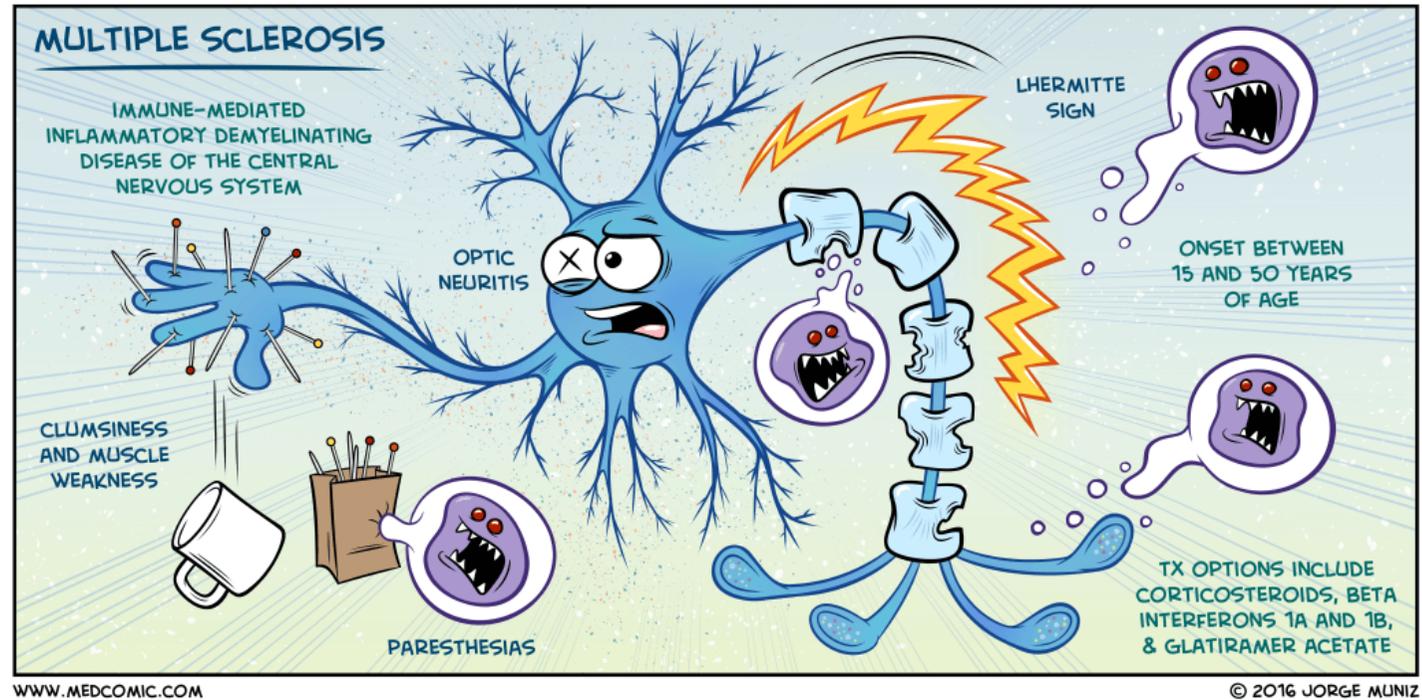
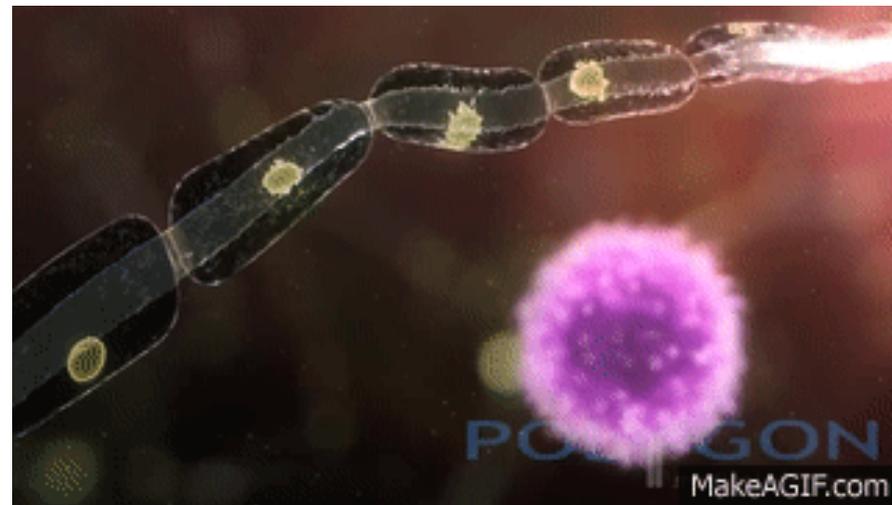


Fisiopatologia della Sclerosi Multipla

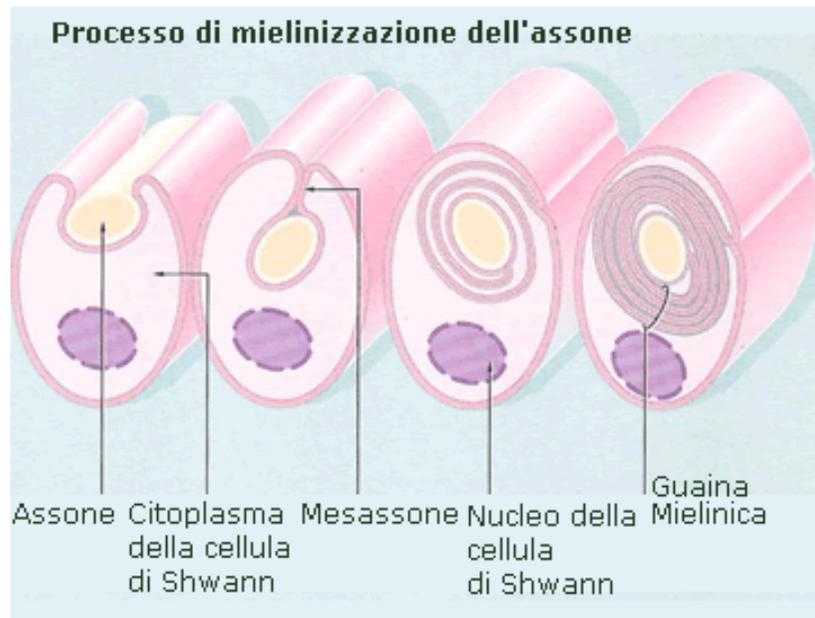


Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

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



Mielina



- **SNC: Oligodendrociti**
- **SNP: Cellule di Schwann**

Mielina

Composizione:

- **Lipidi:** ~70-80% (peso secco)
- **Proteine:** ~20-30%

Funzioni:

- **Isolante**
- **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**

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

**Segno distintivo di alcune malattie
neurodegenerative autoimmuni, tra cui:**

- ❖ **Sclerosi Multipla**
- ❖ **Encefalomyelite Acuta Disseminata**
- ❖ **Mielite Trasversa**
- ❖ **Polineuropatia Demielinizzante
Infiammatoria Cronica**
- ❖ **Sindrome Di Guillain-Barré**

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

SCLEROSI MULTIPLA

Epidemiologia

- **Prevalenza***: in Italia sono **215 casi ogni 100.000 abitanti/anno**, con picchi in **Sardegna** (~370 per 100.000).
- **Incidenza***: maggiore nel **sexo femminile** (rapporto **femmine/maschi di 2/1** a seconda delle casistiche; prediletta l'età giovane-adulta, con un picco massimo di incidenza intorno ai 30 anni).
- Molto diffusa tra le popolazioni caucasiche (meno tra asiatici ed africani).

*

Incidenza

- Misura il **numero di nuovi casi** di una malattia che si verificano in una popolazione definita in un **determinato periodo di tempo**.
- Si esprime tipicamente come un tasso, ad esempio "numero di nuovi casi per 100.000 persone all'anno".
- **Incidenza**: fornisce informazioni sul **rischio** di sviluppare la malattia nella popolazione.

Prevalenza

- Misura la **proporzione di individui** in una popolazione che **hanno** una malattia in un **determinato momento**.
- Si esprime tipicamente come una percentuale, ad esempio "il 2% della popolazione ha la malattia".
- **Prevalenza**: fornisce informazioni sulla **diffusione** della malattia nella popolazione in un dato momento.

La sclerosi multipla e le patologie correlate in Italia

https://www.aism.it/sites/default/files/Barometro_2022_estratto_web_1.pdf

La malattia

133.000
le persone con SM

- **133.000** le persone con SM nel 2022
- **85%** la forma a ricadute e remissioni all'esordio
- **10 - 15%** la forma progressiva all'esordio
- **2 a 1** il rapporto donna/uomo con SM
- **3.600** nuovi casi all'anno
- **215** casi su 100.000 abitanti la prevalenza
- **75.000** casi SM nel Registro
- **1.500 - 2.000** casi di Neuromielite Ottica

I costi sociali di malattia

45.000
€/anno per persona

- **45.000** €/anno il costo medio per persona
- **84.000** €/anno anno per SM grave
- **6 Miliardi** €/anno il costo sociale SM in Italia

Sclerosi multipla / Sclerosi a placche

Patologia demielinizzante (o mielinoclastica), infiammatoria e multifocale sia temporalmente sia spazialmente, che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC) con una patogenesi autoimmune.

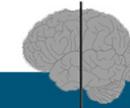
Caratteristiche delle Lesioni della SM

Placche di demielinizzazione: le lesioni tipiche della SM sono costituite da aree di demielinizzazione, ovvero la perdita della guaina mielinica che riveste le fibre nervose.

Composizione del Cervello

- **Sostanza Grigia:** contiene le **cellule nervose (neuroni)**.
 - **Superficiale:** corrisponde alla **corteccia cerebrale**, situata nella parte esterna del cervello.
 - **Profonda:** costituita dai neuroni che formano i nuclei basali e altre strutture interne.
- **Sostanza Bianca:** costituita dalle **fibre nervose** che collegano le cellule nervose e sono protette dalla mielina.

MATERIA GRIGIA VS MATERIA BIANCA



MATERIA GRIGIA

MATERIA BIANCA

La materia grigia è un tessuto che include i corpi dei neuroni, i dendriti e le fibre nervose non mielinizzate.

Nell'encefalo la materia grigia si trova nella corteccia (l'area più esterna) e in alcune aree situate in profondità.

La sostanza grigia svolge la funzione di selezione e avviamento delle informazioni, ma anche di punto di partenza di input motori.

La materia bianca è costituita da fibre ricoperte da mielina, dal caratteristico colore biancastro.

La materia bianca nell'encefalo è situata sotto la sostanza grigia della corteccia.

La sostanza bianca presiede al collegamento e all'interazione degli stimoli motori.

Sclerosi multipla / Sclerosi a placche

Sedi delle lesioni

- **Sostanza Bianca:** SM è stata a lungo considerata una malattia della sostanza bianca.
- **Sostanza Grigia:** studi più recenti hanno evidenziato l'importanza della demielinizzazione anche nella sostanza grigia.
- La demielinizzazione nella sostanza grigia è importante nella progressione della malattia.

Conseguenze del danno mielinico

- **Perdita isolamento elettrico:** la demielinizzazione porta alla perdita della capacità della mielina di isolare elettricamente le fibre nervose.
- **Riduzione velocità di conduzione nervosa:** la velocità di conduzione nervosa può ridursi da 100 m/s a 5 m/s, compromettendo significativamente la trasmissione dei segnali nervosi.

How MS affects white matter and gray matter

gray matter:

causes an abnormal immune response that triggers inflammation

causes gray matter to atrophy, or shrink

white matter:

causes an abnormal immune response that triggers inflammation

damages the protective sheath of myelin that surrounds nerve fibers

damages nerve fibers themselves

disrupts the movement of nerve signals

Damage to white and gray matter

can cause symptoms such as...



double or blurry vision



tingling and numbness



fatigue



memory loss



trouble focusing

Treatment can make a difference

Disease-modifying therapies (DMTs) may help limit the damage that MS can cause to the brain's gray matter and white matter. This may help minimize symptoms.

To learn about these therapies and other treatment options, talk to your doctor.

healthline

SCLEROSI MULTIPLA – Varianti cliniche

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

- I segni e i sintomi tendono a comparire e a scomparire, con periodi di recidive seguiti da remissioni.
- Questa forma è più comune nella fase iniziale della malattia.

SM Secondariamente Progressiva (SM-SP) (25-30%)

- Circa l'80% dei casi di SM-RR evolve in questa forma.
- Caratterizzata dalla progressione dei deficit anche nei periodi tra una ricaduta e l'altra, con una riduzione delle remissioni.

SM Benigna (10-20%)

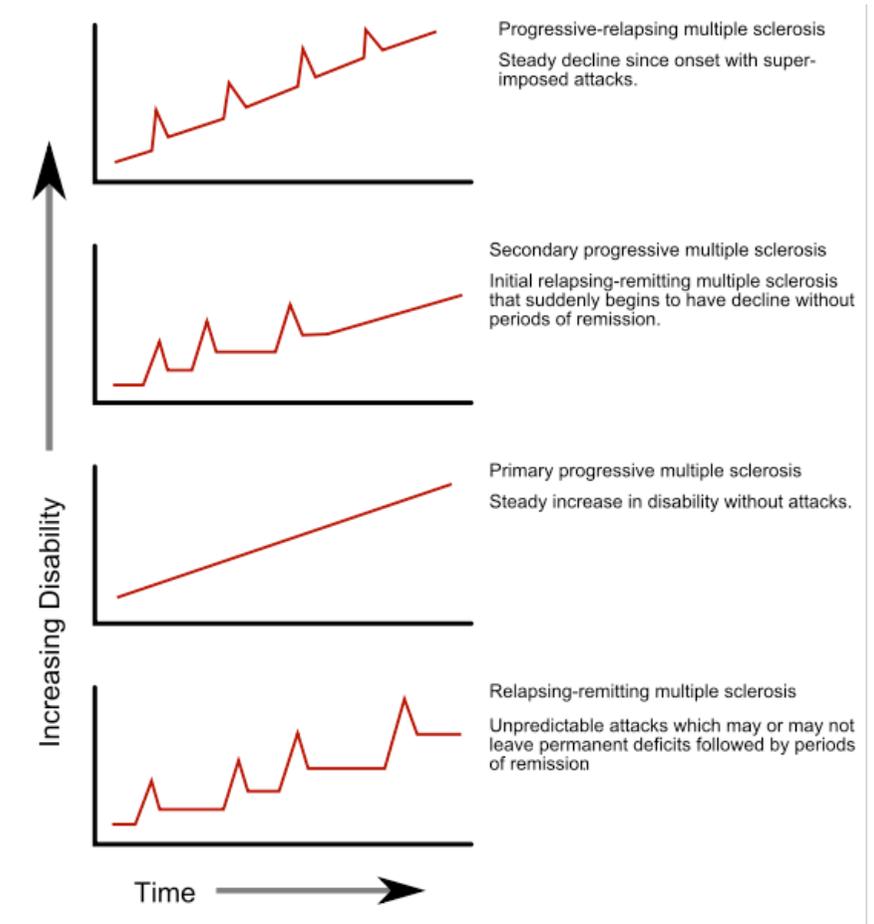
- Caratterizzata da una o più recidive con remissione completa.
- I pazienti sperimentano pochi attacchi e mantengono un buon livello di funzionalità a lungo termine.

