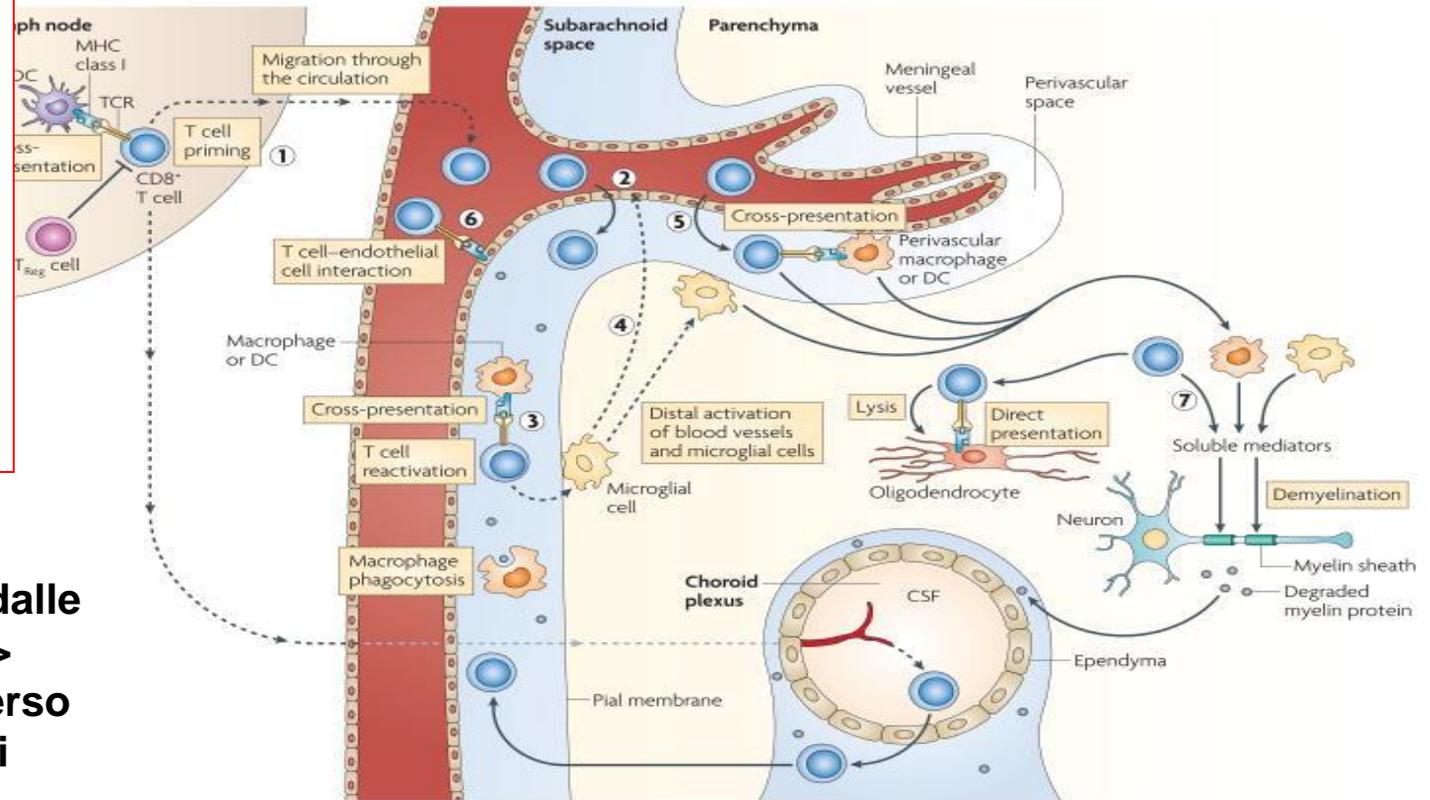
Sebbene le cellule Th17 siano coinvolte nella protezione contro le infezioni, le prove fino ad oggi suggeriscono che **la soppressione selettiva delle cellule Th17**, ma non delle cellule Th1, possa **conferire protezione contro la SM senza gravi effetti collaterali**.⁵

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti T CD8+

CROSS-PRESENTATION:

- Solo Cellule Dendritiche (DCs)
- Consiste nel presentare antigeni di origine extracellulare ai linfociti T CD8+ (e quindi legare i peptidi alle HLA-I anziché HLA-II).
- Endosomi si fondono con il reticolo endoplasmatico esponendo le molecole HLA-I a peptidi che di norma vengono visti solo dalle HLA-II, ma si legano ugualmente loro.

Autoimmune T cell responses in the central nervous system.
Goverman J. Nat Rev Immunol. 2009 Jun;9(6):393-407



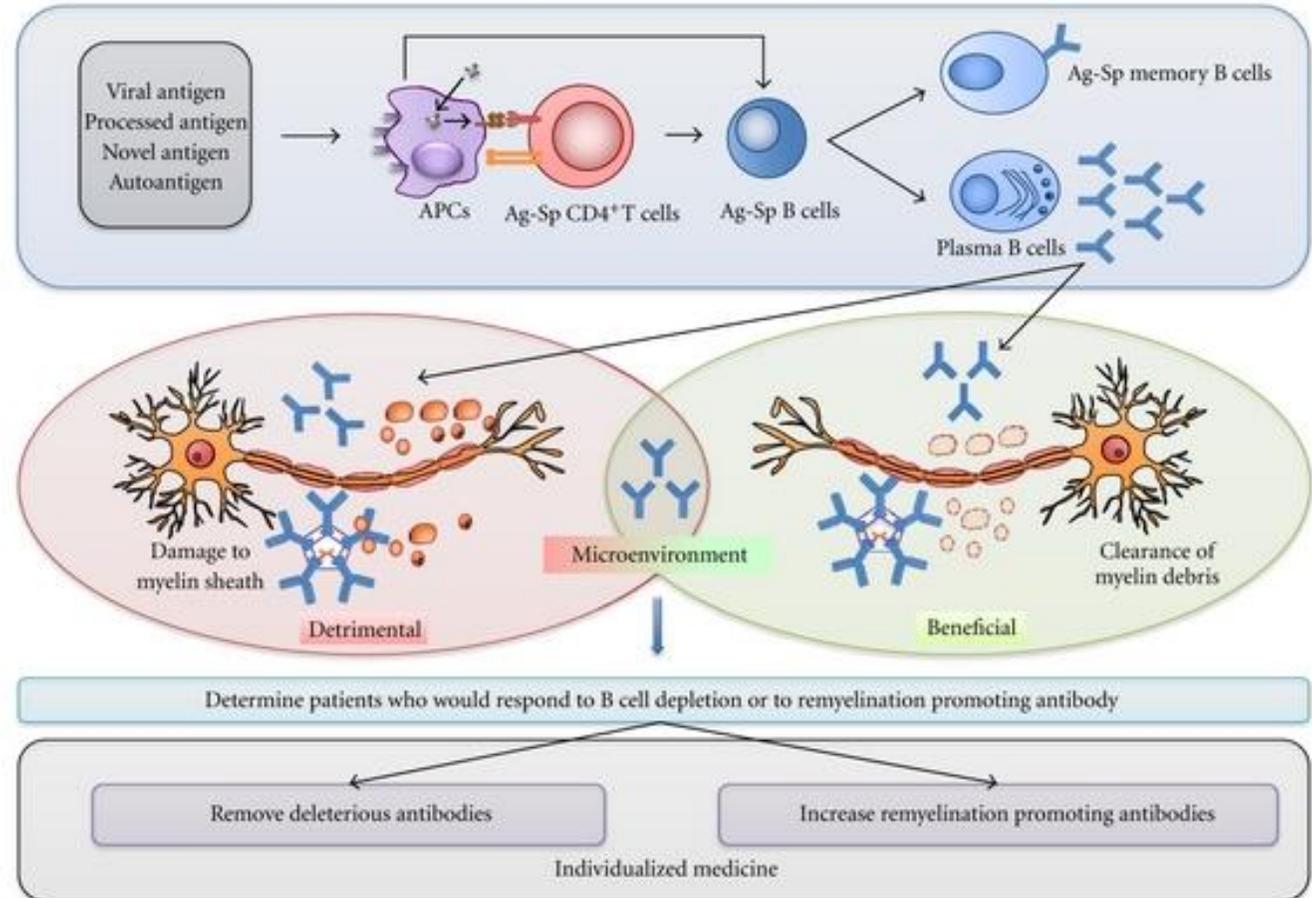
✓ CD8+ T cells "primed" dalle DCs nei linfonodi (1) => entrano nel SNC attraverso le stesse vie seguite dai linfociti CD4+ (2-5)

✓ CD8+ T cells attivate da macrofagi, microglia, DCs e cellule endoteliali (6) producono citochine ed altri **mediatori infiammatori**

✓ CD8+ T cells attivate possono **lisare gli oligodendrociti** che esprimono epitopi mielinici + HLA-I (7)

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti B

- **Linfociti B:**
 - ✓ **rari** nelle lesioni acute
 - ✓ **abbondanti** nelle lesioni croniche.
- **Deplezione dei linfociti B circolanti (con mAbs anti-CD20)**
=> riduzione ricadute e lesioni attive.
- **Attivazione Linfociti B => anticorpi dosabili nel liquido cefalo-rachidiano (immuno-elettroforesi).**
- **Rilevati anticorpi anti componenti mielinici (MOG, PLP) in pazienti SM**
- **Attenzione!! anticorpi simili trovati anche in soggetti sani**
- **Bande “oligo-clonali” => livello di attività e la prognosi (evoluzione) della SM**

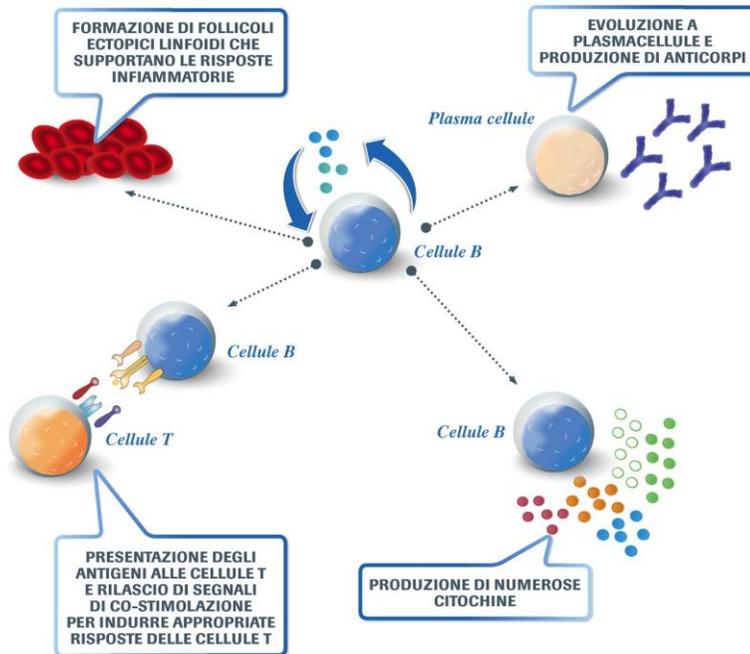


- **Effetti negativi degli anticorpi:** alti livelli di autoanticorpi anti-MBP e anti-MOG
- **Effetti positivi degli anticorpi:** presenza di IgM con attività remielinizzanti (sHIgM22 and sHIgM46) e neuroprotettiva (sHIgM12 and sHIgM42)