SM Primitivamente Progressiva (SM-PP) (10-15%)

- I segni e i sintomi si accumulano gradualmente nel tempo senza la comparsa di attacchi acuti e senza remissioni.
- Il decorso della malattia è generalmente lento ma progressivo.

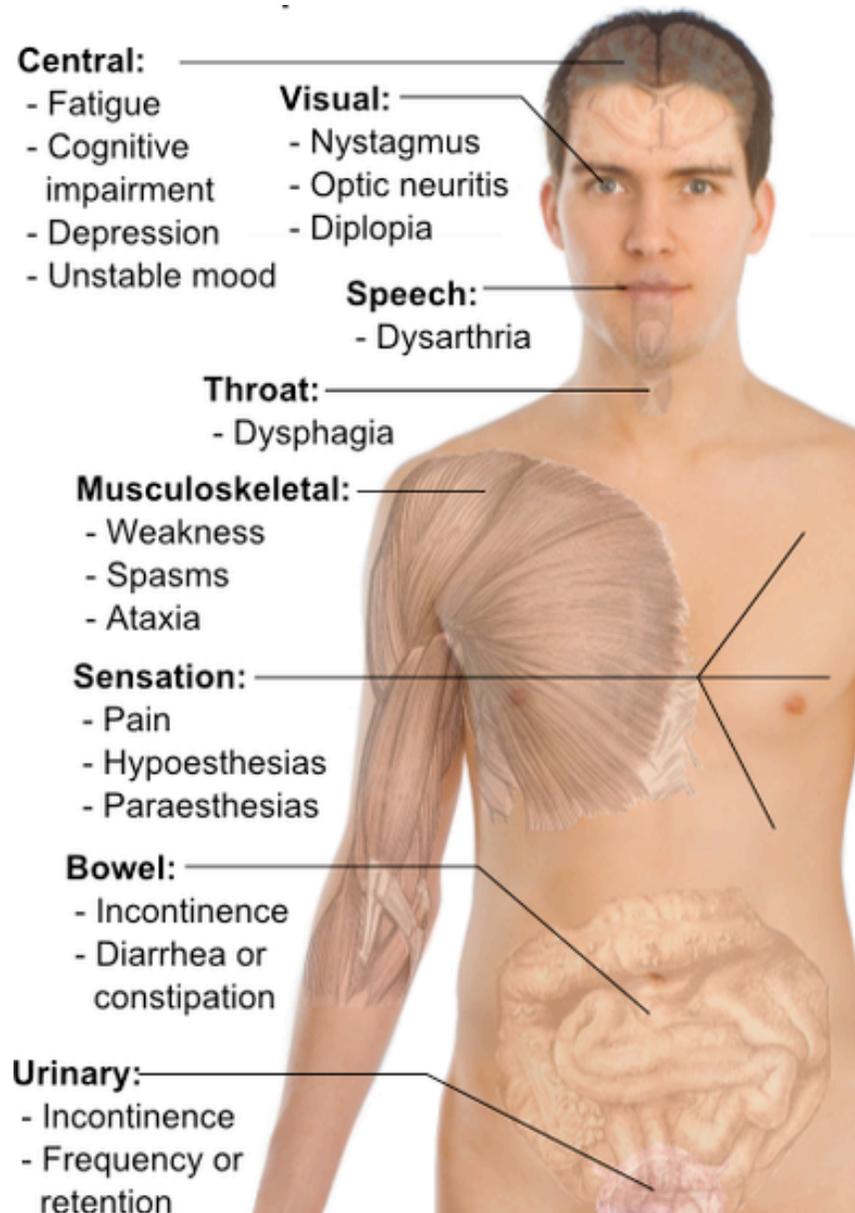
Variante di Marburg (5%)

- Decorso monofasico rapido e aggressivo.
- Spesso porta a exitus (morte) entro circa un anno.
- È una forma estremamente rara della malattia.



Impossibile prevedere con esattezza il decorso della SM nel singolo paziente
I primi cinque anni sono indicativi dell'evoluzione della malattia.

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

Danni alla sostanza bianca

Possono causare **sintomi fisici**:

- Fatica
- Torpore
- Disturbi sessuali
- Disturbi motori
- Dolore
- Disturbi visivi
- Spasmi muscolari
- Disturbi del linguaggio
- Incontinenza

Danni alla sostanza grigia

Possono causare **declino della capacità fisica e cognitiva**:

- Depressione
- Ansia
- Confusione mentale
- Pensiero rallentato
- Eloquio telegrafico (uso efficiente del linguaggio con frasi brevi e parole semplici)
- Difficoltà nel riconoscere le espressioni del viso e nell'entrare in empatia con gli altri
- Difficoltà associate alla percezione degli spazi (giudicare le distanze e visualizzare le forme)

Sintomi cognitivi della SM possono variare ampiamente e sono influenzati sia dal danno cerebrale diretto sia dal contesto psicosociale della malattia

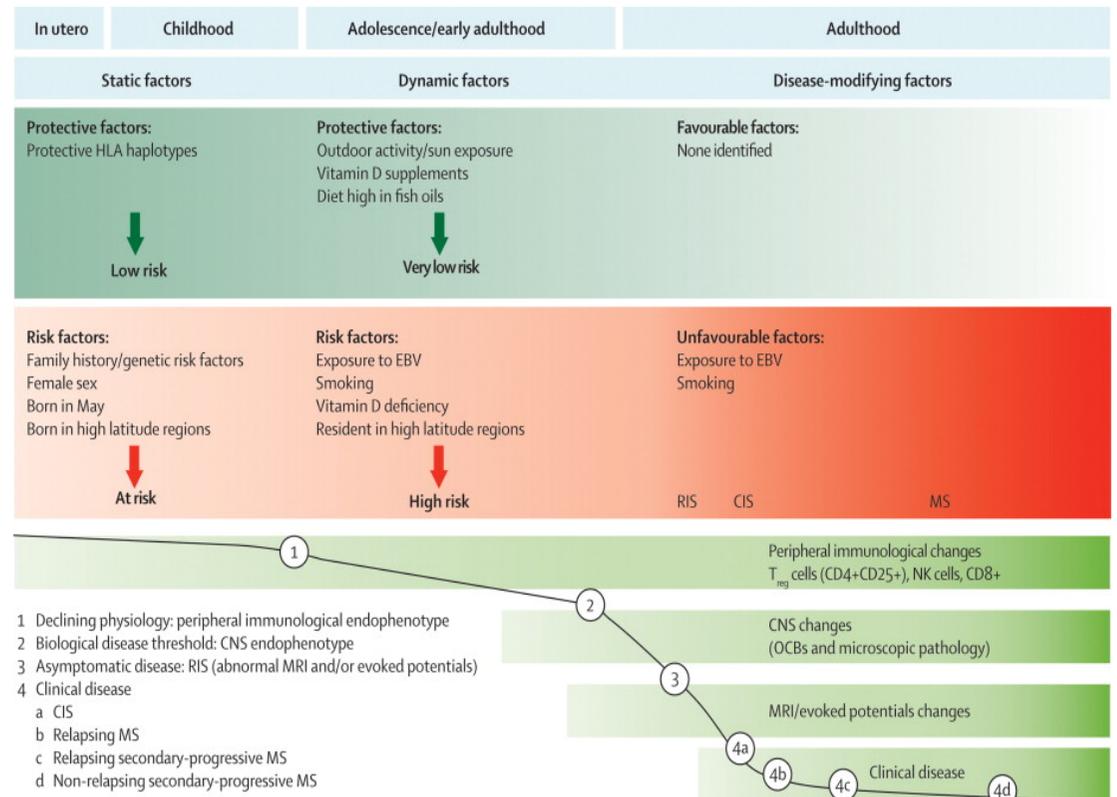
Danno cerebrale diretto

- **Depressione**: può essere causata dal danno neurologico associato alla SM.
- **Ansia**: può essere una conseguenza diretta del deterioramento cerebrale.

Contesto psicosociale

- **Isolamento sociale**: i sintomi fisici della SM possono portare a un isolamento sociale, che a sua volta può contribuire allo sviluppo di depressione e ansia.
- **Stress e fatica**: le sfide quotidiane e la gestione della malattia possono incrementare i livelli di stress e fatica mentale.

SCLEROSI MULTIPLA – Fattori di Rischio

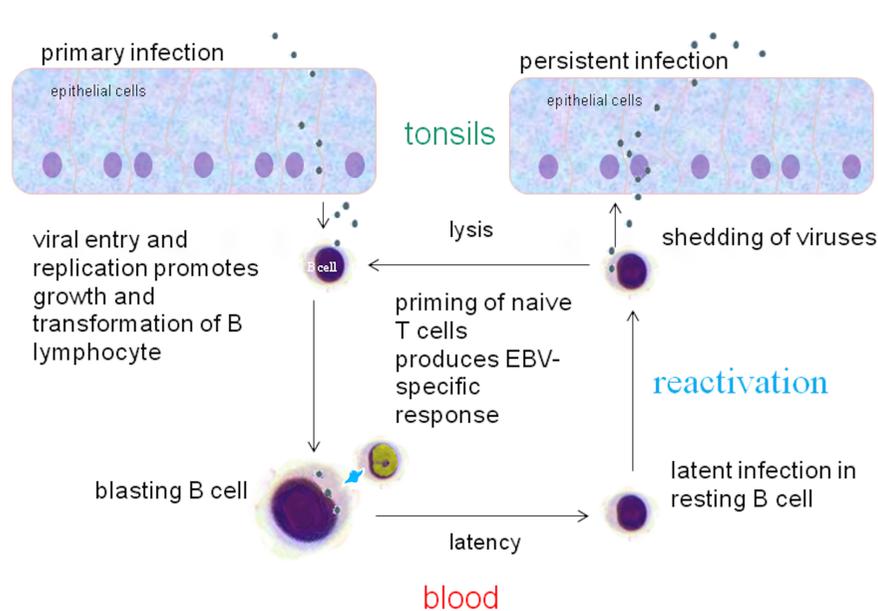


Bibliografia

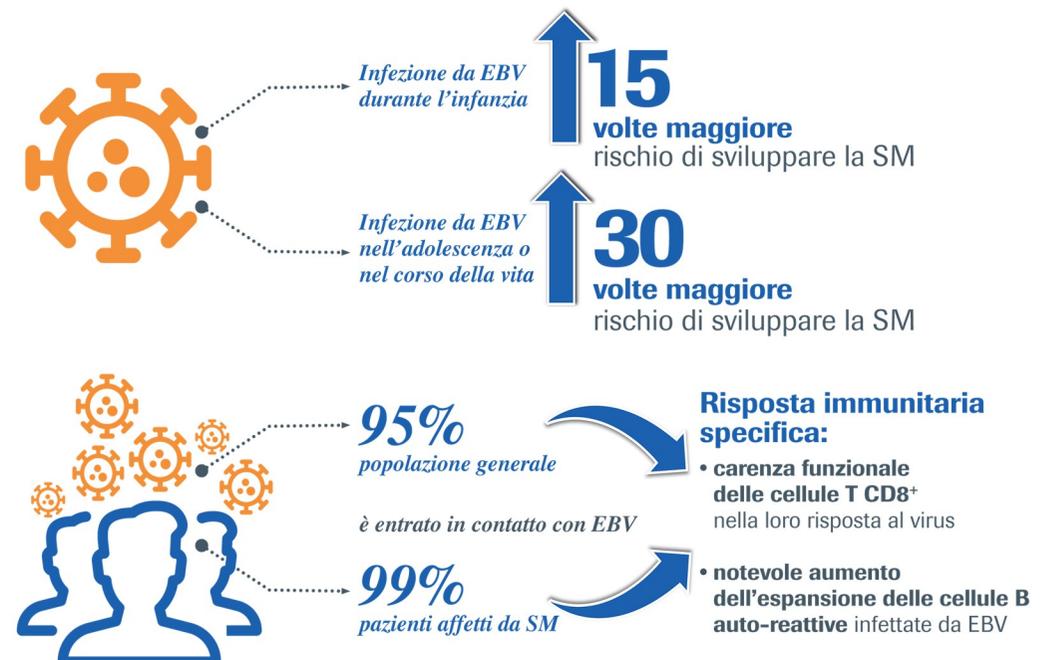
- Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R and Somers V (2015) B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front.Immunol.* 6:642
- Nicola Canal, Angelo Ghezzi, Mauro Zaffaroni Sclerosi multipla. Attualità e prospettive, p.528, 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?

- ❖ **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

- ❖ **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**.
- ❖ **Mimetismo molecolare:** sequenze peptidiche di agenti virali molto comuni (**EBV, Herpes 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)**

Virus di Epstein-Barr (EBV)

- L'infezione da EBV è fortemente associata alla SM.
- La proteina virale **EBNA-1** (Epstein-Barr Nuclear Antigen 1) condivide sequenze omologhe con le proteine della mielina, il che potrebbe scatenare una risposta autoimmune.

Herpes Virus umano 6-B (HHV-6)

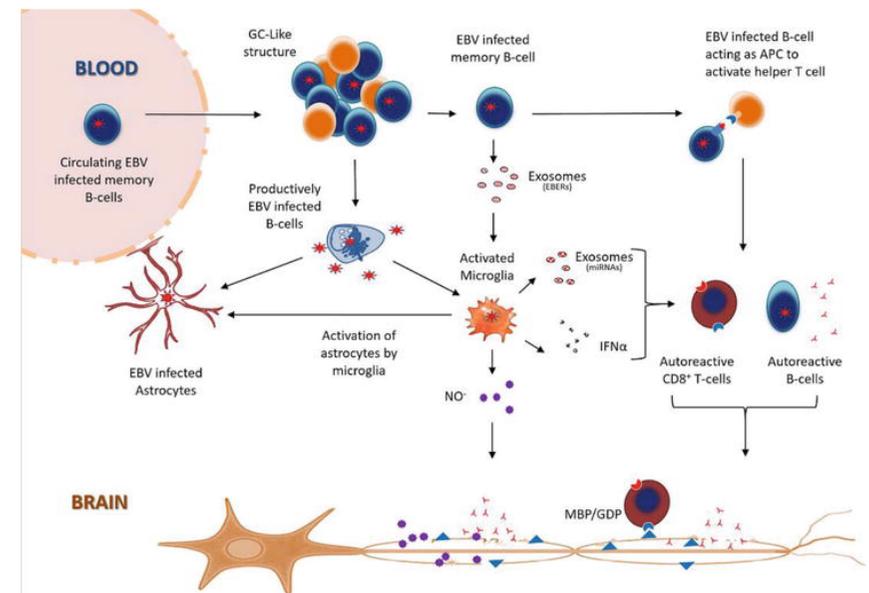
- HHV-6 è stato trovato in lesioni demielinizzanti dei pazienti con SM.
- Si ipotizza che le proteine di HHV-6 possano mimare le proteine della mielina, inducendo una risposta immunitaria aberrante.

Virus della varicella-zoster (VZV)

- VZV è stato implicato in alcuni casi di SM, sebbene l'associazione sia meno chiara rispetto ad altri virus.
- Il mimetismo molecolare tra le proteine di VZV e le proteine della mielina è oggetto di studio.

Virus dell'epatite C (HCV)

- In alcuni studi, l'infezione da HCV è stata correlata a un aumentato rischio di sviluppare SM.
- Proteina **core** del HCV può mimare le proteine della mielina, potenzialmente scatenando una risposta autoimmune.



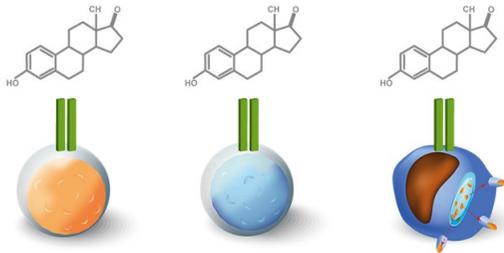
SCLEROSI MULTIPLA – Fattori di Rischio

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}

Ormoni sessuali esercitano numerose azioni protettive e antiossidanti nel cervello adulto, aumentando la funzione e la resilienza neurale e promuovendo la sopravvivenza neuronale.



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



Th17

CELLULE ALTAMENTE PATOGENICHE E CORRELATE A CITOCINE PRO-Infiammatorie



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



Linfociti T_{reg}

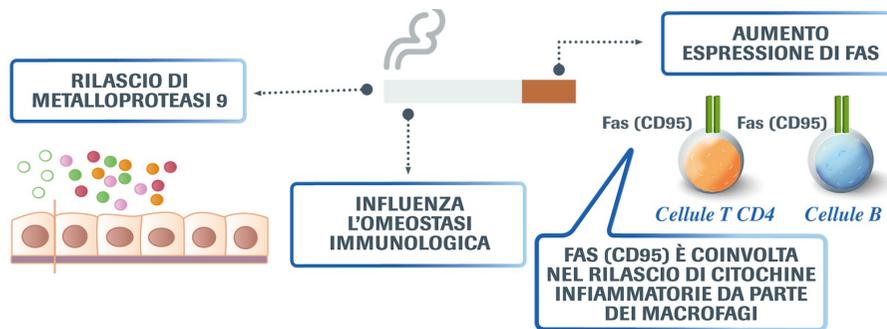
DIETA

=>>

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



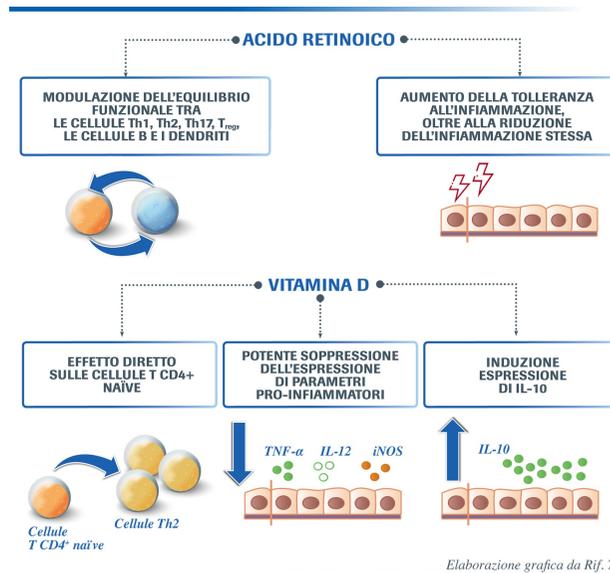
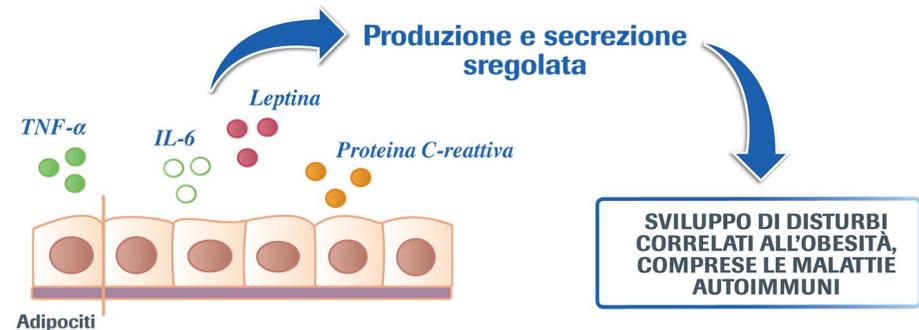
Fumo di sigaretta

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

Grasso

Adipociti =>

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



Elaborazione grafica da Rif. 7

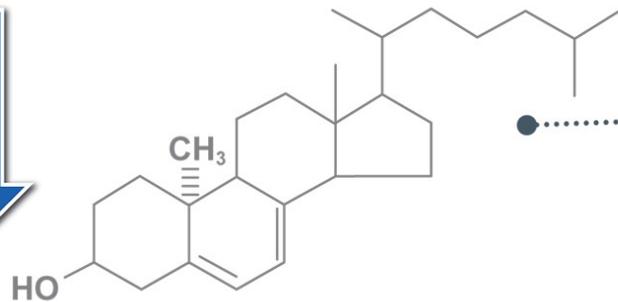
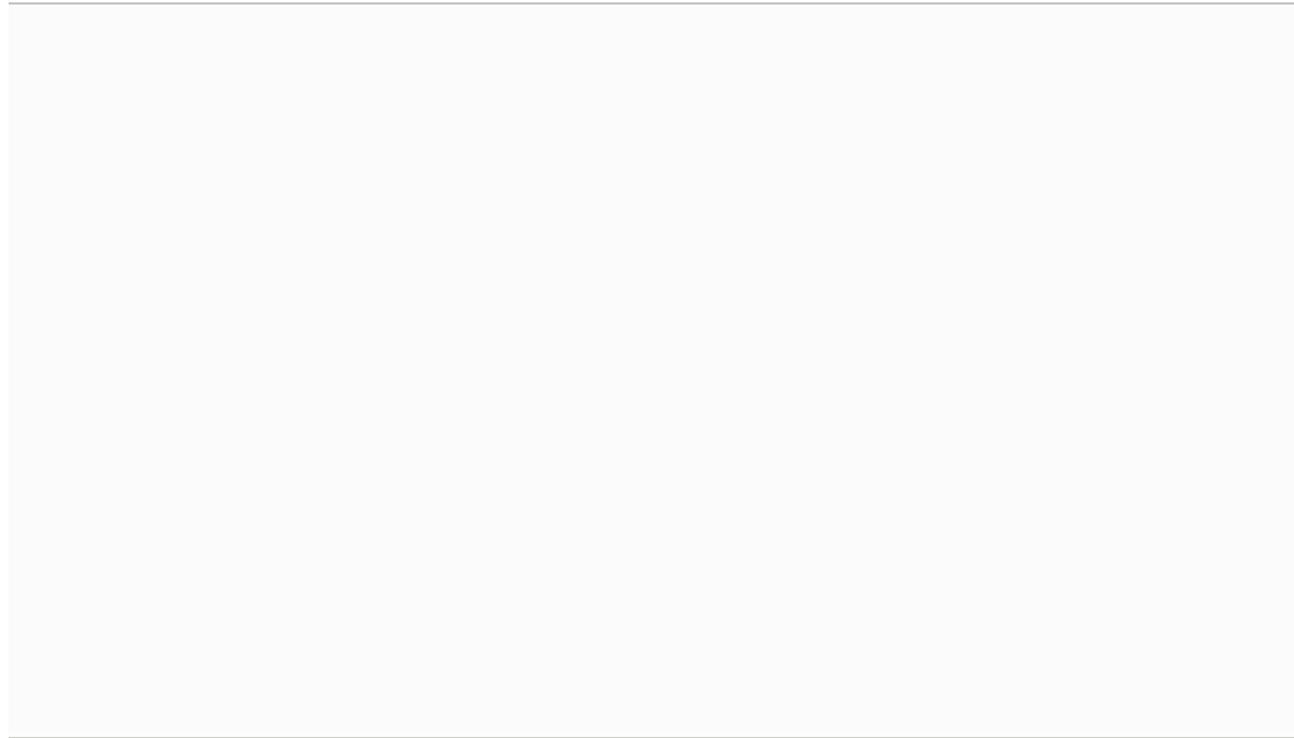
Vitamina D + Acido Retinoico

=>>>

effetti sinergici sull'immunomodulazione delle cellule T, in particolare le cellule Th17

SCLEROSI MULTIPLA – Vitamina D

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



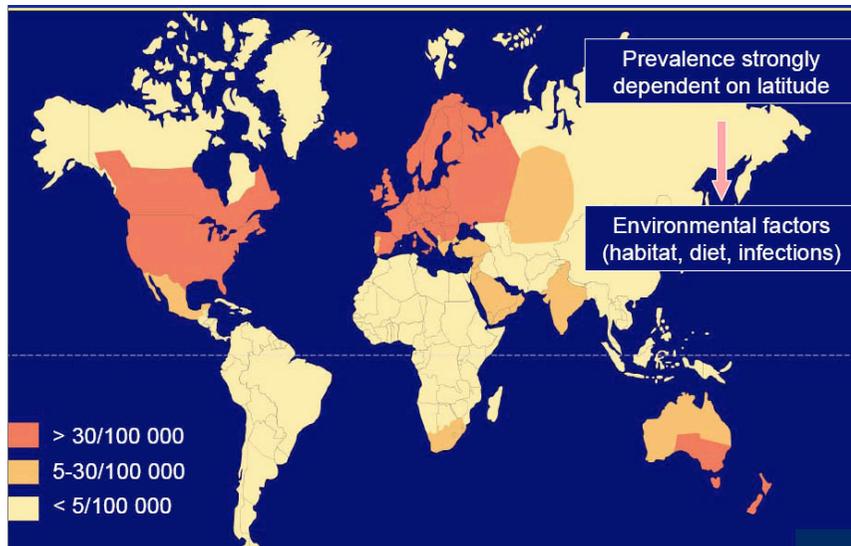
**Maggiore suscettibilità
alla SM in determinate
aree geografiche**



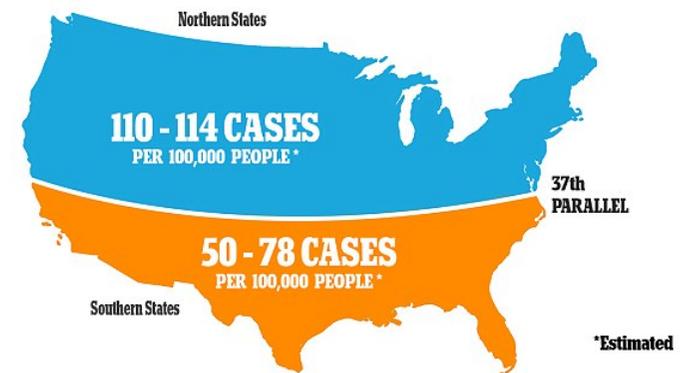
Ridotti livelli di Vitamina D da scarsa esposizione al sole

Sclerosi multipla & distanza dall'equatore

- **Latitudine:** la prevalenza della sclerosi multipla aumenta con la latitudine. Pazienti con SM che vivono a latitudini superiori al 40° parallelo hanno una disabilità maggiore rispetto a quelli che vivono a latitudini inferiori.
- **Raggi UV:** esposizione ai raggi UVB durante l'infanzia e l'adolescenza può essere un fattore di rischio per lo sviluppo della sclerosi multipla.
- **Emisferi:** la relazione tra latitudine e gravità della malattia è simile nell'emisfero settentrionale e meridionale.



Rates of MS are higher farther from the equator



Source: Healthline.com

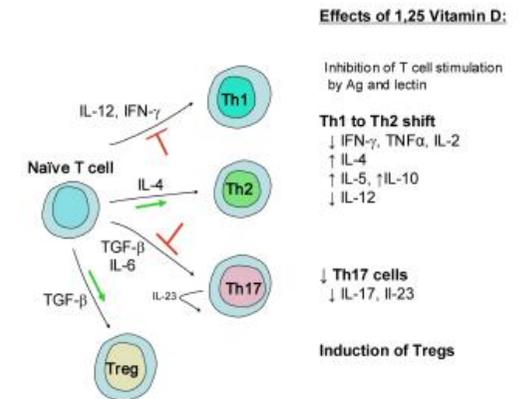
Fattori per spiegare il gradiente di latitudine

- **Esposizione ai raggi ultravioletti B – gravidanza:** la mancanza di luce solare + ridotta assunzione di vitamina D => **AUMENTO** rischio di malattia.
- **Esposizione ai raggi ultravioletti B - infanzia / adolescenza:** ridotta esposizione ai raggi UVB durante l'infanzia e l'adolescenza è un fattore di rischio per lo sviluppo della SM.
- **Infezioni:** alcune infezioni, come il virus di Epstein-Barr, sono state associate allo sviluppo della SM. La prevalenza di alcune di queste infezioni è più alta a latitudini più elevate.
- **Fattori genetici:** la SM è una malattia complessa che coinvolge sia fattori genetici che ambientali. È possibile che vi siano geni che aumentano il rischio di SM e che siano più comuni in alcune popolazioni che vivono a latitudini più elevate.

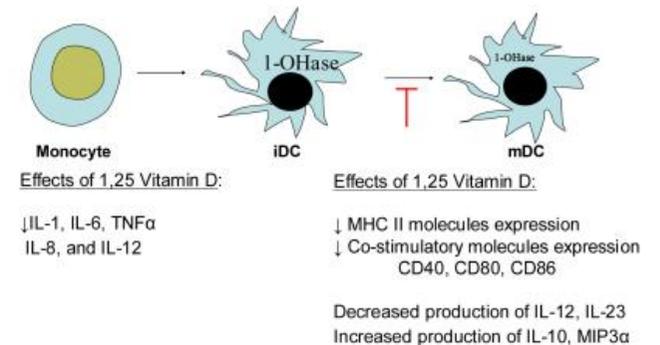
Sclerosi multipla & Vitamina D

- Mese di nascita può influenzare il rischio di sviluppare la SM.
- **Effetto “mese di nascita”:** particolarmente evidente in Inghilterra.
- **Maggior rischio di sviluppare la SM:** individui nati in maggio.
- **Minor rischio minimo:** individui nati a novembre.
- **Livelli vitamina D**
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.