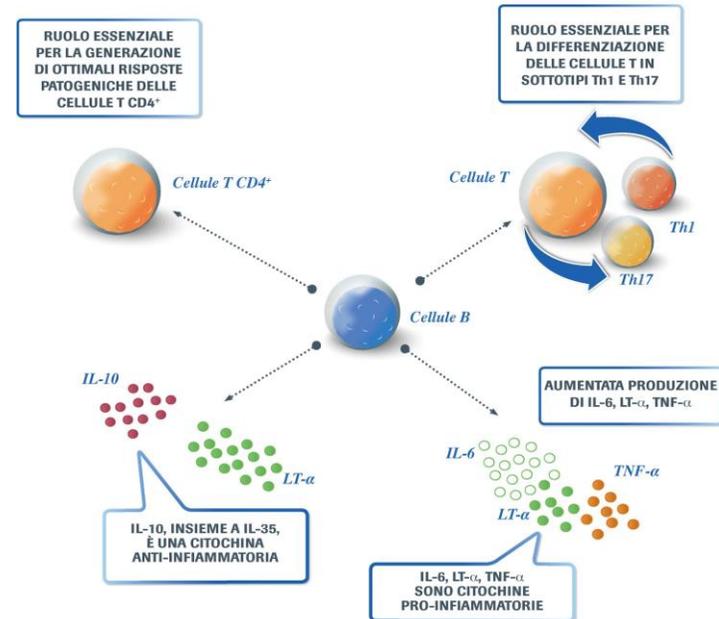
SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti B

La collaborazione tra le cellule T e le cellule B può favorire il rilascio di citochine a carattere pro-infiammatorio ed altamente patogenico, oltre a determinare la produzione di anticorpi conformazione-sensibili che possono indurre demielinizzazione

LE CELLULE B ESERCITANO DIFFERENTI FUNZIONI EFFETTRICI NELL'OMEOSTASI DEL SISTEMA IMMUNITARIO¹



LE CELLULE B SONO IMPORTANTI FATTORI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA IN CORSO NELLA SM¹



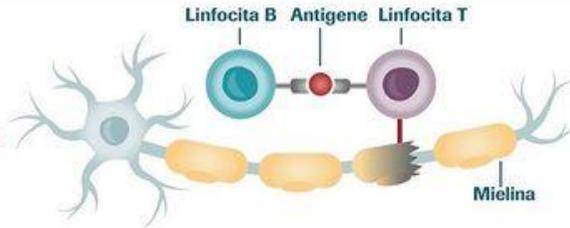
SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti B + Linfociti T

La collaborazione tra le cellule T e le cellule B può favorire il rilascio di citochine a carattere pro-infiammatorio ed altamente patogenico, oltre a determinare la produzione di anticorpi conformazione-sensibili che possono indurre demielinizzazione

4 Mosse che in Linfociti T e i Linfociti B Possono Compiere nella SM

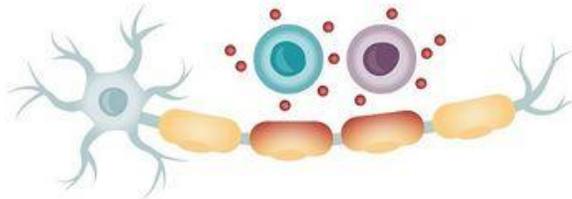
1

I linfociti B riconoscono la **mielina** e segnalano ai linfociti T di **attaccare**



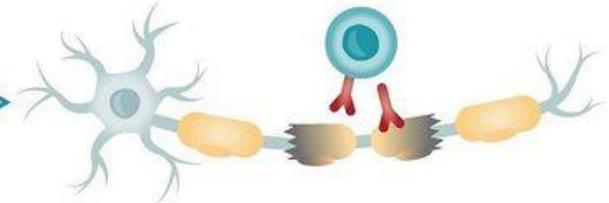
2

I linfociti B e T rilasciano sostanze chimiche che attraggono altre cellule del sistema immunitario che causano **infiammazione**



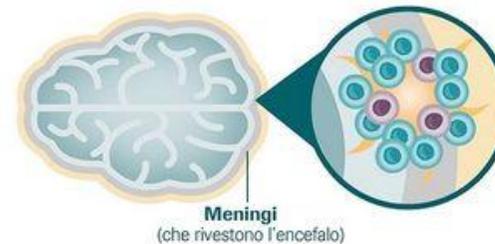
3

I linfociti B producono e rilasciano **anticorpi** che attaccano la mielina e coinvolgono altre cellule del sistema immunitario



4

I linfociti T e B si stabiliscono in permanenza nel **sistema nervoso centrale** e continuano l'attacco

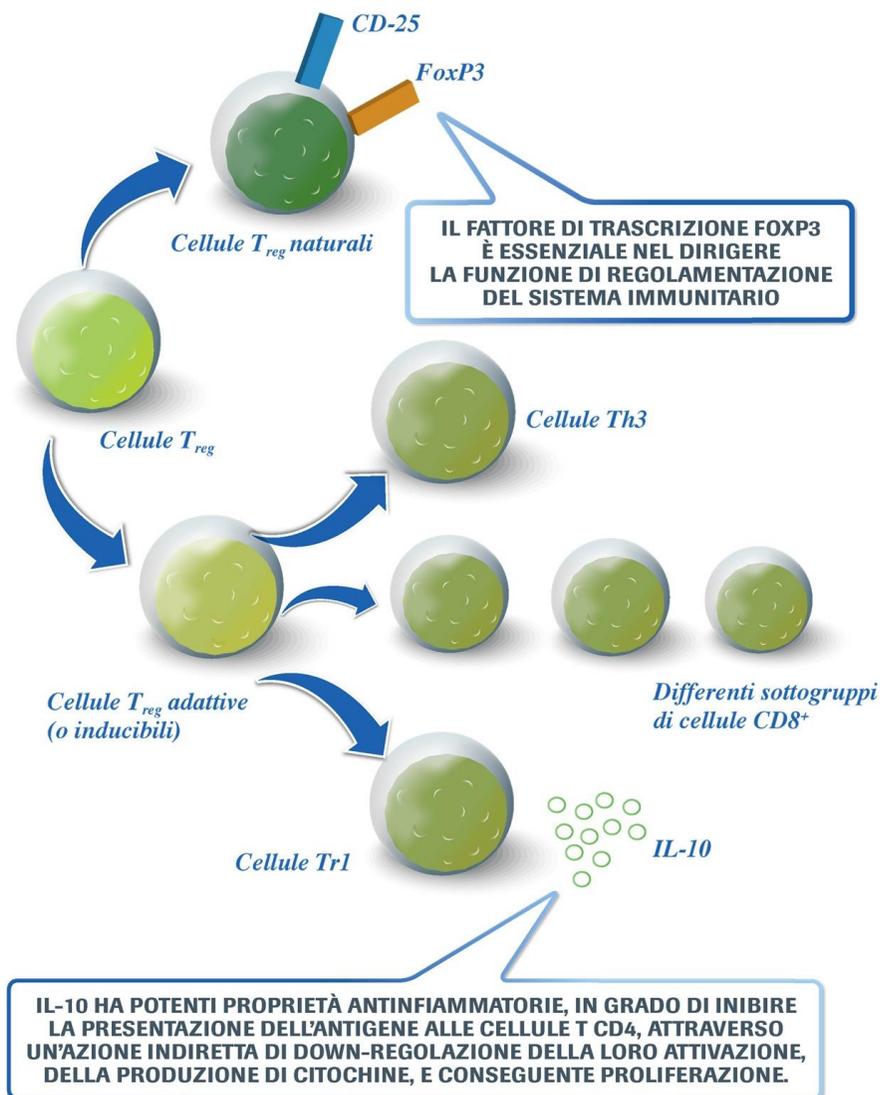


SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti T reg

- Topi affetti da sclerosi multipla, ma privati dei linfociti T-reg => processi di rimielinizzazione insufficienti.
- Reintroducendo i linfociti T-reg negli stessi topi => stimolo crescita degli oligodendrociti

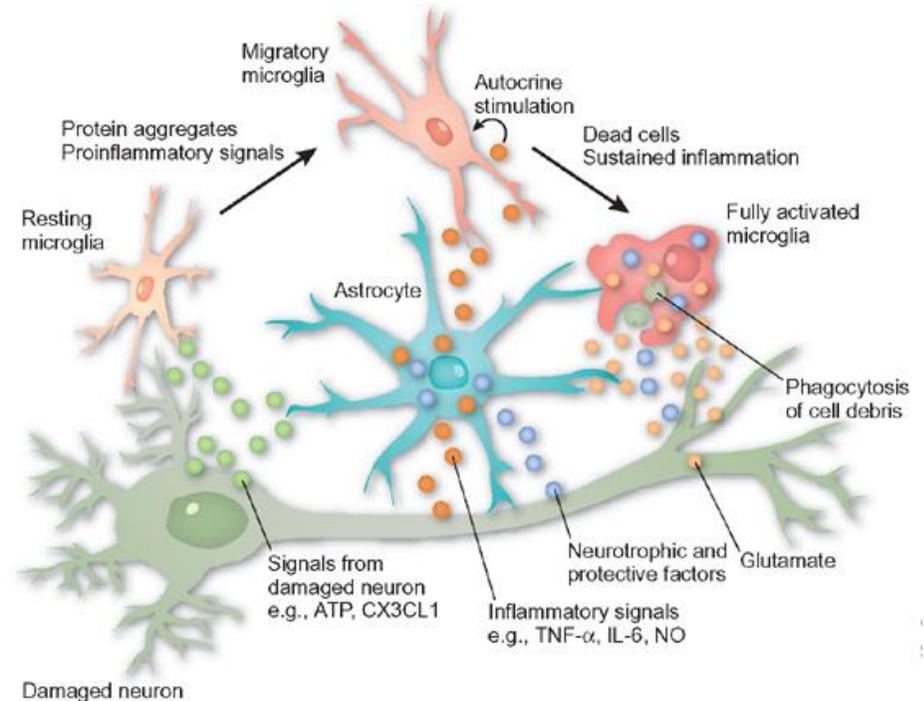
- Linfociti Treg promuovono la formazione di mielina in tessuti cerebrali sani
- Gli oligodendrociti e la formazione di mielina aumentano in modo significativo in presenza di Treg rispetto ai tessuti di controlli non trattati.
- Il fatto che in questo modello sperimentale non c'è infiammazione =>> le Tregs agiscono direttamente sugli oligodendrociti per promuovere la riparazione di mielina.