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

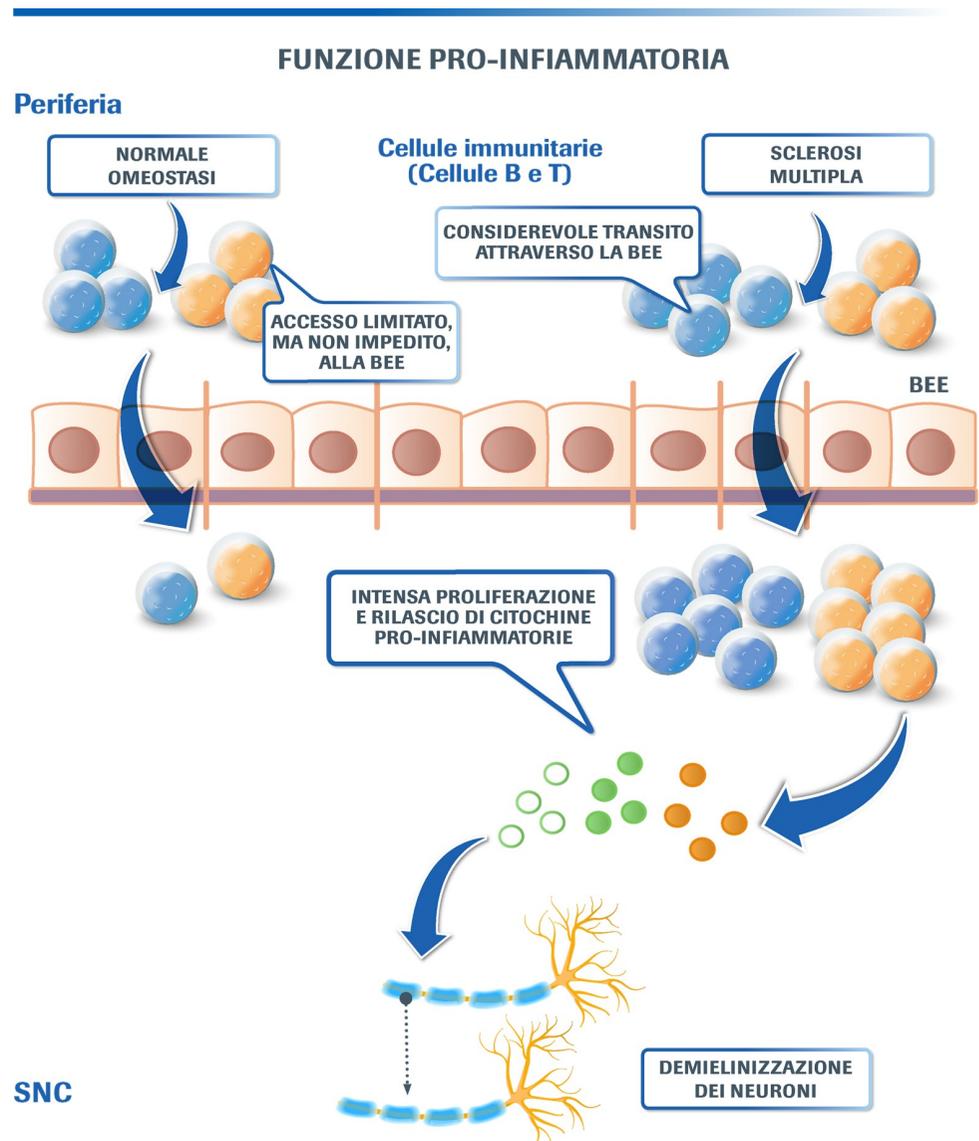
SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi – Sistema Immunitario

**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 Wucherpfening 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
- 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 – Barriera Emato-Encefalica

- **Barriera Emato-Encefalica (BBB):** struttura che protegge il cervello da sostanze potenzialmente dannose e mantiene l'omeostasi del SNC.
- **Integrità della BBB:** in condizioni normali, la BBB è altamente selettiva e controlla rigorosamente il passaggio di cellule e molecole tra il sangue e il SNC.
- **Compromissione della BBB nella SM:** permeabilità della BBB è alterata nella SM, consentendo l'ingresso di cellule immunitarie, come i linfociti T e B, nel SNC.

SCFA:

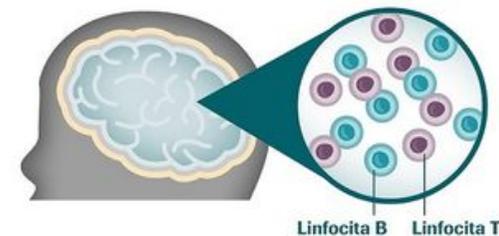
- Effetti anti-infiammatori che riducono la produzione di citochine pro-infiammatorie.
- Rafforzamento delle giunzioni strette tra le cellule endoteliali della BBB.
- Modificazioni epigenetiche che migliorano la stabilità BBB.
- Influenza sulla produzione di neurotrasmettitori, con effetti indiretti sulla BBB.

LPS (Lipopolisaccaride):

- Induzione di una forte risposta infiammatoria con produzione di citochine pro-infiammatorie.
- Attivazione del recettore TLR4 che innesca infiammazione e danno cellulare.
- Generazione di stress ossidativo che danneggia le cellule endoteliali.
- Alterazione delle proteine delle giunzioni strette, compromettendo l'integrità della BBB.

Una Barriera Valicabile

La barriera che protegge il cervello da sostanze potenzialmente nocive presenti nel sangue normalmente tiene fuori dal sistema nervoso la maggior parte delle cellule immunitarie.



Nei soggetti con SM, questa barriera è **compromessa** – e consente ai linfociti T e B di penetrare nel cervello e nel midollo spinale

Da tempo si ritiene che i linfociti T guidino l'attacco al sistema nervoso. Oggi gli studiosi ritengono che anche i **linfociti B** svolgano **un ruolo importante** nella SM.

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti Thelper

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

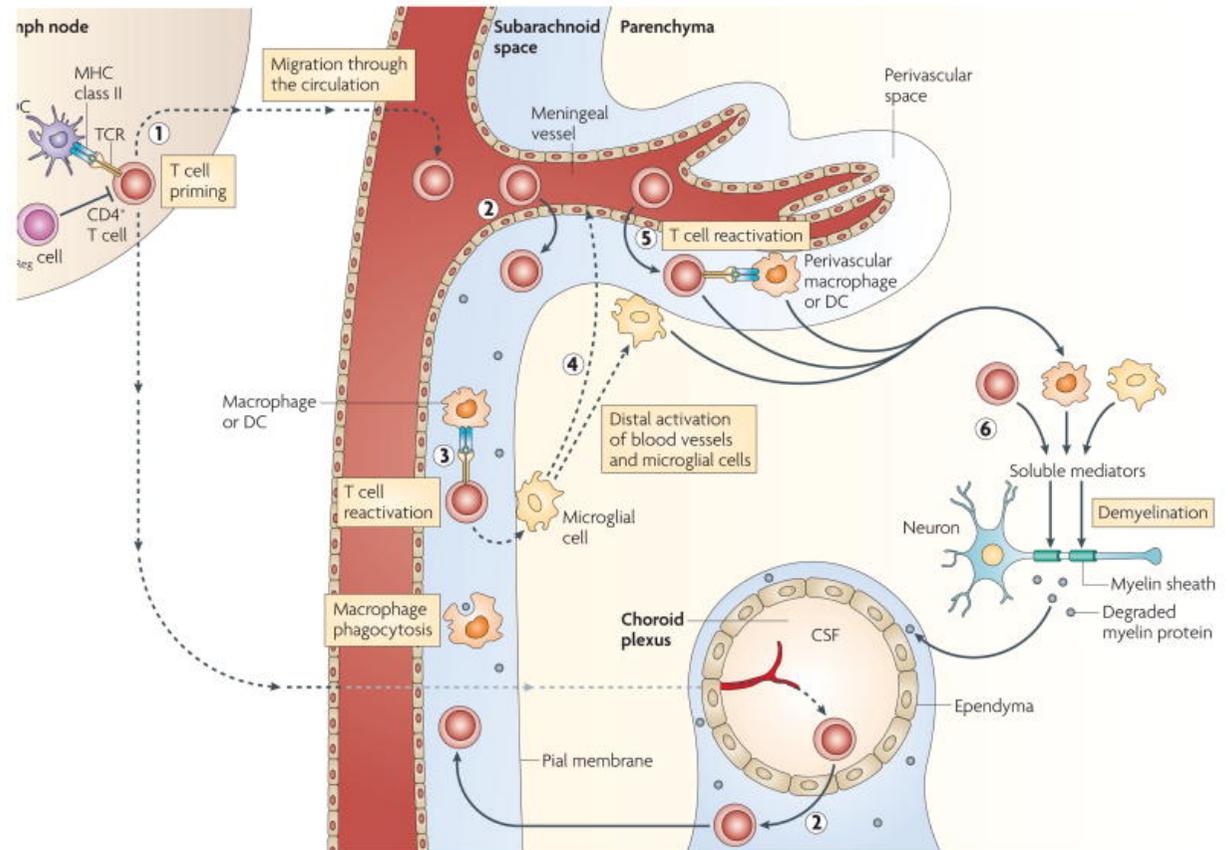
Attivazione dei linfociti Th1 avviene in due fasi cruciali

1. Presentazione dell'antigene fuori dal SNC

- Th1 naïve incontrano antigeni specifici della mielina presentati da cellule APC all'esterno del SNC.
- Durante questa attivazione iniziale, i Th1 naïve si differenziano in cellule Th1 effettrici e cellule Th1 di memoria.

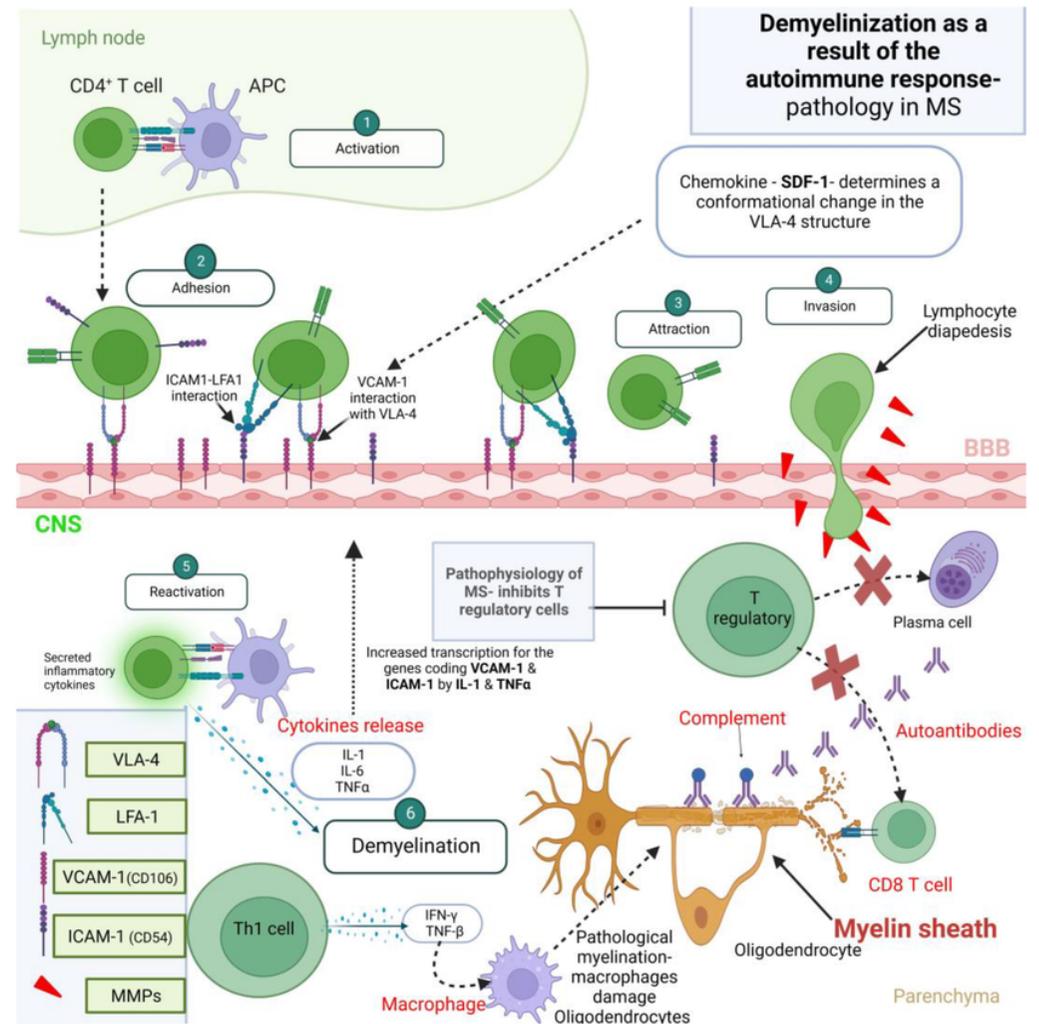
2. Migrazione nel SNC + attivazione effettiva

- Th1 effettrici attivati migrano attraverso la BEE ed entrano nel SNC. Modalità di attraversamento della BEE:
 - **Diapedesi**
 - **Trascitosi**
 - **Passaggio attraverso cavità perivascolari**



SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti Th1

- Una volta entrati nel SNC, i linfociti Th1 effettori incontrano nuovamente le cellule APC che presentano antigeni specifici della mielina.
- Questa attivazione secondaria all'interno del SNC scatena la risposta infiammatoria effettiva.
- Fattori che facilitano la migrazione e l'attivazione nel SNC:
 - **Molecole di adesione:** Th1 esprimono molecole di adesione che interagiscono con cellule endoteliali e altre cellule nel SNC, favorendo la loro migrazione e l'interazione con le APC.
 - **Chemochine:** molecole segnale che attraggono i linfociti Th1 verso il SNC.
 - **Ambiente infiammatorio:** presenza di altre cellule infiammatorie nel SNC, come macrofagi e cellule microgliali, contribuisce a creare un ambiente favorevole all'attivazione dei linfociti Th1.