LE CELLULE T_{reg} FAVORISCONO LA SECREZIONE DI IL-10, UNA CITOCHINA DALLE POTENTI PROPRIETÀ ANTINFIAMMATORIE^{3,4}



SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Microglia

- ✓ **Cervello: zona "immunologicamente privilegiata"**
- ✓ **Nel cervello, in condizioni fisiologiche, è presente un solo tipo di cellula immunitaria: **Microglia** (rimuove detriti cellulari e svolge funzioni fagocitarie, come cellule APC)**
- ✓ **Microglia attivata produce citochine infiammatorie (TNF-alpha, IL-1, IL-6 e IL-8) che amplificano la risposta flogistica e richiamano altre cellule nel focolaio infiammatorio, modulandone l'attivazione.**
- ✓ **Microglia può produrre radicali liberi reattivi: potenziale fonte di danno ossidativo**

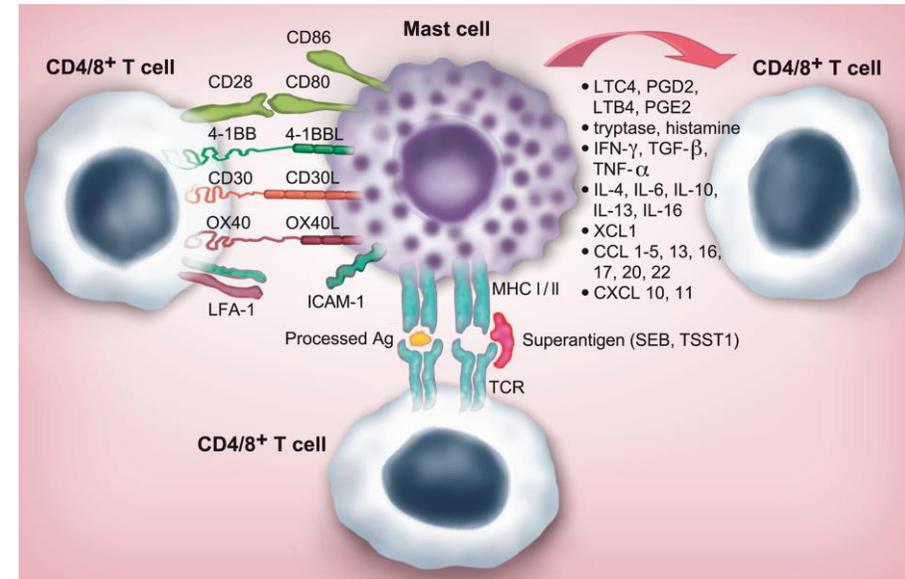


Nature Medicine - 12, 885 - 887 (2006)
doi:10.1038/nm0806-885

- ✓ **Meccanismi coinvolti nella demielinizzazione:**
 - **Fagocitosi della mielina da parte di cellule macrofagiche, attivazione linfociti T (CD4 e CD8) e linfociti B (anticorpi autoreattivi) e complemento;**
 - **Distruzione della mielina e/o degli oligodendrociti ad opera di linfociti T CD8;**
 - **Oligodendrociti sensibili a fattori tossici presenti nel sito di infiammazione.**

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi – Mastociti

- ✓ **TOPO:** maggior parte dei **MC localizzati nel talamo e degranulano più facilmente** nel modello sperimentale di encefalomielite allergica (experimental allergic encephalomyelitis, EAE).
- ✓ **UOMO:** Componenti dei granuli di mastociti sono stati trovati nel fluido cerebrospinale dei pazienti colpiti da SM e, nelle lesioni di questi stessi pazienti, è stato trovato mRNA per proteine specifiche dei mastociti.
- ✓ **Attività delle Mast cells correlate alla SM:**
 - Aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica (con rilascio di istamina)
 - Indurre formazione dei peptidi encefalitogenici (attraverso attività proteinasica)
 - Presentare antigeni



Journal: Archives of Dermatological Research Vol. 300 Issue 9
DOI: 10.1007/s00403-008-0874-x
Published: 2008-09-23

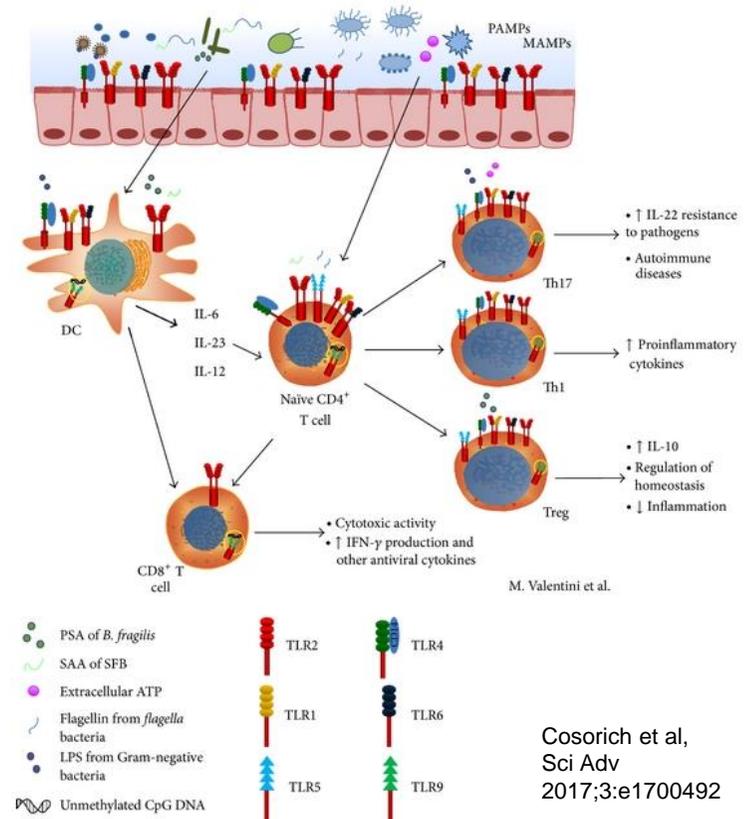
SCLEROSI MULTIPLA ⇔ MICROBIOTA

UOMINI

- Intestino dei pazienti con la malattia in fase attiva: ↑ linfociti T_H17.
- Microbiota intestinale persone con malattia attiva:
 - ↓ *Prevotella histicola*
- ⇒ riduce differenziamento dei linfociti in cellule T_H17
- ↑ *Streptococco oralis e mitis* solitamente cavità orale; ⇒ infiammazione

TOPI

- *Prevotella histicola*, isolato da microbiota intestinale di individui al sani è stato somministrato per via orale ad un gruppo di topi ai quali era stata indotta l'encefalite allergica sperimentale (simile alla SM).
- Quadro neurologico topi malati migliora.



TOPI (*Science Immunology* 05 Feb 2021:Vol. 6, Issue 56, eaaz6563 DOI: 10.1126/sciimmunol.aaz6563)

- IL-17 prodotta nell'intestino può influenzare lo sviluppo di malattie autoimmuni nel sistema nervoso centrale attraverso la modulazione del microbiota intestinale e non innescando direttamente l'infiammazione cerebrale.
- I dati ottenuti potrebbero facilitare lo sviluppo di approcci terapeutici che abbiano come target i pathway di segnalazione di IL-17 per contrastare malattie infiammatorie a lungo termine come la sclerosi multipla.

MICROBIOTA ⇔ SM

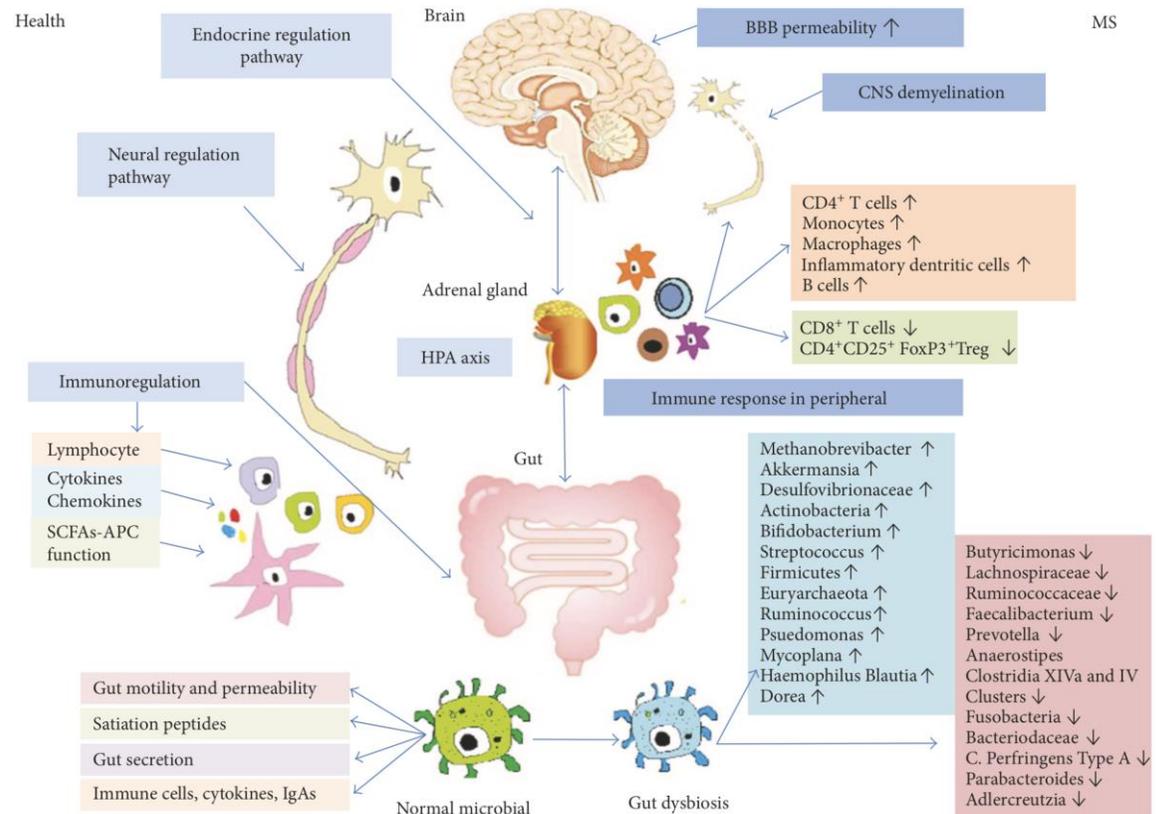


FIGURE 1: The role of the gut microbiota in health and MS. The gut microbiota can affect the body's nervous system function in numerous ways, including the neural regulating pathway, the endocrine pathway-HPA axis, and the immunoregulating pathway (via lymphocyte, cytokines, chemokines, and antigens presenting effect of SCFAs). The normal microbiome has many functions: (1) maintenance of the motility and permeability of the gut; (2) synthesis and secretion of essential vitamins, such as vitamin B12, folate, vitamin K, nicotinic acid, biotin, riboflavin, pyridoxine, panthotenic acid, and thiamine; (3) maintenance of intestinal epithelial functions, such as absorption and secretion; and (4) local stimulation of the development of innate and adaptive immune systems via GALT secreting immune cells, cytokines, and IgAs. When the gut microbiota is in dysbiosis, several diseases may develop, such as MS. The pathology of MS includes increased BBB permeability, destruction of the myelin layer in the CNS, and inflammatory cell infiltration of perivascular tissues. The immunological changes of MS in the periphery are characterized by an increase in pro-inflammatory effector such as CD4⁺ T cells, monocytes, macrophages, inflammatory dendritic cells, and B cells and a decrease in CD8⁺ T cells and CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg cells [84, 87–90]. Patients with MS can exhibit gut microbial dysbiosis, with increases in *Methanobrevibacter*, *Akkermansia* [128], *Desulfovibrionaceae* [132], *Actinobacteria*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* [137], *Firmicutes*, *Euryarchaeota* [133], *Ruminococcus* [138], *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Blautia*, and *Dorea* [140] and decreases in *Butyricimonas* [128], *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* [132], *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Anaerostipes*, *Clostridia XIVa and IV Clusters* [137], *Fusobacteria* [133], *Bacteroidaceae* [138], *C. perfringens* type A [139], *Parabacteroides*, and *Adlercreutzia* [140]. BBB: blood-brain barrier; CNS: central nervous system; HPA axis: hypothalamic-pituitary-adrenal axis; SCFA: short chain fatty acids; APC: antigen presenting cell; GALT: gut-associated lymphoid tissue; FoxP3: forkhead box 3; Treg: regulatory T cells.