DOI: [10.3390/biomedicines11092489](https://doi.org/10.3390/biomedicines11092489)

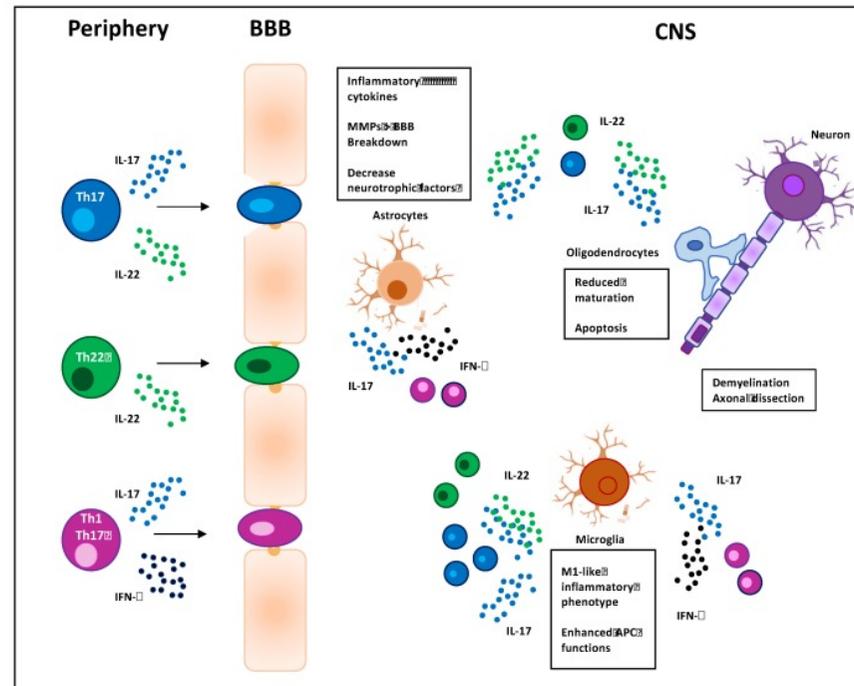
SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti T helper

Linfociti Th1

- Producono citochine pro-infiammatorie come IFN- γ
- Promuovono l'attivazione e il reclutamento di macrofagi e cellule T citotossiche nel SNC
- Contribuiscono all'infiammazione e al danno tissutale nella sclerosi multipla

Linfociti Th17

- Producono citochine pro-infiammatorie come IL-17, IL-21 e IL-22
- Favoriscono il reclutamento di neutrofili e l'attivazione di cellule endoteliali
- Promuovono la disregolazione della barriera emato-encefalica, l'infiammazione e il danno tissutale nel SNC

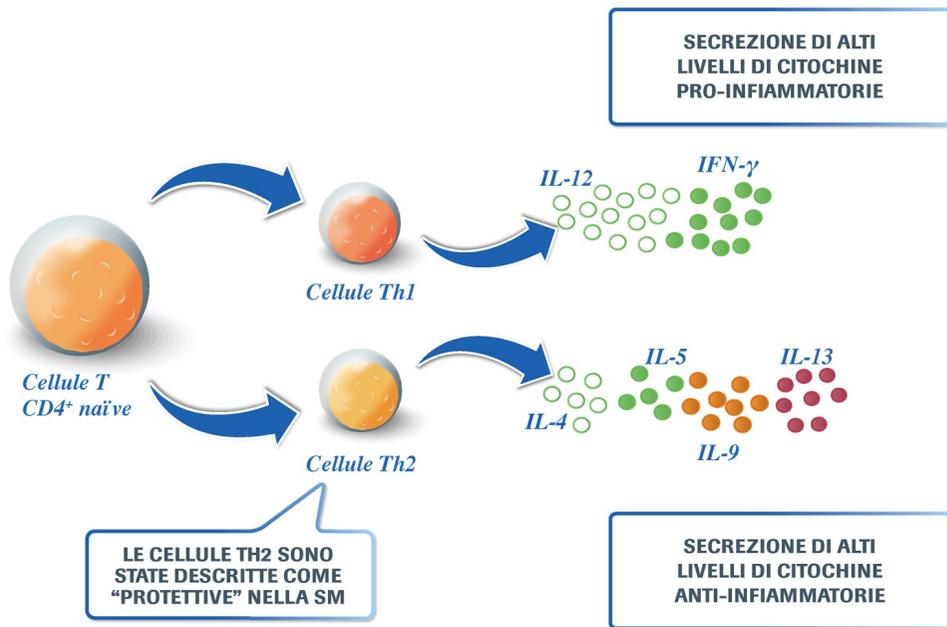


[Cells](#). 2020 Feb; 9(2): 482.

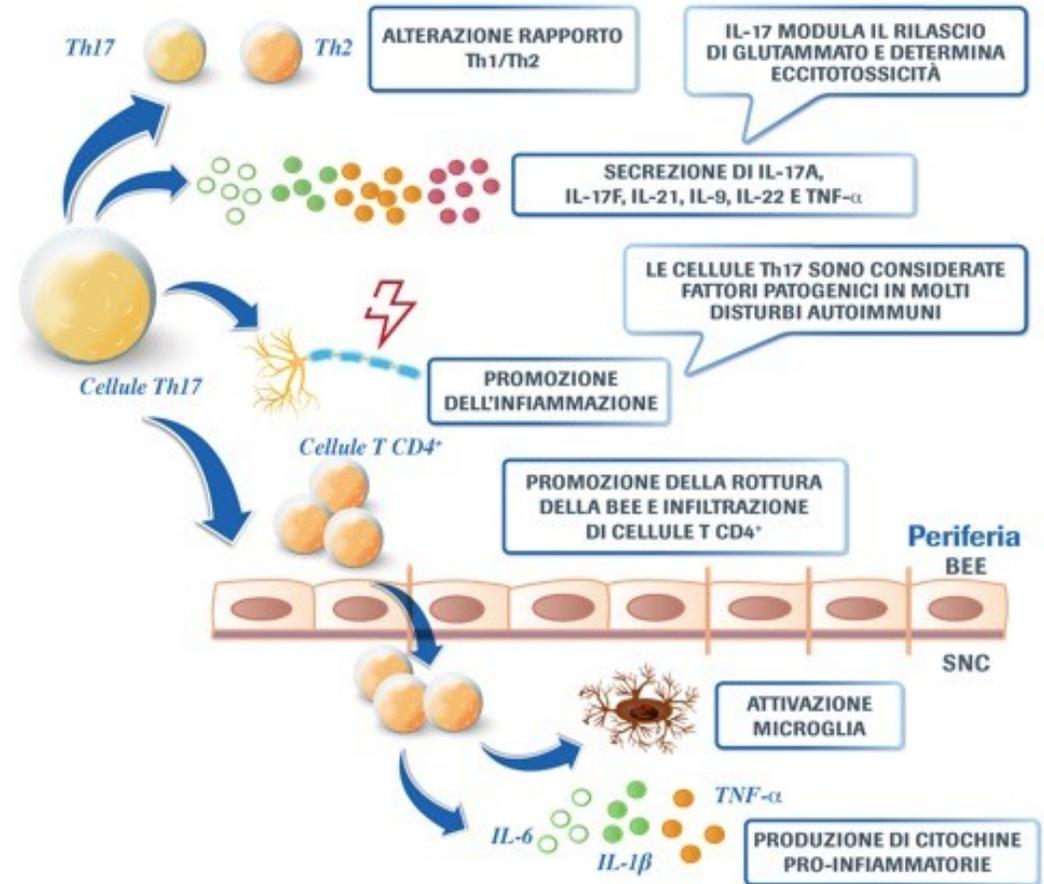
Published online 2020 Feb 19. doi: [10.3390/cells9020482](https://doi.org/10.3390/cells9020482)

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti Th1 /Th-17

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



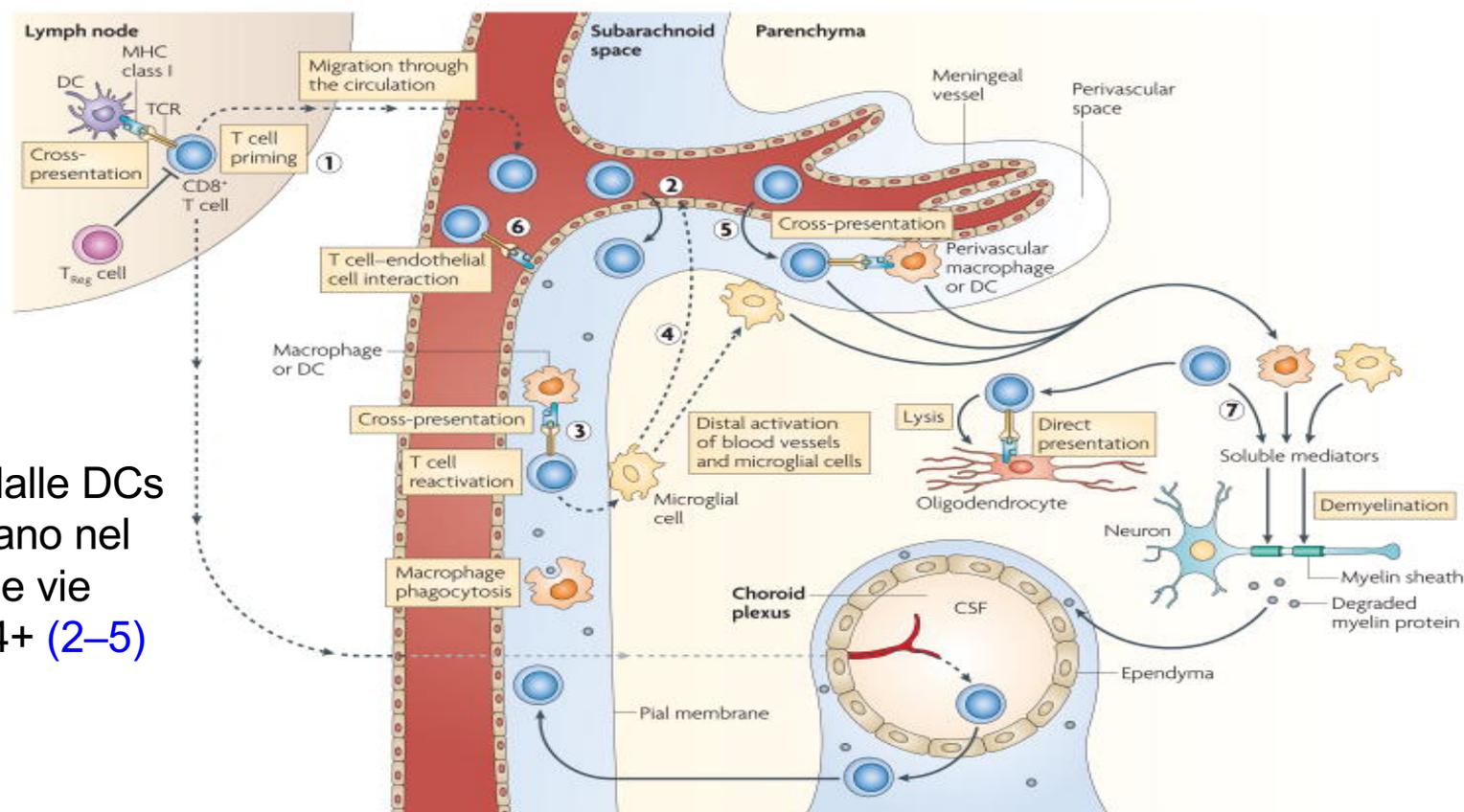
LE CELLULE Th17 RIVESTONO UN RUOLO RICONOSCIUTO NELLA PATOGENESI DI MALATTIE AUTOIMMUNI COME LA SM^{3,4}



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+

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

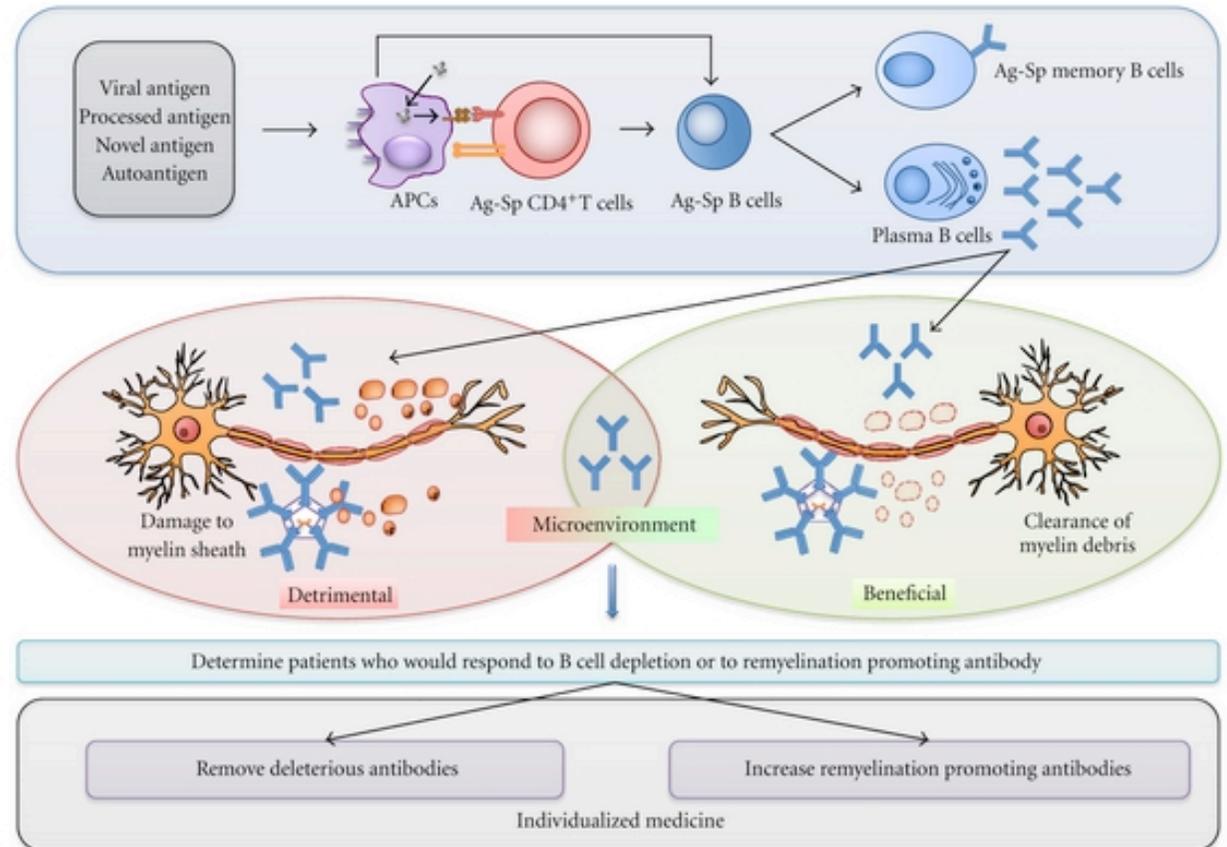
1. Linfociti B possono presentare autoantigeni
2. Linfociti B in SM producono citochine pro-infiammatorie
3. > 95% Pz ha alti livelli anticorpi nel SNC

❖ Attivazione Linfociti B => anticorpi dosabili nel liquido cefalo-rachidiano

❖ Rilevati anticorpi anti componenti mielinici (MOG, PLP)

❖ Bande “oligo-clonali” => livello di attività e la prognosi (evoluzione)

❖ Deplezione dei linfociti B circolanti (con **mAbs anti-CD20**) => riduzione ricadute e lesioni attive.



Meccanismi di danno mediati dagli anticorpi

- **Attivazione del complemento:** complemento è un sistema di proteine del sangue che può essere attivato dagli anticorpi e portare alla lisi delle cellule bersaglio.
- **Opsonizzazione:** anticorpi possono marcare le cellule bersaglio per il fagocitamento da parte dei macrofagi.
- **Citotossicità anticorpo-dipendente da cellule (ADCC):** anticorpi possono legarsi alle cellule bersaglio e attivare cellule immunitarie citotossiche, come le cellule NK, per ucciderle.

Formazione di centri germinativi:

- Nelle meningi di persone con SM si possono formare strutture chiamate **centri germinativi**.
- I centri germinativi sono aree all'interno dei follicoli linfoidi dove i linfociti B proliferano e subiscono ipermutazione somatica e selezione clonale.
- Questi processi portano alla produzione di linfociti B ad alta affinità per l'antigene e alla generazione di cellule B della memoria.

SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi Linfociti B



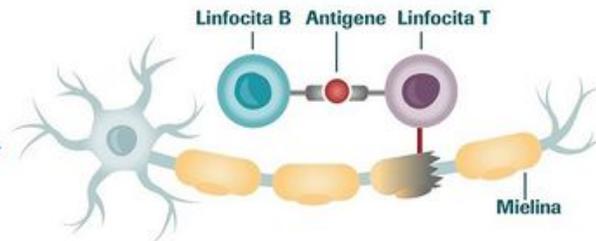
SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - Linfociti B + Linfociti T

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

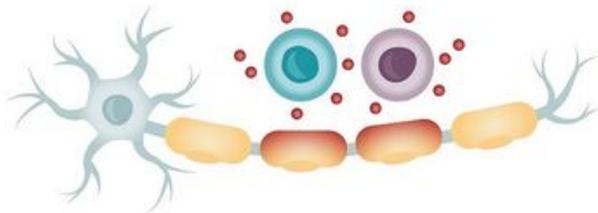
1

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



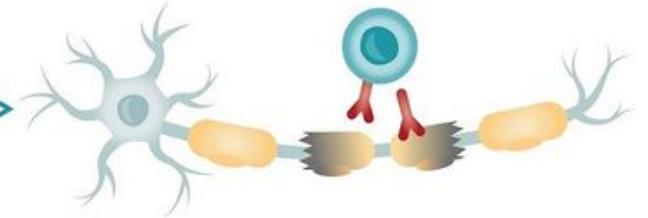
2

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



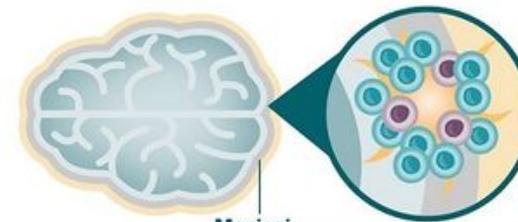
3

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



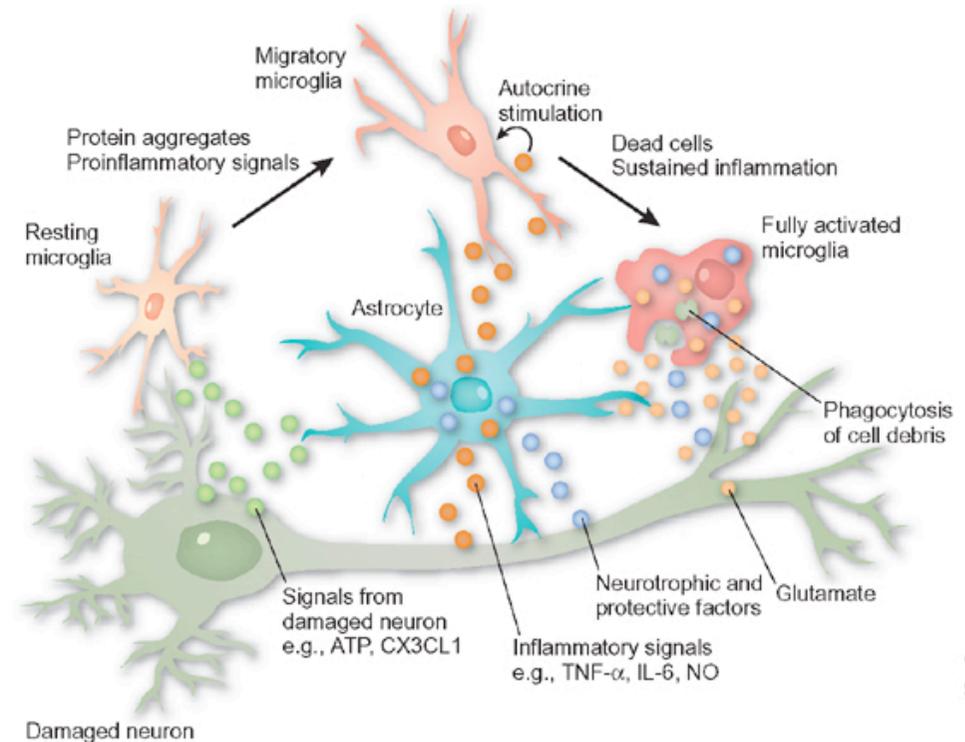
4

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



SCLEROSI MULTIPLA – Patogenesi - 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.**

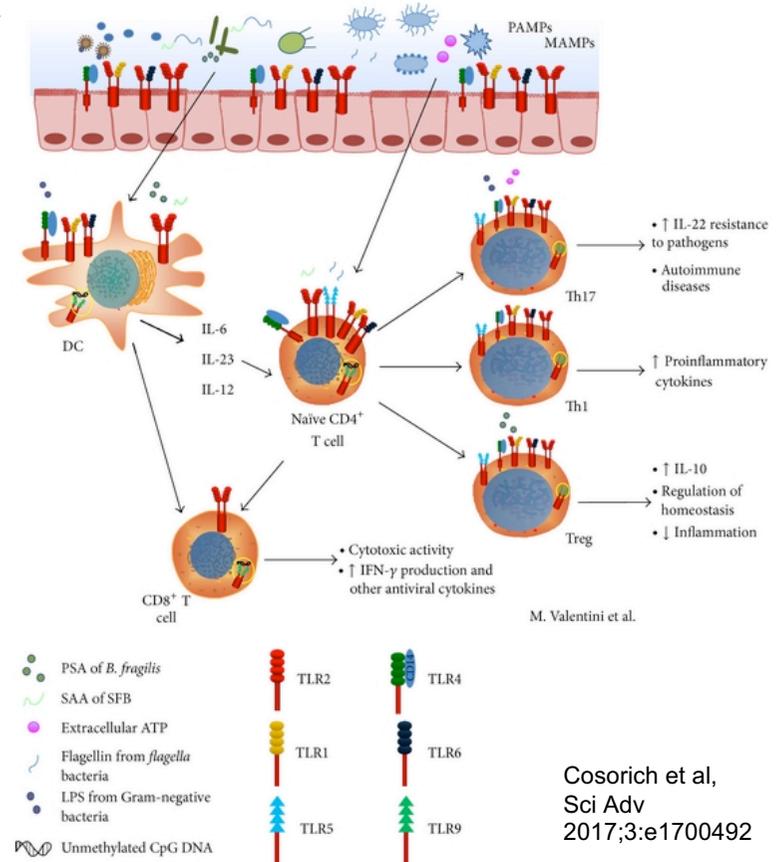
SCLEROSI MULTIPLA ⇔ MICROBIOTA

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.

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.extaviasupport.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.ms lifelines.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.

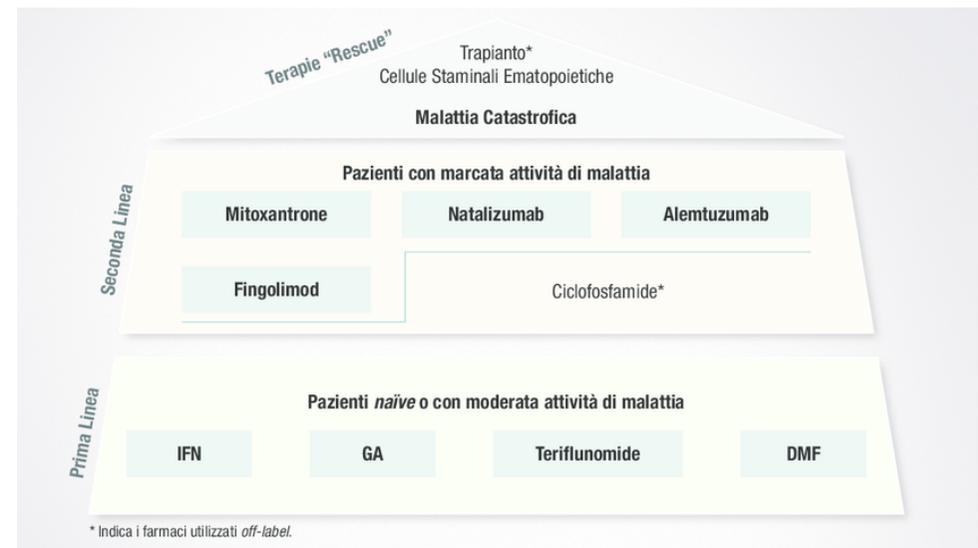
SCLEROSI MULTIPLA TERAPIA

Farmaci di prima linea

- Bilancio fra efficacia e sicurezza: adatti ad affrontare la sclerosi multipla nelle sue fasi iniziali o nelle sue forme meno aggressive.
- Interferoni: utilizzati da anni nella pratica clinica, con un'approfondita conoscenza da parte dei medici.
- Glatiramer acetato: anch'esso con una lunga storia di utilizzo clinico, che garantisce una buona comprensione del suo profilo di sicurezza ed efficacia.

Farmaci di seconda linea

- Più potenti rispetto ai farmaci di prima linea.
- Espongono a un maggiore rischio di effetti collaterali, sia in termini di frequenza che di gravità.



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	Copemyl® 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

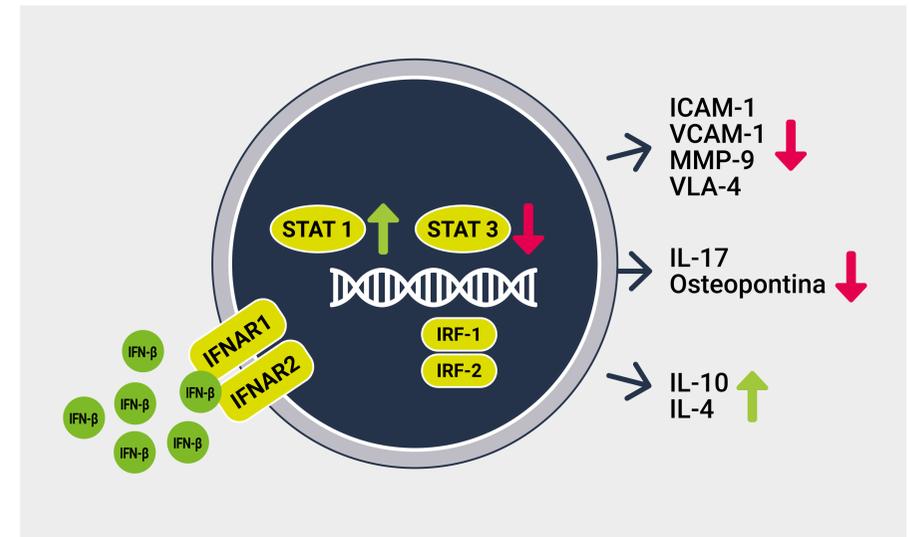
SC=sottocute; IM=intramuscolo.

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.

https://youtu.be/zo38iFhTMqE?si=_WpVhO-V5q8QFBTF



INTERFERONI

Studi clinici

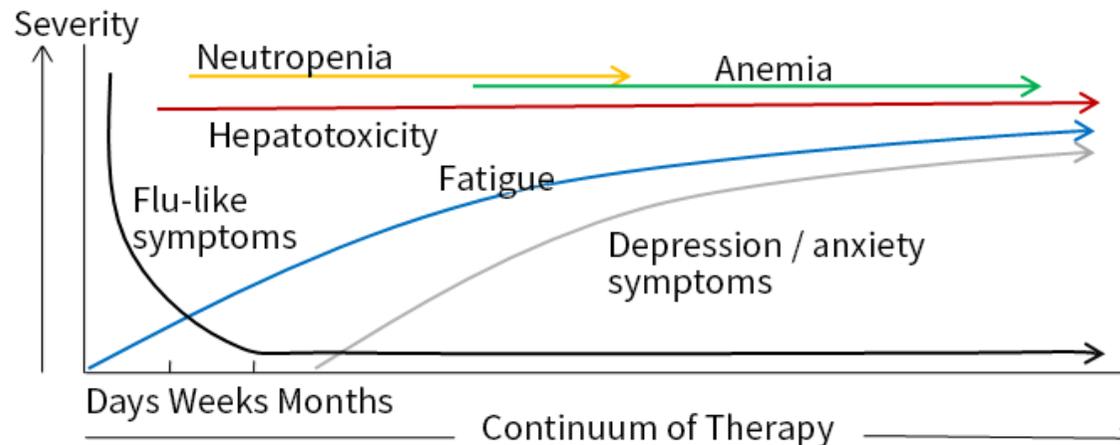
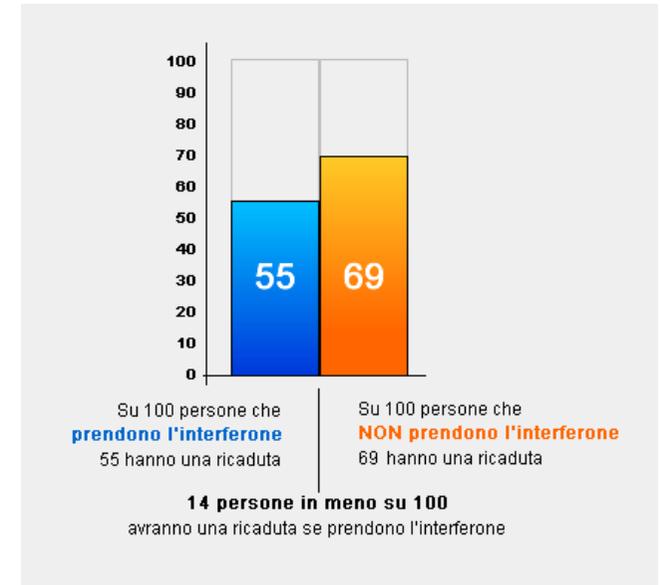
- **Riduzione del numero di ricadute del 20-50%** rispetto al placebo.
- Rallentamento della progressione della disabilità nella SMRR.
- Riduzione dell'accumulo di lesioni cerebrali evidenziate dalla RMN

Vantaggi

- Elevata sicurezza e tollerabilità.
- Esperienza pluriennale di utilizzo nella pratica clinica.

Svantaggi

- Effetti collaterali comuni: sintomi simil-influenzali (febbre, brividi, dolori muscolari), reazioni nel sito di iniezione.
- Effetti collaterali meno comuni: reazioni allergiche, problemi al fegato e ai reni.