SCLEROSI MULTIPLA: TERAPIE

Table 2 : Currently Available Multiple Sclerosis Disease-Modifying Treatments

Medication/ Manufacturer	Dose	Route	Frequency	Indication	Notes
Avonex (interferon beta-1a) Biogen Idec	30 mcg	IM	Once weekly	Treatment of relapsing forms of MS to slow the accumulation of physical disability and reduce the frequency of clinical exacerbations, and for patients who have experienced a first clinical episode and have MRI features consistent with MS	Avonex Patient Services: 800-456-2255 www.avonex.com/service-and-support.xml
Betaseron (interferon beta-1b) Bayer	250 mcg	SQ	Every other day	Treatment of relapsing forms of MS to reduce the frequency of clinical exacerbations, and for patients who have experienced a first clinical episode and have MRI features consistent with MS	Betaplus Support: 800-788-1467 www.betaseron.com/patients/betaplus
Copaxone (glatiramer acetate) Teva	20 mg	SQ	Every day	Treatment of relapsing-remitting MS to reduce the number of clinical exacerbations, and for patients who have experienced a first clinical episode and have MRI features consistent with MS	Shared Solutions: 800-887-8100 www.sharedsolutions.com
Extavia (interferon beta-1b) Novartis AG	250 mcg	SQ	Every other day	Treatment of relapsing forms of MS to reduce the frequency of clinical exacerbations, and for patients who have experienced a first clinical episode and have MRI features consistent with MS	Extavia Patient Services: 866-925-2333 www.extaviastupport.com
Gilenya (fingolimod) Novartis AG	0.5 mg	Orally	Once daily	Treatment of relapsing forms of MS to reduce the frequency of clinical exacerbations and to delay the accumulation of physical disability	Gilenya Support: 877-408-4974 www.gilenyasupport.com
Novantrone (mitoxantrone available generically)	12 mg/m ²	IV infusion	4 times per year	Treatment of worsening relapsing-remitting MS, progressive-relapsing MS or secondary progressive MS to reduce neurologic disability and/or the frequency of clinical exacerbations	Can cause blue/green urine 24 hours after administration. Lifetime cumulative dose limit of approximately 8-12 doses over 2-3 years (140 mg/m ²).
Rebif (interferon beta-1a) EMD Serono	44 mcg	SQ	3 times per week	Treatment of relapsing forms of MS to reduce the frequency of clinical exacerbations and delay the accumulation of physical disability	MS LifeLines: 877-447-3243 www.msllifelines.com
Tysabri (natalizumab) Elan	300 mg	IV infusion	Every 4 weeks	To be used as a monotherapy for the treatment of relapsing forms of MS to delay the accumulation of physical disability and reduce the frequency of clinical exacerbations; generally recommended for patients who have had inadequate response to, or are unable to tolerate, another disease-modifying medication	Biogen Idec Patient Services: 800-456-2255 www.tysabri.com Prescribers, infusion centers, and pharmacies must be registered in the TOUCH program in order to prescribe, administer, and dispense Tysabri.

IM = intramuscular; IV = intravenous; MRI = magnetic resonance imaging; MS = multiple sclerosis; SQ = subcutaneous

SCLEROSI MULTIPLA: TERAPIE

Table: Selected Multiple Sclerosis Disease-Modifying Treatments in the Development Pipeline				
Medication in Development	Route Studied	Dosing Regimen Studied	Manufacturer	Anticipated Timeline
cladribine (anticipated brand name Movectro)	Oral	Cumulative doses of either 3.5 or 5.25 mg/kg over 96 weeks. Available in studies as 10-mg tablets. Depending on the cumulative dosing group and body weight, patients took either 1 or 2 cladribine 10-mg tablets in 2 or 4 short courses (4-5 days) for the first 48 weeks, then in 2 short courses starting at week 48 and week 52, for a total number of treatment days of between 8 and 20 days per year	Merck/ EMD Serono	Cladribine is before the FDA for review and a decision is expected on February 28, 2011.
dimethyl fumarate (anticipated brand name Panaclar; study names BG-00012 BG-12)	Oral	Two 120-mg capsules twice daily or two 120-mg capsules 3 times daily	Biogen Idec	Results from 2 phase III trials, DEFINE and CONFIRM are anticipated the first half of 2011.
alemtuzumab (anticipated brand name Lemtrada)	IV infusion	12 or 24 mg per day given IV once daily for 5 consecutive days at the start of therapy and then 1 year later 12 or 24 mg given IV once daily for 3 consecutive days	Genzyme	Results of 2 Phase III trials, CARE-MS I and II, are expected mid-2011.
laquinimod (study name SAIK-MS)	Oral	0.6-mg capsule once daily	Teva	Results from the first Phase III trial, ALLEGRO, are expected to be released in April 2011. Results from the second Phase III trial, BRAVO, are expected Q3 2011.
teriflunomide (study name HMR-1726)	Oral	7- or 14-mg tablet once daily	sanofi-aventis	Results from a second phase III study, TOWER, are expected in 2012.
daclizumab (formerly marketed as Zenepax)	SQ	150 mg SQ once every 4 weeks	Biogen Idec	Phase III study expected to be complete in January 2014.

IV = intravenously; SQ = subcutaneously.

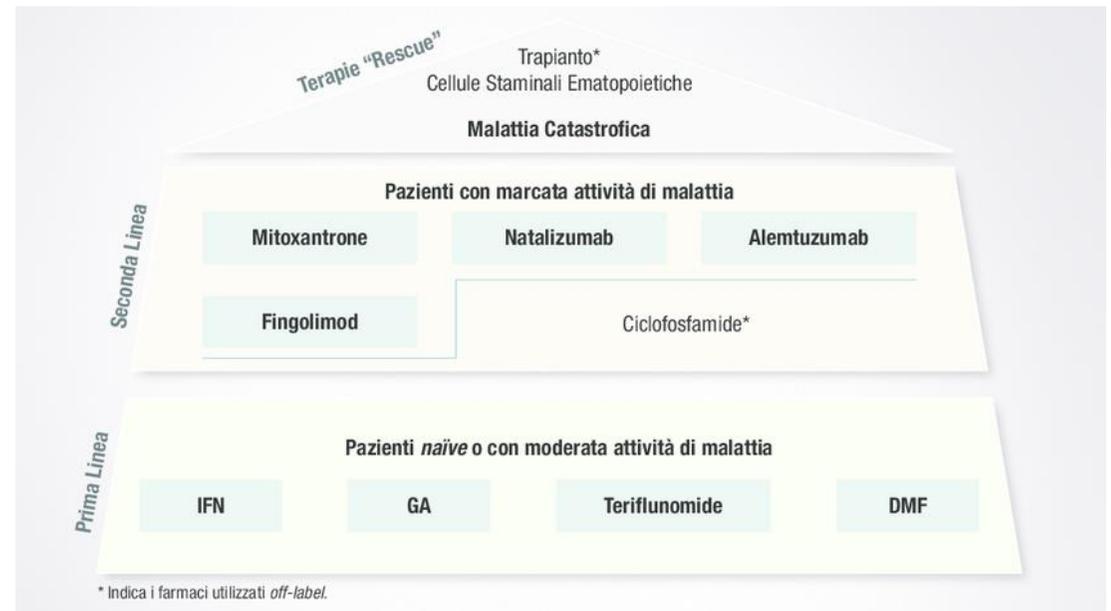
SCLEROSI MULTIPLA TERAPIA

Farmaci di prima linea:

- bilancio fra efficacia e sicurezza => adatti ad affrontare SM nelle sue fasi iniziali o nelle sue forme meno aggressive.
- Farmaci di Prima Linea, come gli interferoni e il glatiramer acetato, possono contare su anni di impiego nella pratica clinica, che ne garantiscono un'approfondita conoscenza da parte dei medici.

Farmaci di seconda linea:

- più potenti ma espongono a un maggiore rischio di effetti collaterali, in termini di frequenza o di gravità.
- Alcune di queste molecole, per la loro recente introduzione in clinica, non sono state ancora impiegate su casistiche così ampie da fornire risposte conclusive circa la loro sicurezza di impiego.



SCLEROSI MULTIPLA – TERAPIA

Preparation	Dose	Frequency	Route	IFN Units
Betaseron (IFN b - 1b)	250 mg	qad	SC	8 MIU
Rebif (IFN b - 1a)	22 mg	3x/wk	SC	6 MIU
	44 mg	3x/wk	SC	12 MIU
Avonex (IFN b - 1a)	30 mg	1x/wk	IM	6 MIU
Copaxone (Cop-1)	20 mg	daily	SC	-

FARMACI PRIMA LINEA

Terapie di prima linea

Principio attivo	Dosaggi disponibili	Dosaggio a regime
Interferone beta 1a	44 mcg	44 mcg s.c. tre volte alla settimana
	22mcg	22 mcg s.c. tre volte alla settimana
	30 mcg	30 mcg i.m. una volta alla settimana
Peginterferone beta-1a	63 mcg; 94 mcg; 125 mcg	125 mcg s.c. una volta ogni due settimane
Interferone beta 1b	250 mcg/ml	250 mcg/ml s.c. a giorni alterni
Glatiramer Acetato	20 mg	20 mg 1 fl s.c. die
	40 mg	40 mg 1 fl s.c. tre volte alla settimana
Glatiramer Acetato generico/ equivalente	20 mg	20 mg 1 fl s.c. die
Teriflunomide	14 mg	14 mg 1 cpr die
Dimetilfumarato	120 mg; 240mg	240 mg 1cpr due volte al giorno

Agenti immunomodulanti

Tabella 1 DMT di prima linea somministrati per via iniettiva.

	Interferone beta-1b		Interferone beta-1a		Glatiramer acetato			
Nome commerciale	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone® 20	Copaxone® 40	Copemyli® 20	Copemyltri® 40
Anno di approvazione	1995	2008	1997	1998	2005	2015	2017	2018
Dosaggio	250 mg	250 mg	30 mg	22/44mg	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
Via di somministrazione	SC	SC	IM	SC	SC	SC	SC	SC
Posologia	Giorni alterni	Giorni alterni	1 v/settimana	3 v/settimana	1 v/giorno	3 v/settimana	1 v/giorno	3 v/settimana

SC=sottocute; IM=intramuscolo.

Farmaci per via iniettiva

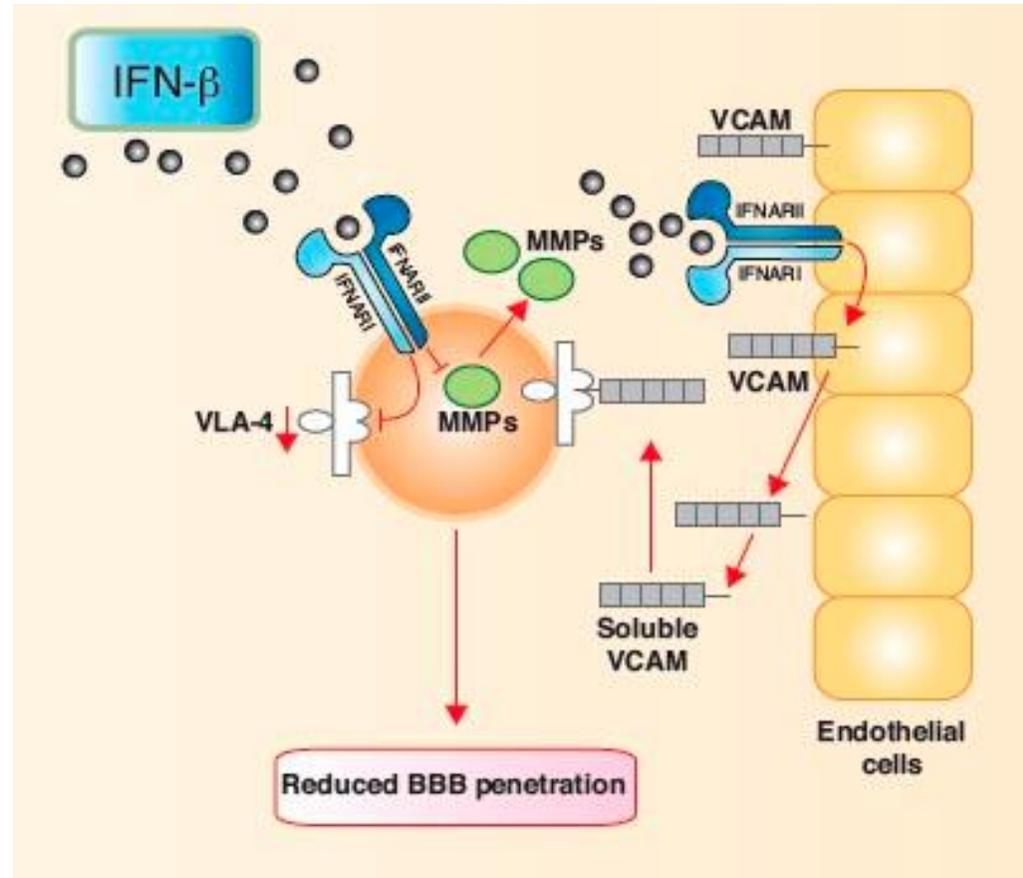
INTERFERONI

- ✓ **Interferoni: Farmaci di prima linea per il trattamento della SM.**
- ✓ **IFNs:** glicoproteine ad azione antivirale, prodotte dal sistema ematopoietico con azione modulante sul sistema immunitario a livello periferico, riducendone l'attivazione.
- ✓ SM si usano gli IFN di tipo I (**IFN β -1a e 1b**).
- ✓ Riducono la frequenza delle recidive con efficacia paragonabile fra di loro.