INTERFERONI

Meccanismo d'azione

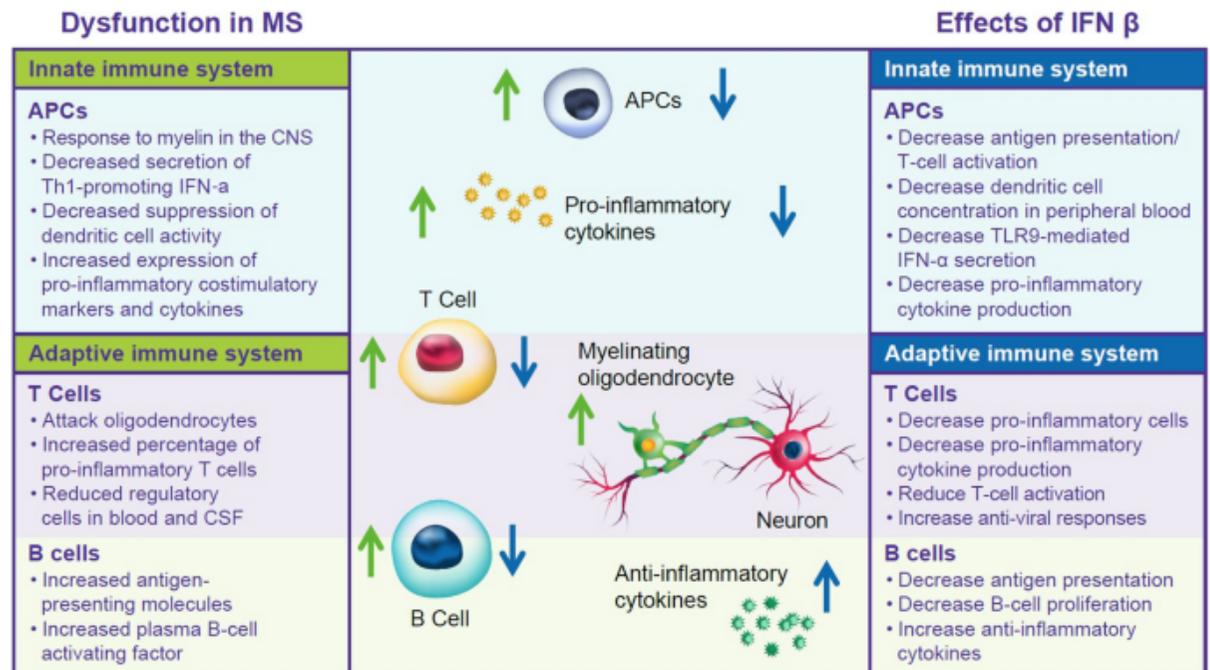
- **Legame al recettore:** IFN- β si lega al recettore dell'interferone α/β sulla superficie cellulare dei linfociti CD4+, attivando una cascata di segnali all'interno della cellula.

Modulazione della risposta immunitaria

- **Attività anti-infiammatoria:** riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie (es. IL-17) + aumenta la produzione di citochine antinfiammatorie (es. IL-10, IL-4).
- **Regolazione dell'attività autoimmune:** aumenta il numero delle cellule Natural Killer (NK) CD56 e inibisce le cellule T autoimmuni.

Protezione del SNC:

- **Riduzione migrazione cellulare:** inibisce la MMP-9, ostacolando il passaggio delle cellule infiammatorie attraverso la barriera ematoencefalica.
- **Promuove riparazione SNC:** stimola produzione di NGF negli astrociti, favorendo la rigenerazione delle cellule nervose.



COPAXONE (GLATIRAMER ACETATO)

Principio Attivo

- Miscela sintetica di peptidi che imita una componente della mielina, la guaina protettiva che riveste le cellule nervose.

Indicazioni

- Trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) in pazienti con:
- Almeno due attacchi di SM nei precedenti due anni.
- Un secondo attacco con evidenza di RMN di nuova attività infiammatoria.
- Sclerosi multipla clinicamente definita con forma progressiva-recidivante.

Studi Clinici

- Diminuzione del numero di ricadute di **circa 30% nei pazienti con SMRR.**
- Rallentamento della progressione della disabilità in alcuni studi.



COPAXONE (GLATIRAMER ACETATO)

Meccanismo d'Azione

- **Modula la risposta immunitaria**
 - Riduce attivazione delle cellule T autoreattive che attaccano la mielina.
 - Aumenta l'attività delle cellule T regolatorie (Treg) che sopprimono l'infiammazione.
- **Protegge la mielina:** riduce la produzione di sostanze chimiche che danneggiano la mielina.
- **Promuove la riparazione della mielina.**

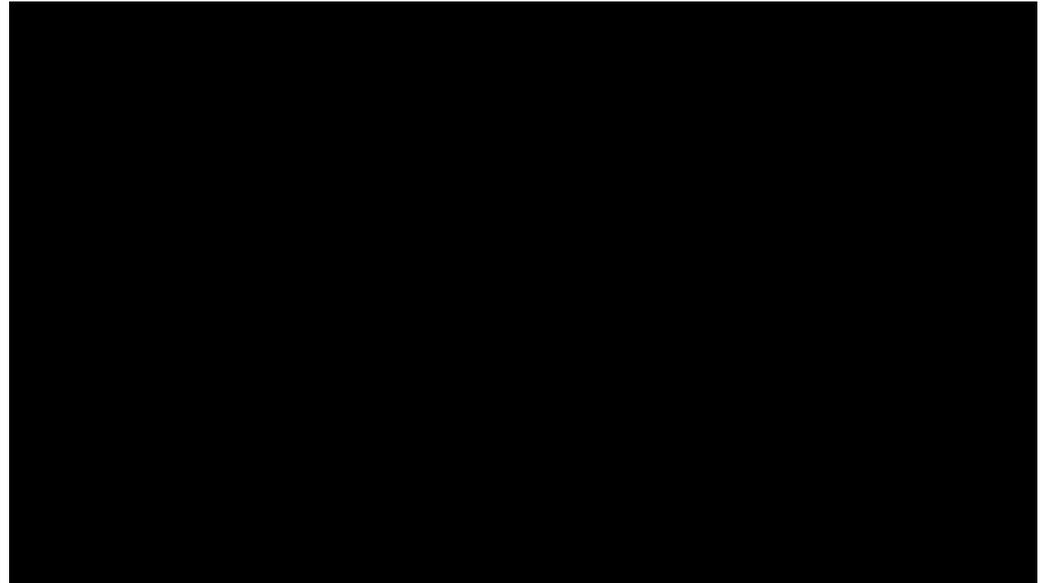
Vantaggi

- Relativamente sicuro e ben tollerato.
- Effetti collaterali generalmente lievi e transitori (es. arrossamento, dolore, prurito nel sito di iniezione).
- Somministrazione per iniezione sottocutanea, facile da eseguire a casa.

Svantaggi

- Reazioni nel sito di iniezione.
- Non efficace in tutti i pazienti SMRR

https://youtu.be/uWklrVb2D7U?si=Wnj_ZJxgzy0MZP4D



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

Principio Attivo

- Inibisce la sintesi della pirimidina, una molecola essenziale per la replicazione delle cellule.

Indicazioni

- Trattamento di pazienti adulti con SMRR ad almeno un attacco di SM nei precedenti 2 anni.

Studi Clinici

- Diminuzione del numero di ricadute di **circa il 40%** nei pazienti con SMRR.
- Rallentamento della progressione della disabilità in alcuni studi.

TERIFLUNOMIDE



Aka:
Aubagio



Overview:

- New treatment for relapsing forms of MS
- Probably of limited benefit



Action:

Seems to reduce number of immune cells involved in MS. Appears reasonably safe in MS, apart from side effects



Side Effects:

Potentially serious. Upper respiratory tract and urinary tract infections, nausea and vomiting, paresthesiae (pins and needles), hair loss, abnormal liver enzymes indicating liver damage



Pregnancy:
Not safe



Oral:
Daily

Teriflunomide (Aubagio)

Meccanismo d'Azione

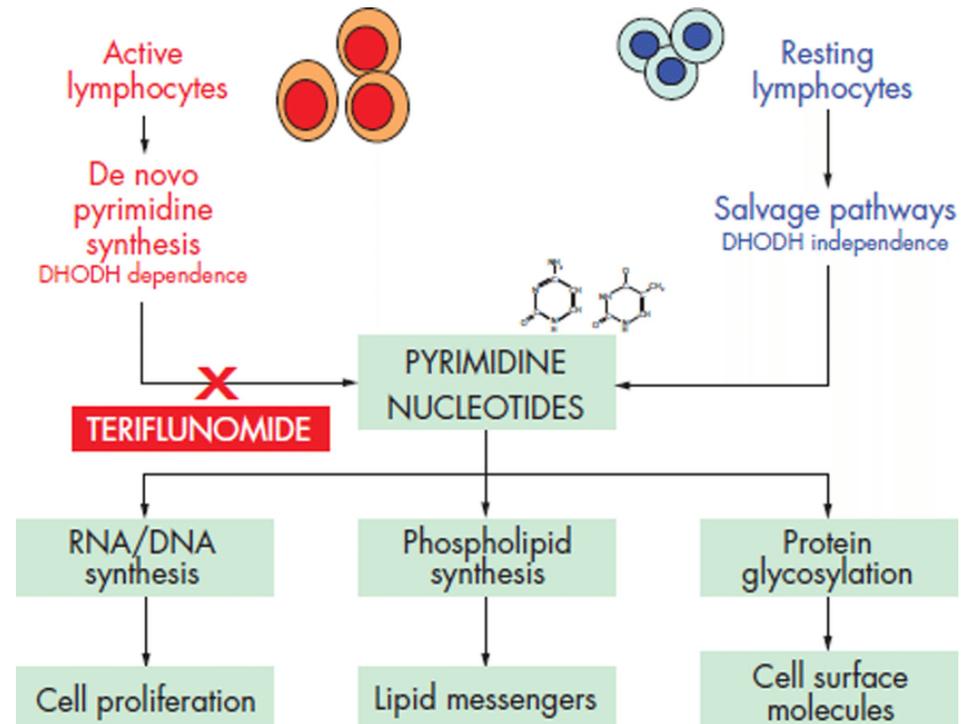
- Agisce principalmente inibendo la **diidrorotato deidrogenasi (DHOD)**, un enzima coinvolto nella sintesi della pirimidina.
- Riduce la proliferazione dei linfociti T e B.

Vantaggi

- Somministrazione orale, una volta al giorno, comoda e facile da seguire.
- Elevata efficacia nel ridurre la frequenza delle ricadute.
- Effetto protettivo duraturo anche dopo la sospensione del trattamento.

Svantaggi

- Può causare effetti collaterali gastrointestinali (es. diarrea, nausea, vomito).
- Rischio di tossicità midollare, che richiede monitoraggio con esami del sangue.
- Non deve essere assunta da donne in gravidanza o che intendono concepire, a causa del rischio di gravi difetti congeniti nel bambino.



Dimetilfumarato (BG12)

Principio Attivo

- **Dimetilfumarato:** sale orale che modula il sistema immunitario e ha effetti anti-infiammatori.

Indicazioni

- Trattamento di pazienti adulti con SMRR ad almeno due attacchi di SM nei precedenti due anni.

Studi Clinici

- Diminuzione del numero di ricadute di **circa il 47%** nei pazienti con SMRR.
- Rallentamento della progressione della disabilità in alcuni studi.



Dimetilfumarato (BG12)

Meccanismo d'Azione

• Modula la risposta immunitaria:

- Riduce l'attivazione delle cellule T autoreattive che attaccano la mielina.
- Aumenta l'attività delle cellule T regolatorie (Treg) che sopprimono l'infiammazione.

• Riduce lo stress ossidativo: attiva il fattore nucleare Nrf2 (NRF2), una proteina che protegge le cellule dai danni causati dai radicali liberi.

• Protegge la mielina:

- Riduce la produzione di sostanze chimiche che danneggiano la mielina.
- Promuove la riparazione della mielina.

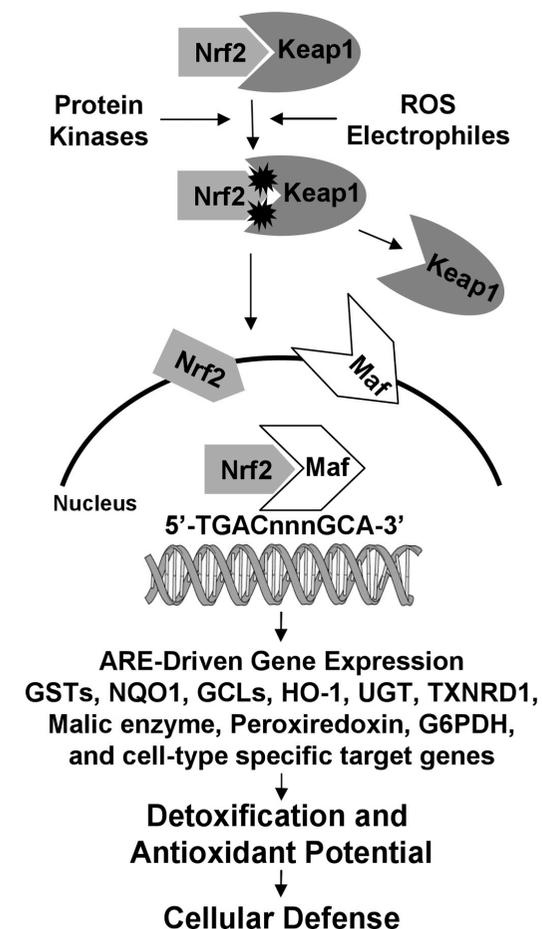
Vantaggi

- Somministrazione orale
- Elevata efficacia nel ridurre la frequenza delle ricadute.
- Effetto protettivo duraturo anche dopo la sospensione del trattamento.

Svantaggi

- Effetti collaterali gastrointestinali (es. diarrea, nausea, vomito, dolori addominali) nei primi mesi di trattamento.
- Rischio flushing (rossore al viso con sensazione di calore) soprattutto all'inizio del trattamento.
- Rischio leucopenia che richiede monitoraggio con esami del sangue.