- ✓ **Indicazione principale** → **SM-RR:**
 - Riduzione del 30-40% del rischio di ricadute
 - Riduzione progressione malattia
 - Riduzione numero lesioni attive alla RM e del carico lesionale.

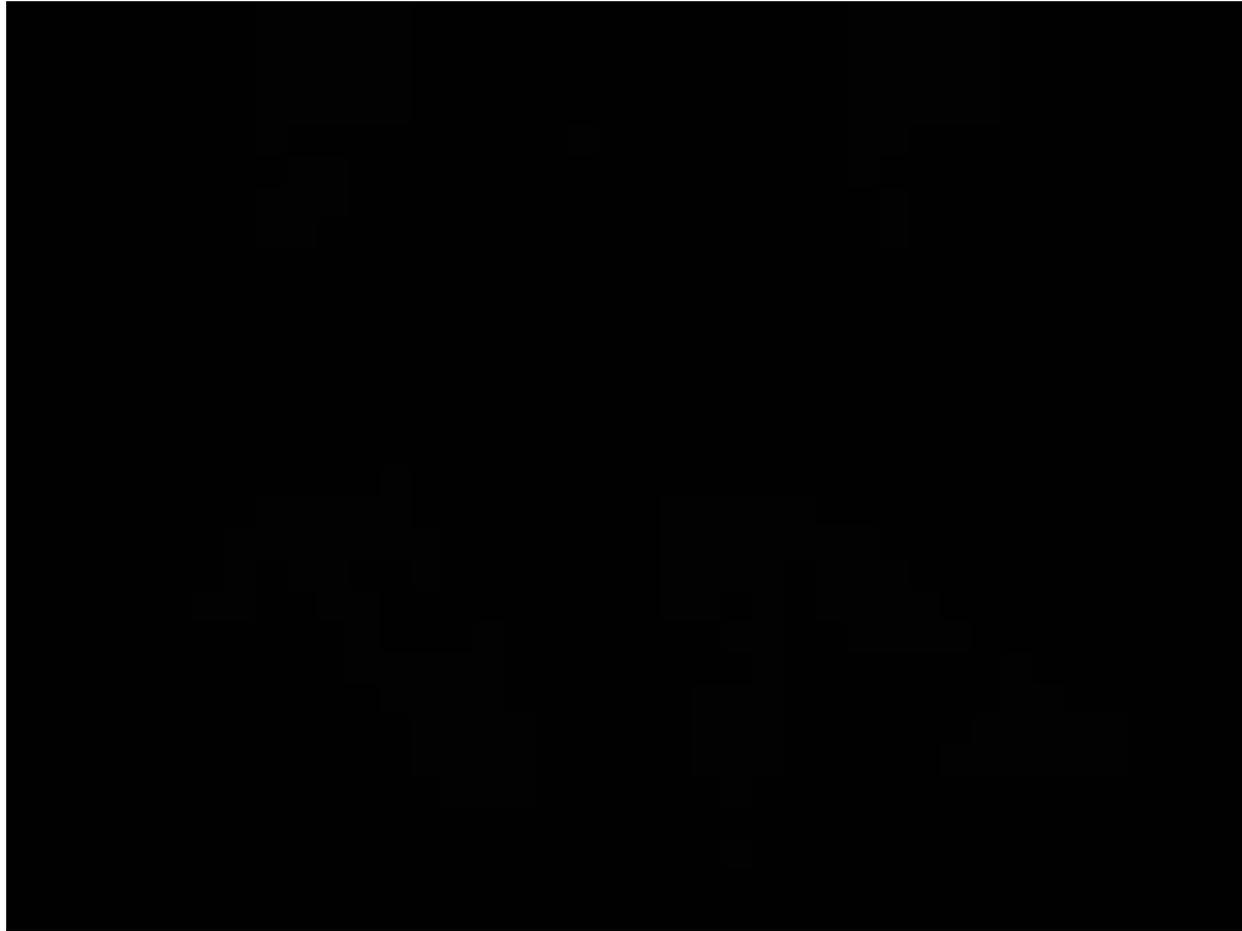
- ✓ **Effetti collaterali: sindrome pseudo-influenzale**, astenia, depressione, induzione di Ab anti-tessuto (anti-nucleo, anti-tiroide), ipertransaminasemia, leucopenia, reazioni locali in sede di iniezione.

- ✓ **NABs:** 10-30% dei paz, entro 1 anno, sviluppa Anticorpi anti-IFN => dubbi sulla loro rilevanza

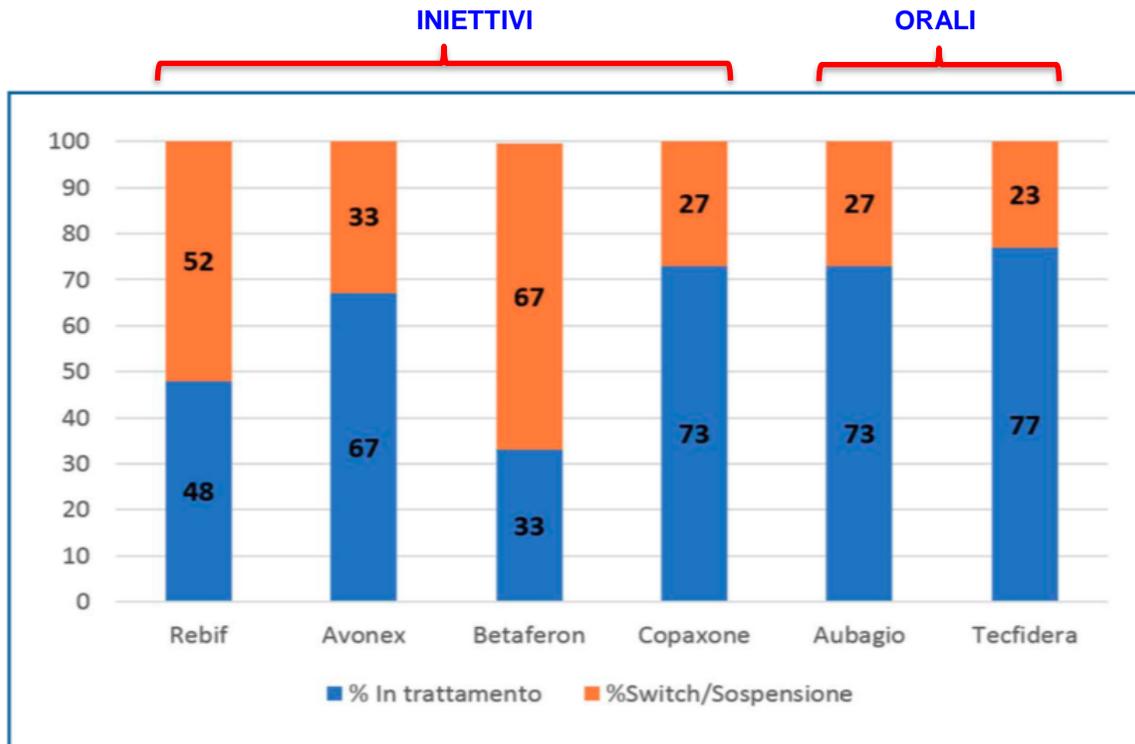


Terapia a base di interferoni

<https://youtu.be/kuUSpJ57Ral>



Aderenza terapeutica

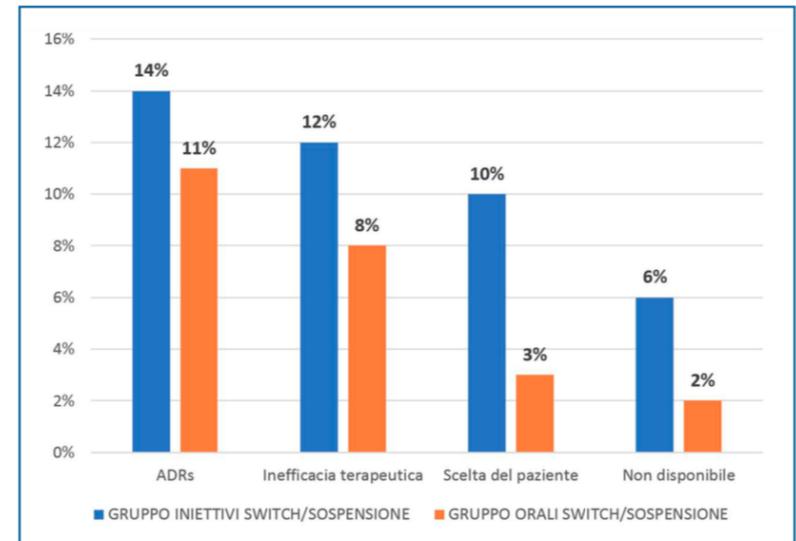


Confronto tra percentuale di pazienti che interrompono la terapia (switch/sospensione) e percentuale di pazienti che restano in terapia per ogni DMT (Farmaco Modificante la Terapia) incluso nello studio.

I contro delle terapie auto-iniettabili:

- iniezione sottocutanea o intramuscolare
- frequenza di somministrazione elevata (giornaliera o settimanale)
- reazioni avverse nei siti di somministrazione
- alcune persone manifestano reazioni generali (stanchezza e sindrome simil-influenzale)
- somministrazione continua a lungo termine
- a parte alcune eccezioni, i farmaci di prima linea non aiutano le persone con SM che hanno sia una forma molto attiva della malattia, con attacchi nuove lesioni, sia una disabilità che avanza rapidamente

motivazioni che hanno determinato l'interruzione della terapia (switch/ sospensione)



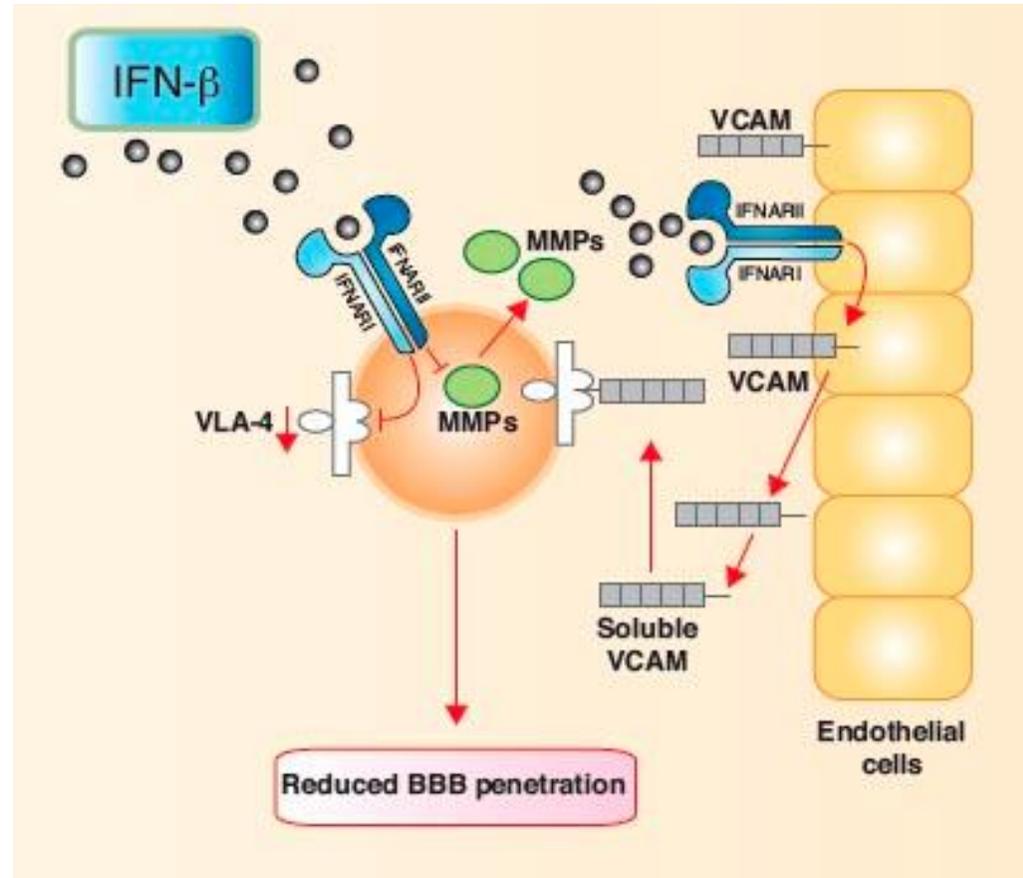
Agenti immunomodulanti

- ✓ **Interferoni: Farmaci di prima linea per il trattamento della SM.**
- ✓ **IFNs:** glicoproteine ad azione antivirale, prodotte dal sistema ematopoietico con azione modulante sul sistema immunitario a livello periferico, riducendone l'attivazione.
- ✓ SM si usano gli IFN di tipo I (**IFN β -1a e 1b**).
- ✓ Riducono la frequenza delle recidive con efficacia paragonabile fra di loro.

- ✓ **Indicazione principale → SM-RR:**
 - Riduzione del 30-40% del rischio di ricadute
 - Riduzione progressione malattia
 - Riduzione numero lesioni attive alla RM e del carico lesionale.

- ✓ **Effetti collaterali:** sindrome pseudo-influenzale, astenia, depressione, induzione di Ab anti-tessuto (anti-nucleo, anti-tiroide), ipertransaminasemia transitorio, leucopenia, reazioni locali in sede di iniezione.

- ✓ **NABs:** 10-30% dei paz, entro 1 anno, sviluppa Anticorpi anti-IFN => dubbi sulla loro rilevanza



COPAXONE (GLATIRAMER ACETATO)

Principio attivo

- ✓ **Glatiramer acetato (Copaxone)** : miscela proteica prodotta per sintesi chimica che assomiglia alla **proteina basica della guaina mielinica**.

Indicazione

- ✓ In caso di presunta o confermata diagnosi di **sclerosi multipla recidivante-remittente**.

Studi clinici

- ✓ grazie alla somministrazione di Copaxone gli attacchi sono meno violenti e il loro numero diminuisce in media di 1/3. Si può verificare un **rallentamento della progressione della malattia**.

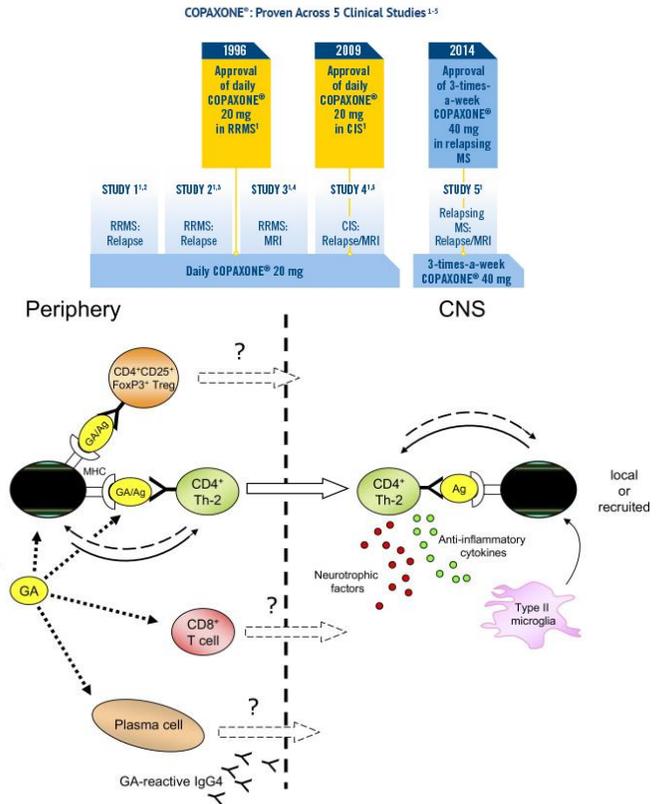
Effetti collaterali

- ✓ **Reazioni cutanee nella sede d'iniezione (rossore, gonfiore e dolori) e in casi occasionali, subito dopo l'iniezione, senso di costrizione al petto di carattere passeggero, dispnea, polso veloce, vampate di calore, sudorazioni improvvise.**

Azione del Copaxone

- ✓ **Blocca le cellule immunitarie ad attività mielino-tossica (autoaggressive).**
- ✓ **Stimola l'attività di cellule immunitarie regolatrici, che a livello cerebrale sono in grado di sopprimere specificamente reazioni infiammatorie.**

<https://youtu.be/TjZwv1qv0n8>



Farmaci orali

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Teriflunomide	Somministrazione orale Profilo di efficacia Buona tollerabilità	Teratogenicità Persistenza nei tessuti fino a 48 mesi dopo la sospensione Controlli ematochimici molto frequenti Maggiore suscettibilità ad infezioni Rarefazione dei capelli Disturbi gastrointestinali Possibile induzione di ipertensione arteriosa
Dimetilfumarato	Profilo di efficacia Somministrazione orale	Frequenti disturbi gastrointestinali Flushing cutaneo Descritti casi di PML Rischio linfopenia

Teriflunomide (Aubagio)

TIPOLOGIA: immunosoppressore

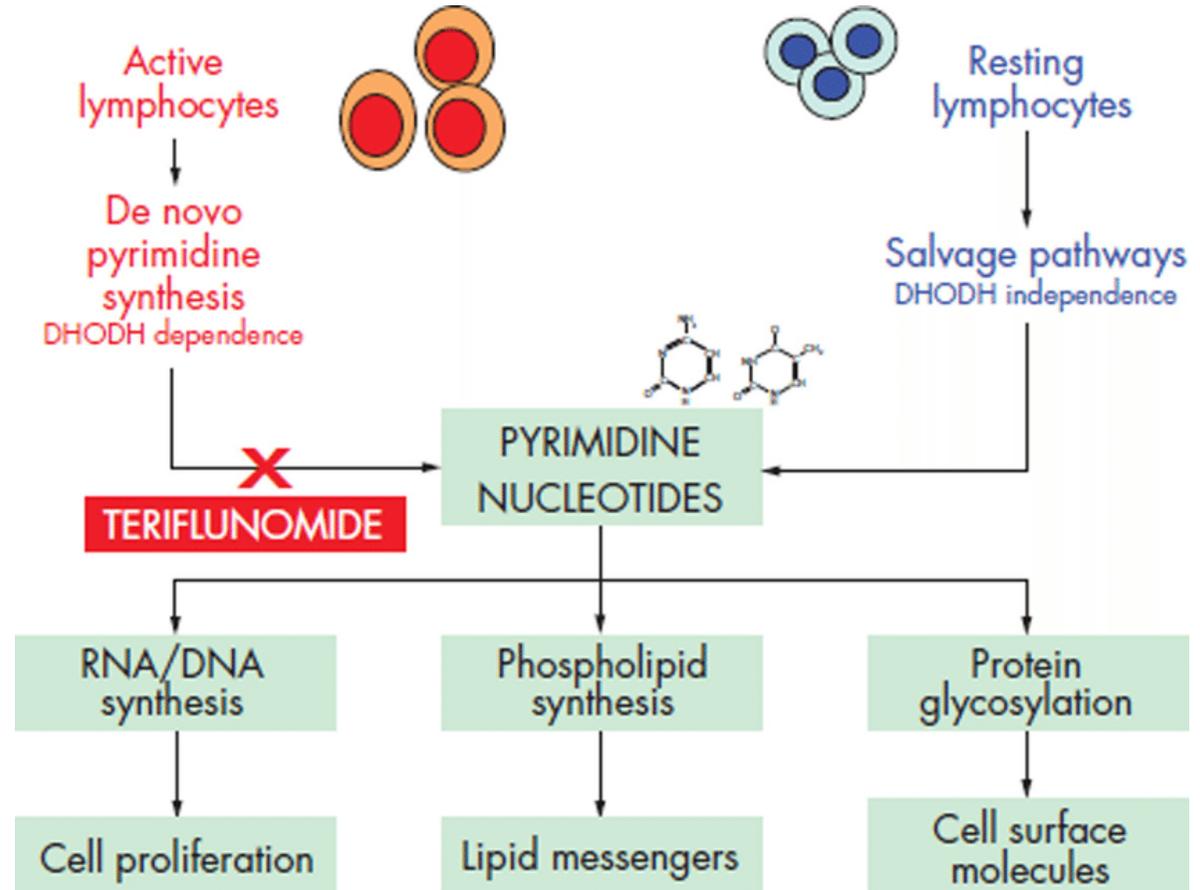
INDICAZIONI: SM recidivante-remittente.

POSOLOGIA: compresse da 14 mg, da assumere una volta al giorno.

AZIONE: inibizione selettiva e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi, necessario per la sintesi de novo della pirimidina => riduce la proliferazione delle cellule in divisione

Il meccanismo di azione del farmaco non espone il paziente ad un elevato rischio di infezioni. Possibili infezioni latenti devono comunque essere ricercate ed eventualmente trattate prima dell'inizio della terapia (es. TBC). Come per tutte le terapie immunosoppressive, molta attenzione deve essere posta ad una linfopenia severa e persistente.

E' stato testato nella SM con l'obiettivo di ridurre la proliferazione dei linfociti attivati, senza provocare un marcato effetto citolitico e linfopenizzante.



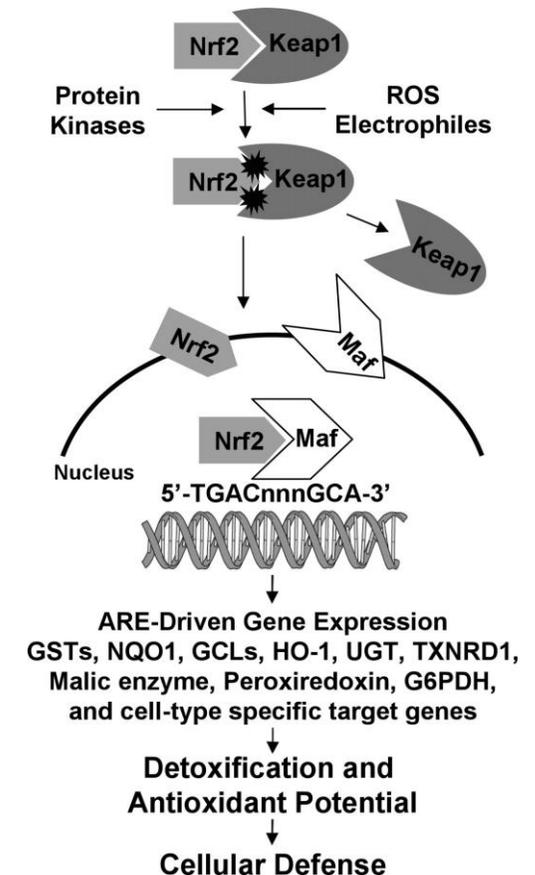
Dimetilfumarato (BG12)

- Fumarati utilizzati come essicanti e antimuffe in ambito industriale.
- Prodotti di consumo introdotti in Europa non devono contenere concentrazioni di DMF superiori al limite di 0.1 mg/Kg (reazioni allergiche e dermatiti pruriginose).
- A dosaggi inferiori hanno trovato applicazione anche in ambito dermatologico, sin dagli anni '50.
- Dal 1994 in Germania viene utilizzato un farmaco - Fumaderm - approvato per il trattamento della psoriasi volgare moderata o severa, con un ottimo profilo di sicurezza.
- **Tossicità: dipende da dosi e modalità di somministrazione**

Meccanismo d'azione

- **BG12: modula l'attività del sistema immunitario, tramite attivazione della via dell'**NRF2**, che normalmente si attiva in condizioni di aumentato stress ossidativo e protegge dai danni che questo può causare.**
- **SNC => effetti anti-infiammatori e citoprotettivi.**

Cellular protection mechanism conferred by Nrf2-ARE pathway



Nota 65

<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none">- Glatiramer acetato- Interferone β-1a- Interferone β-1b- Teriflunomide- Dimetilfumarato- Peginterferone beta-1a	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011):</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>glatiramer acetato</i>• <i>interferone β-1a ricombinante</i>• <i>interferone β-1b ricombinante</i>• <i>teriflunomide</i>• <i>dimetilfumarato</i>• <i>peginterferone beta-1a</i> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>interferone β-1b ricombinante</i>
--	--

Farmaci di seconda linea

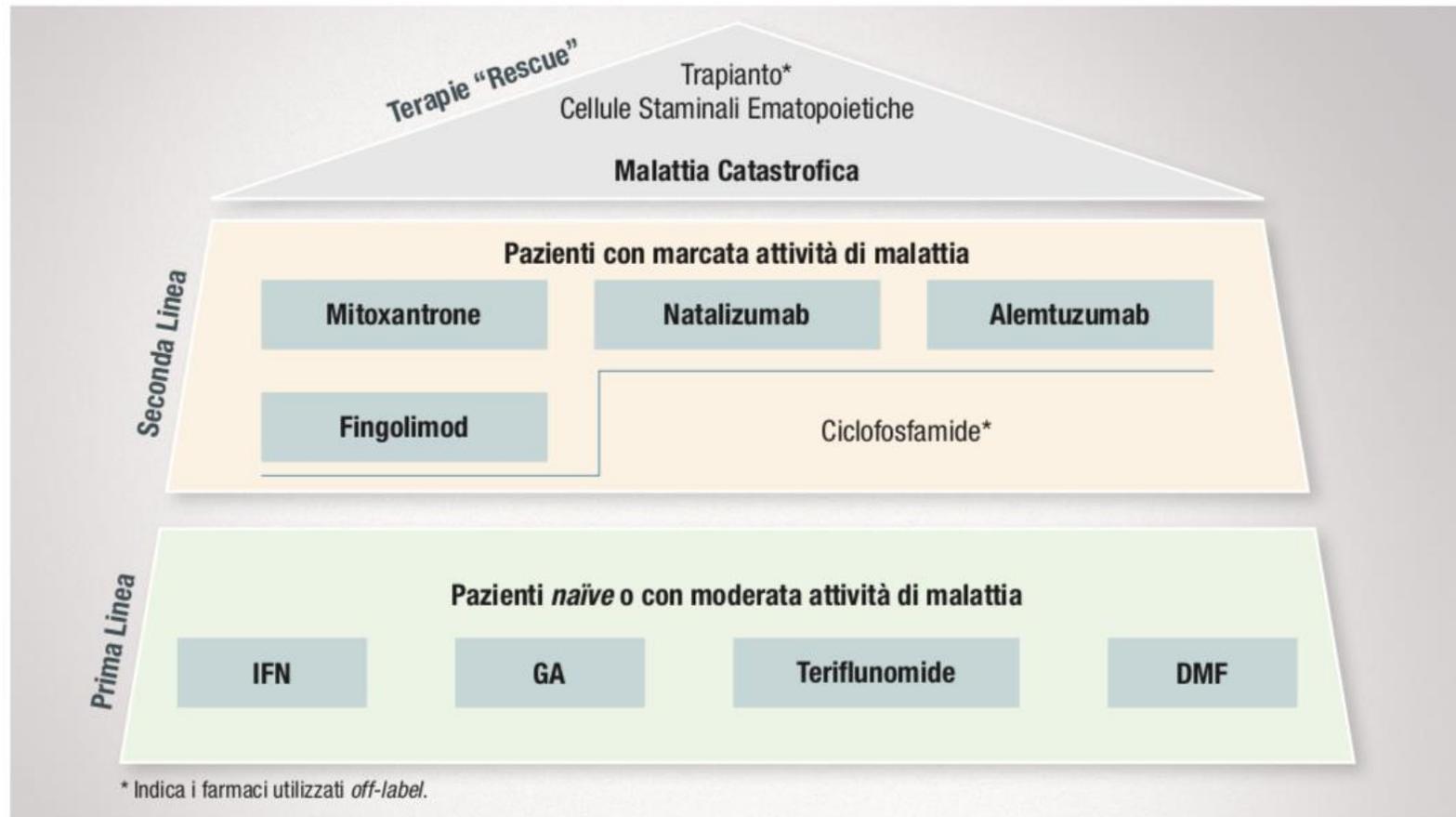
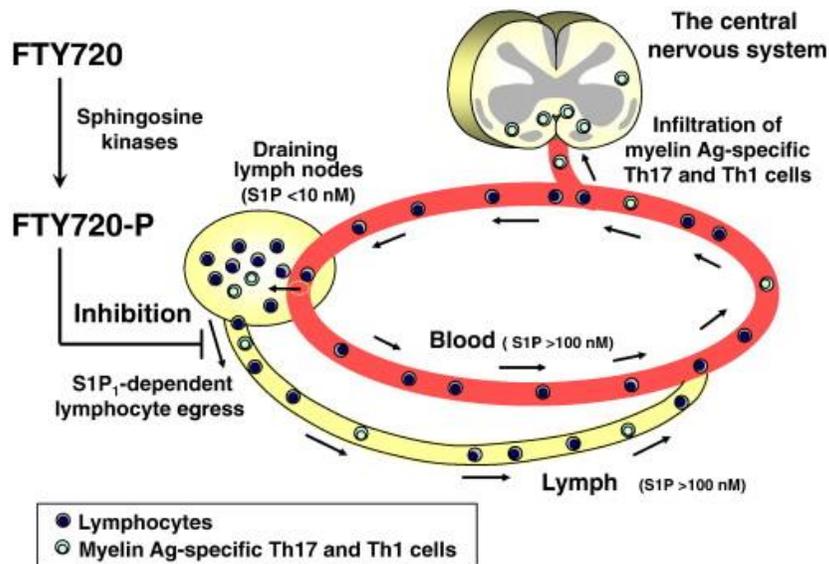


Figura 1. Farmaci di prima e seconda linea usati per il trattamento della sclerosi multipla con decorso recidivante-remittente (SMRR). DMF, dimetilfumarato; GA, glatiramer acetato, IFN, interferone.

Gylenia (Fingolimod - FTY720)

- **Primo trattamento orale approvato per la sclerosi multipla** (Approvato da FDA nel settembre 2010 Approvato da EMA nel gennaio 2011).
- Prima linea in USA - Seconda linea in Europa
- Capostipite di una nuova classe di farmaci: i modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR).
- **ATTIVITA': Modula i recettori della sfingosina-1-fosfato inibendo l'uscita di linfociti B e T dai linfonodi.**

<https://youtu.be/Etet2RscUi4>



ANTICORPI MONOCLONALI

Tabella 2. Anticorpi monoclonali approvati per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR): meccanismo d'azione, indicazione e iter di approvazione del farmaco.

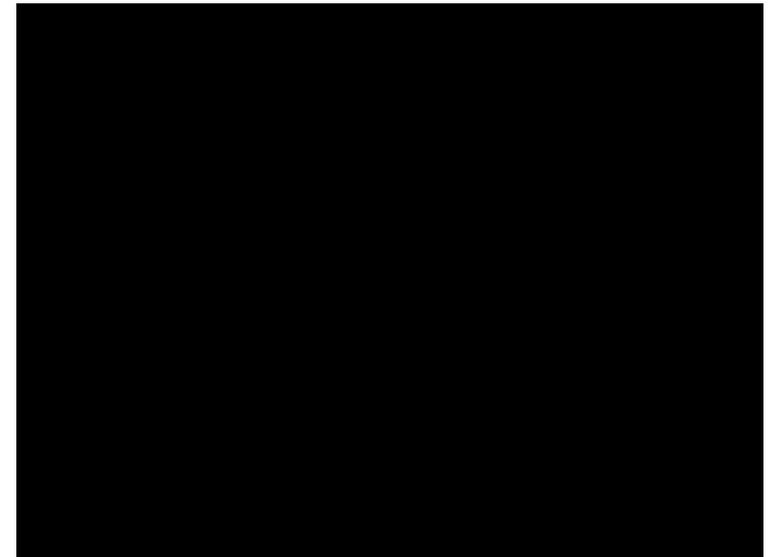
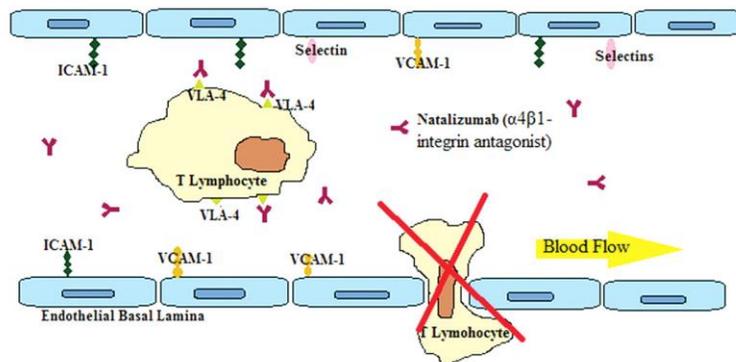
Anticorpo monoclonale	Meccanismo di azione	Indicazione	Iter di approvazione
Natalizumab (Tysabri®)	Riduce la migrazione dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica legando l'integrina $\alpha4\beta1$ espressa sulla loro superficie	SMRR Forme severamente attive	Approvato da FDA nel novembre 2004 Approvato da EMA nel giugno 2006
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Lega l'antigene CD52 espresso sulla superficie linfocitaria riducendo il numero di linfociti circolanti	SMRR Forme severamente attive	Approvato da FDA nel novembre 2014 Approvato da EMA nel settembre 2013

EMA, *European Medicines Agency*; FDA, *Food and Drug Administration*; SMRR, sclerosi multipla recidivante-remittente.

Natalizumab (Tysabri)

- **Anticorpo monoclonale umanizzato per il trattamento delle forme di SM recidivante remittente**
- **EFFICACIA:** In grado di ridurre le ricadute del 60% circa rispetto alla terapia con placebo
- Durante gli studi clinici che hanno portato alla sua approvazione si sono osservati alcuni casi di **leucoencefalite multifocale progressiva**, una grave infezione del sistema nervoso centrale, e successivamente altri casi si sono verificati dopo l'approvazione.
- Il rischio di questo evento avverso sembra essere inferiore ad uno su mille dopo 18 mesi di terapia.
- E' indicato solo per pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta oppure pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida. Viene somministrato per via endovenosa con frequenza mensile. Non è indicato per pazienti con forme progressive, mancando dati su questo tipo di pazienti.
- **AZIONE:** Riduce la migrazione dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica legando l'integrina $\alpha 4\beta 1$ espressa sulla loro superficie

<https://youtu.be/9zLYxr2Tv7I>



Alemtuzumab

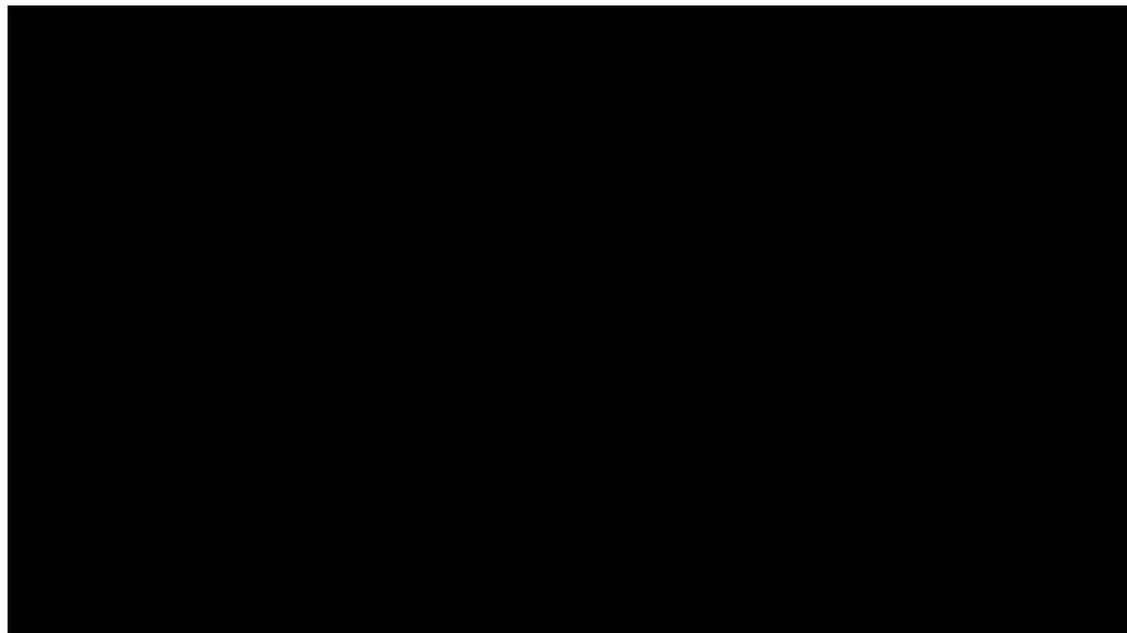
- Indicazioni: sclerosi multipla recidivante-remittente.
- Modalità di somministrazione: endovena.
- Posologia: somministrata in 2 cicli di trattamento. Il ciclo iniziale di trattamento prevede 12 mg/giorno per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg), mentre il secondo ciclo, somministrato a distanza di 12 mesi dal primo, prevede 12 mg/giorno per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg).
- Effetti collaterali comuni: reazioni da infusione che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione e che comprendono per esempio cefalea, eruzione cutanea, febbre, sensazione di malessere, orticaria, prurito, arrossamento del viso e del collo, stanchezza, aumentato rischio di infezioni a carico delle vie aeree, come raffreddore e sinusite, infezioni urinarie come la cistite ed infine una diminuzione dei globuli bianchi (linfociti).
- Azione: **anticorpo monoclonale che si lega in modo selettivo alla proteina CD52, presente in grandi quantità sulla superficie delle cellule T e B e in misura minore su altre cellule.**
- Deplezione delle cellule T e B circolanti, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della sclerosi multipla.
- Alla deplezione segue un ripopolamento, che ha tempi differenti per le diverse popolazioni linfocitarie (più veloce per i B e più lento per i T)
- Sua azione sulla SM è quindi riferibile non solo alla distruzione dei linfociti T e B, ma anche alla modalità con cui avviene la ripopolazione. Alemtuzumab esercita un impatto minimo sulle altre cellule immunitarie, garantendo la protezione dell'immunità innata.

IMMUNE RECONSTITUTION THERAPIES	
ALEMTUZUMAB	
Meccanismo di azione	Lisi cellulare IgG3-mediata dei linfociti CD52
Efficacia nella SMRR	Remissione clinica e radiologica a 2 anni del 39% (Phase 3 treatment-controlled trials)
Ripopolazione linfociti T CD4+	Il 70-80% ritorna al baseline a 12 e 24 mesi
Ripopolazione linfociti T CD8+	Riduzione del 80-90% dopo la somministrazione, raggiungendo il 50% del baseline a 12 e 24 mesi
Ripopolazione linfociti B	I linfociti CD19+ ritornano al baseline a 3-6 mesi, raggiungendo valori pari al 120-130% prima della successiva somministrazione

Ocrelizumab - Ocrevus

<https://youtu.be/v-i88li67Dw>

- Azienda: Roche.
- Principio attivo: ocrelizumab (Ocrevus).
- **Modalità di somministrazione:** infusione endovenosa.
- **Posologia:** la dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante **due** diverse **infusioni endovenose:** una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg **2 settimane più tardi.** In seguito, le dosi successive di Ocrevus vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg **ogni 6 mesi.**
- **Indicazioni:** pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR); **pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP)** in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.
- **Effetti collaterali comuni:** reazioni all'infusione (IRR Infusion-Related Reaction) di grado lieve-moderato, e infezioni delle vie aeree superiori di grado lieve-moderato. Prurito, rash cutaneo, orticaria, eritema, vampate, ipotensione, piressia, affaticamento, cefalea, capogiri, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema faringeo o laringeo, nausea, tachicardia.



Meccanismo d'azione

- **Anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 (linfociti B).**
- **CD20:** antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma che non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule.
- **Si suppone agisca inducendo immunomodulazione attraverso la riduzione del numero e della funzione delle cellule B esprimenti CD20.**

IMMUNOSOPPRESSORI

Mitoxantrone

- Il mitoxantrone (MX) è un farmaco immunosoppressore comunemente impiegato in soggetti affetti da Sclerosi Multipla (SM) a decorso recidivante-remittente, con ricadute progressive e secondariamente progressivo.

AZIONE: INIBITORE type II Topoisomerasi

- Il Mitoxantrone ha effetti immunitari selettivi nella Sclerosi Multipla, diminuendo i livelli del TNF-alfa, IL-2, IL-2R-beta1, IL-10 e IFN-gamma.

Tabella 1a. Trattamenti farmacologici già in uso per la Sclerosi Multipla.

Farmaco	Indicazione Terapeutica	Linea di trattamento	Somministrazione, durata del trattamento
Mitoxantrone	Pazienti adulti affetti da SMRR con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica, non rispondenti ai trattamenti di prima linea, e da SMSP.	Seconda o successiva	Endovenosa, mensile, con una dose massima di 120-140 mg in considerazione dell'elevato rischio di comparsa di leucemia acuta per dosaggi superiori.

Prossima frontiera: cellule staminali?

- **Cellule staminali:** Isolate per la prima volta dal dottor James Thomson in un laboratorio statunitense nel 1998.
- **Cellule staminali mesenchimali** (presenti nel midollo osseo degli individui adulti) riescono a rendere inattivi i linfociti T, riducendo la loro aggressione nei confronti della mielina e determinando un sensibile miglioramento nel modello sperimentale animale di sclerosi multipla.
- **Cellule staminali mesenchimali**, iniettate endovena in topi malati, vanno a localizzarsi preferenzialmente negli organi linfoidi periferici.
- **Cellule staminali mesenchimali** impediscono l'attivazione linfocitaria attraverso l'inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie (sostanze in grado di danneggiare la mielina) e della migrazione degli stessi linfociti dentro il cervello.

✓ **neuroprotezione:**
utilizzare le cellule staminali come fonte di nuova mielina per rallentare, o bloccare, la perdita negli assoni

✓ **immunosoppressione:**
sfruttare la loro attività antinfiammatoria e immunomodulante per proteggere il tessuto nervoso.

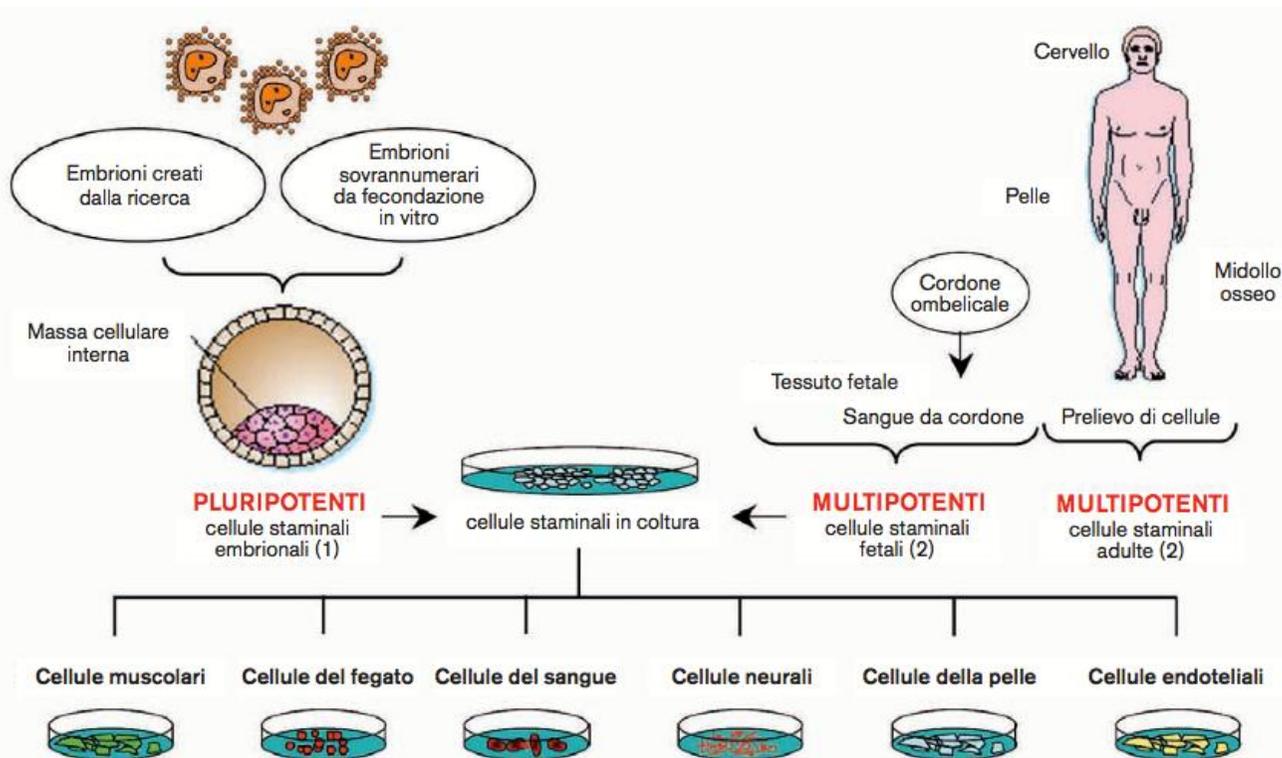


Figura: Fonti di cellule staminali per usi terapeutici. (1) L'uso terapeutico di cellule staminali embrionali (ES) è condizionato dalla loro crescita illimitata, dai rischi tumorali, e dal differenziamento non controllato. (2) L'uso terapeutico delle cellule staminali somatiche (adulte) è condizionato dal limitato potenziale di crescita.

Sclerosi multipla è una cosa seria

<https://youtu.be/aAPj9IMk97U>