Cellular protection mechanism conferred by Nrf2-ARE pathway



Farmaci di seconda linea

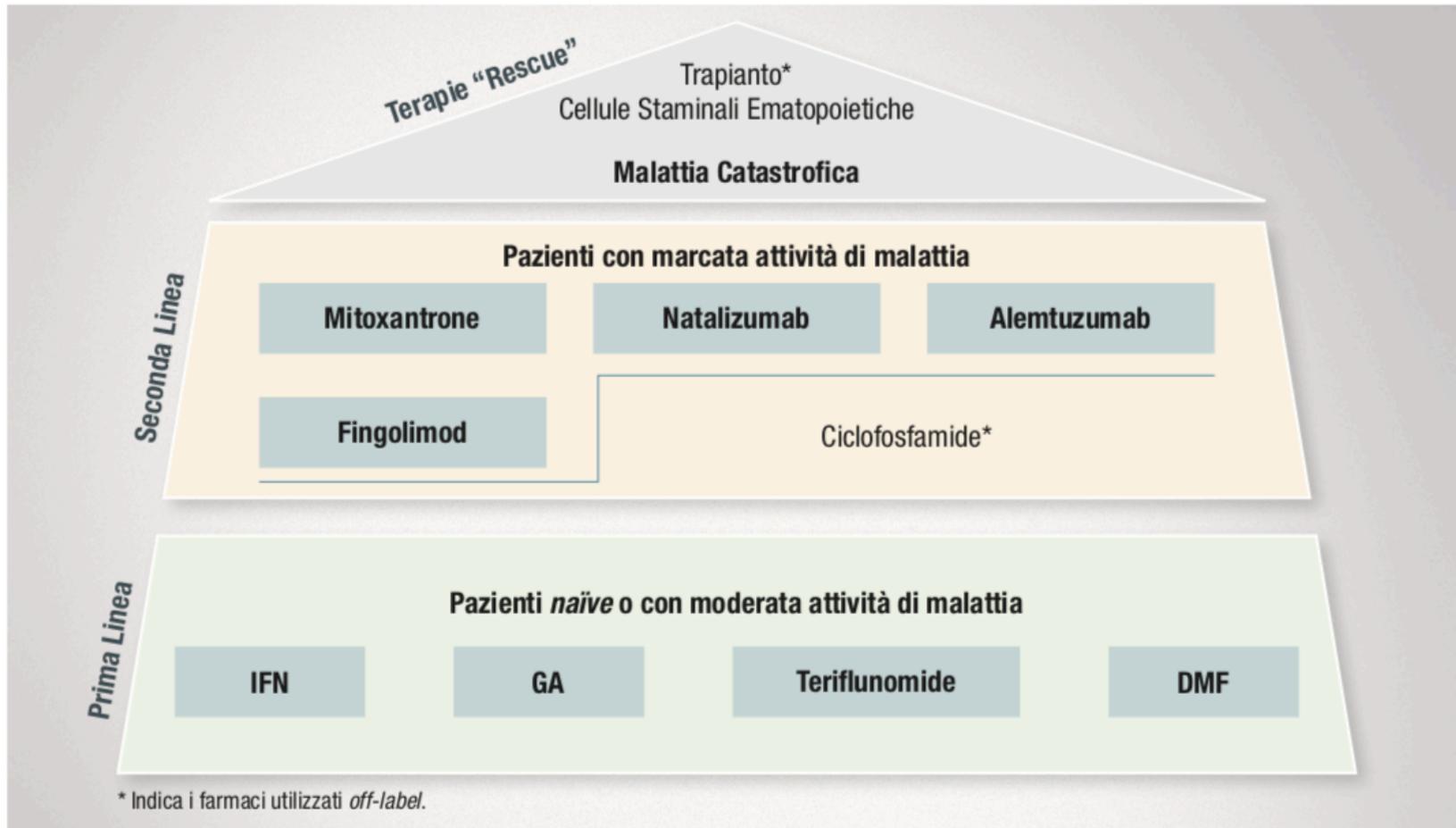


Figura 1. Farmaci di prima e seconda linea usati per il trattamento della sclerosi multipla con decorso recidivante-remittente (SMRR). DMF, dimetilfumarato; GA, glatiramer acetato, IFN, interferone.

Fingolimod - FTY720 - Gilenya

Principio Attivo

- **Fingolimod (FTY720):** immunomodulatore orale che sequestra i linfociti nei linfonodi, riducendone la migrazione nel sistema nervoso centrale (SNC).

Indicazioni

- Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) ad almeno un attacco di SM nei precedenti 2 anni.
- Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla progressiva secondaria (SPMS).

Studi Clinici

- Diminuzione del numero di ricadute di circa il 50% nei pazienti con SMRR.
- Rallentamento della progressione della disabilità in alcuni studi con SPMS.

Note

- **Primo trattamento orale approvato per la sclerosi multipla** (Approvato da FDA nel settembre 2010 Approvato da EMA nel gennaio 2011).



Gylenia (Fingolimod - FTY720)

Meccanismo d'Azione

- **Lega recettore S1P (Sfingosina-1-fosfato)** presente sulla superficie dei linfociti.
- Induce i linfociti a migrare nei linfonodi, dove rimangono intrappolati, riducendo il loro numero nel circolo sanguigno e di conseguenza nel SNC.
- Diminuisce l'infiammazione e il danno alla mielina causati dal sistema immunitario.

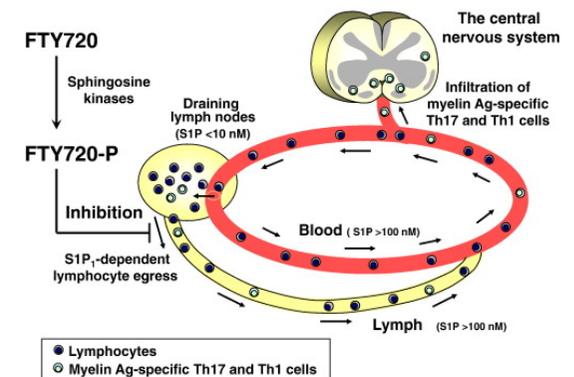
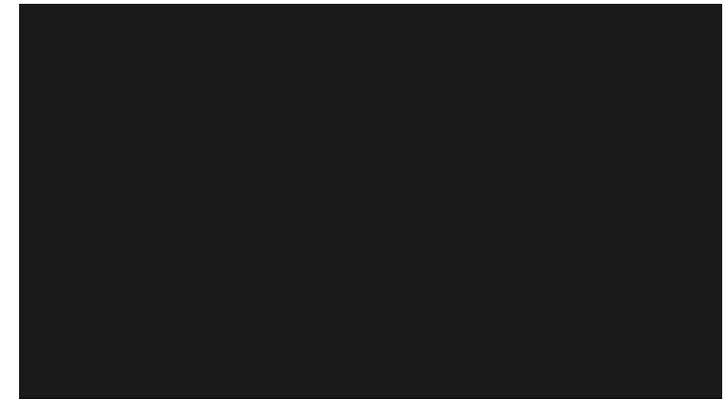
Vantaggi

- Somministrazione orale
- Elevata efficacia nel ridurre la frequenza delle ricadute.
- Effetto protettivo duraturo anche dopo la sospensione del trattamento.

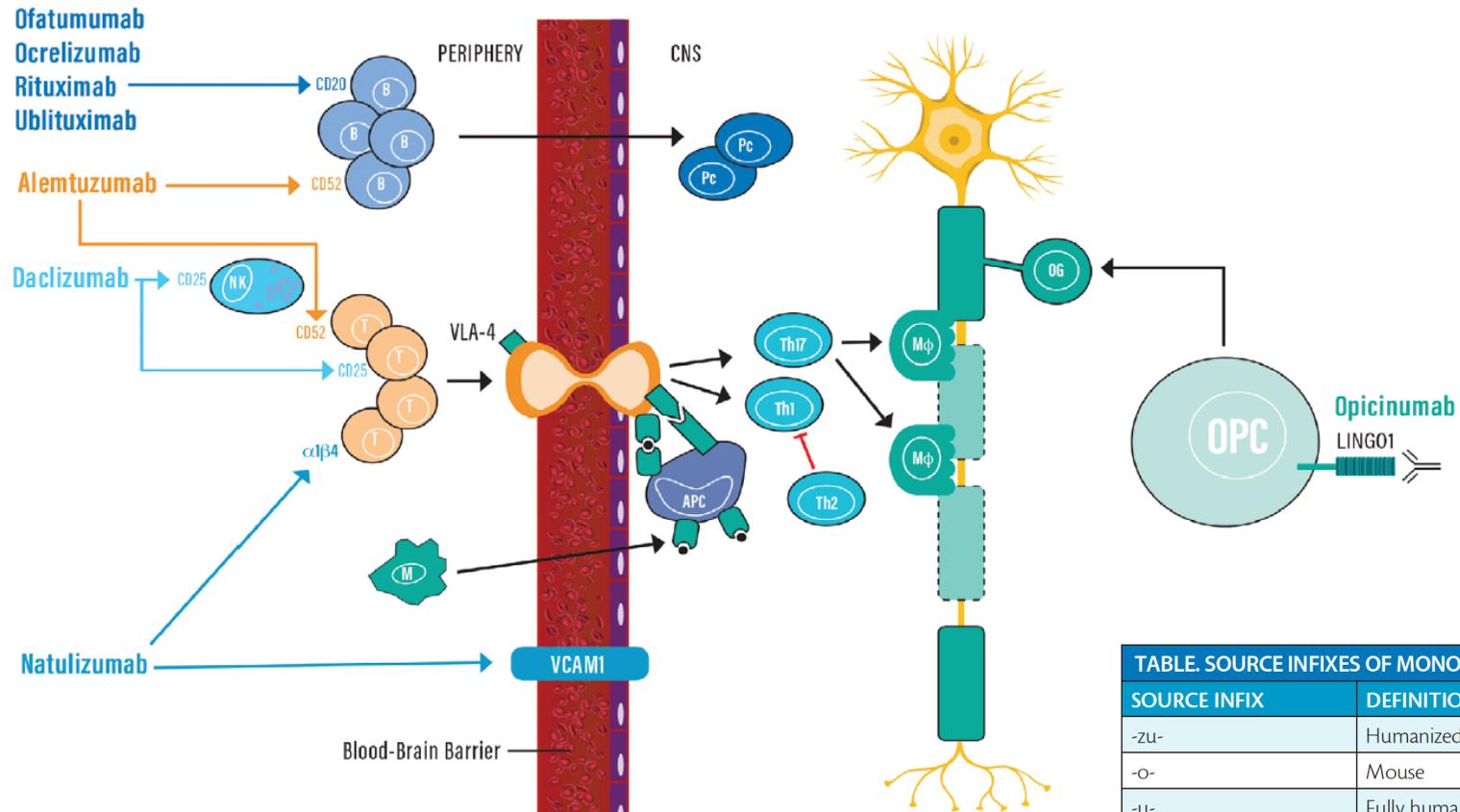
Svantaggi

- Effetti collaterali cardiovascolari (es. bradicardia, blocco atrioventricolare).
- Può causare maculopatia (dannotaggio alla macula, la parte centrale dell'occhio)
- Rischio di linfopenia (diminuzione dei globuli bianchi)
- Non deve essere assunto da donne in gravidanza o che intendono concepire, a causa del rischio di gravi difetti congeniti nel bambino.

<https://youtu.be/Etet2RscUi4>



ANTICORPI MONOCLONALI



<https://practicalneurology.com/articles/2018-july-aug/monoclonal-antibody-therapy-in-multiple-sclerosis>

TABLE. SOURCE INFIXES OF MONOCLONAL ANTIBODIES	
SOURCE INFIX	DEFINITION
-zu-	Humanized
-o-	Mouse
-u-	Fully human
-xi-	Chimeric
-xizu-	Mixed chimeric and human

Note: Source infixes for antibodies prior to 2010. Revised nomenclature can be found in the revised International Nonproprietary Names for Pharmaceuticals.

Natalizumab (Tysabri)

Principio Attivo

- **Natalizumab**: anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente alla proteina **VLA-4** presente sulla superficie dei linfociti.

Indicazioni

- Trattamento di pazienti adulti con SMRR ad elevata attività nonostante la terapia con interferoni beta o glatiramer acetato.
- Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla progressiva-ricidivante (SPMR).

Studi Clinici

- Diminuzione del numero di ricadute di **circa il 60%** nei pazienti con SMRR ad alta attività.
- Rallentamento della progressione della disabilità in alcuni studi con SMRR.



Natalizumab (Tysabri)

Meccanismo d'Azione

- **Blocca il legame della VLA-4** alle molecole di adesione presenti sulla superficie delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni.
- Impedisce ai linfociti di migrare dal sangue al SNC.

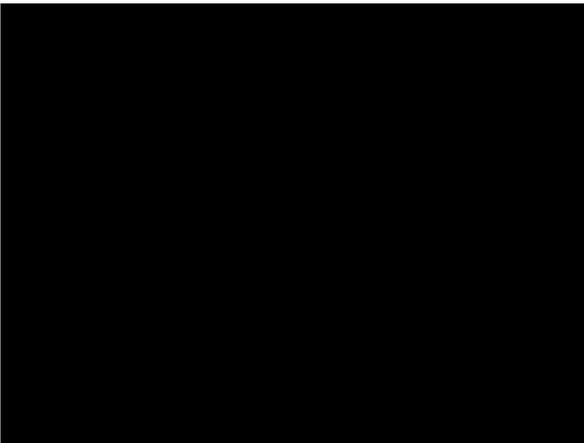
Vantaggi

- Elevata efficacia nel ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute, soprattutto in pazienti con malattia ad alta attività.
- Effetto protettivo duraturo anche dopo la sospensione del trattamento.

Svantaggi

- Rischio di leucoencefalopatia progressiva multifocale (LEMP), grave infezione del cervello.
- Rischio di reazioni allergiche, che possono richiedere l'interruzione del trattamento.
- Somministrazione per infusione endovenosa mensile

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



https://youtu.be/8fBD_0if4Zk?si=31rpYWrzxLlueMY0



Anticorpi anti – linfociti B

Principio Attivo

- Farmaci biologici che prendono di mira i linfociti B.
- Due anticorpi **anti-linfociti B** attualmente approvati per la SM:
 - **Rituximab (Rituxan)**
 - **Ocrelizumab (Ocrevus)**

Indicazioni

- Trattamento di pazienti adulti con SMRR ad elevata attività nonostante la terapia con interferoni beta o glatiramer acetato.
- In alcuni casi, possono essere utilizzati anche per la sclerosi multipla progressiva (SPMS).

Studi Clinici

- Diminuzione del numero di ricadute di **circa il 50%** nei pazienti con SMRR ad alta attività.
- Rallentamento della progressione della disabilità in alcuni studi con SMRR.

TABLE 1. ANTICD20+ B-CELL DEPLETING AGENTS FOR MULTIPLE SCLEROSIS			
Drug	Structure	Brand names	Dosing
Ublituximab	Chimeric	none ^a	450 mg IV ^a
Rituximab	Chimeric	Rituxan, Truxima, Ruxience	Variable (500-2000 mg every 6 months)
Ocrelizumab	Humanized	Ocrevus	300 mg IV at week 0 and 2, then 600 mg IV every 6 months ^b
Ofatumumab	Human	Arzerra	20 mg subcutaneous injection at day 1, 7, 14, then 20 mg every 4 weeks

^a investigational ^b dosing used in ASCLEPIOS trial. Abbreviations: IV, intravenous.

Anticorpi anti – linfociti B

Meccanismo d'Azione

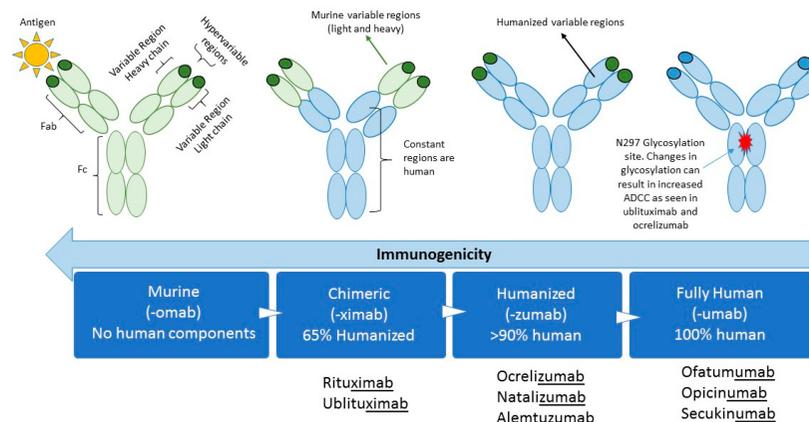
- Agiscono legandosi alla **proteina CD20**, presente sui **linfociti B maturi** ma non sulle plasmacellule (che producono anticorpi) o sui precursori dei linfociti B.
- Anticorpi "marcano" linfociti B per la distruzione da parte del sistema immunitario.

Vantaggi

- Elevata efficacia nel ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute, soprattutto in pazienti con malattia ad alta attività.
- Effetto protettivo duraturo anche dopo la sospensione del trattamento.

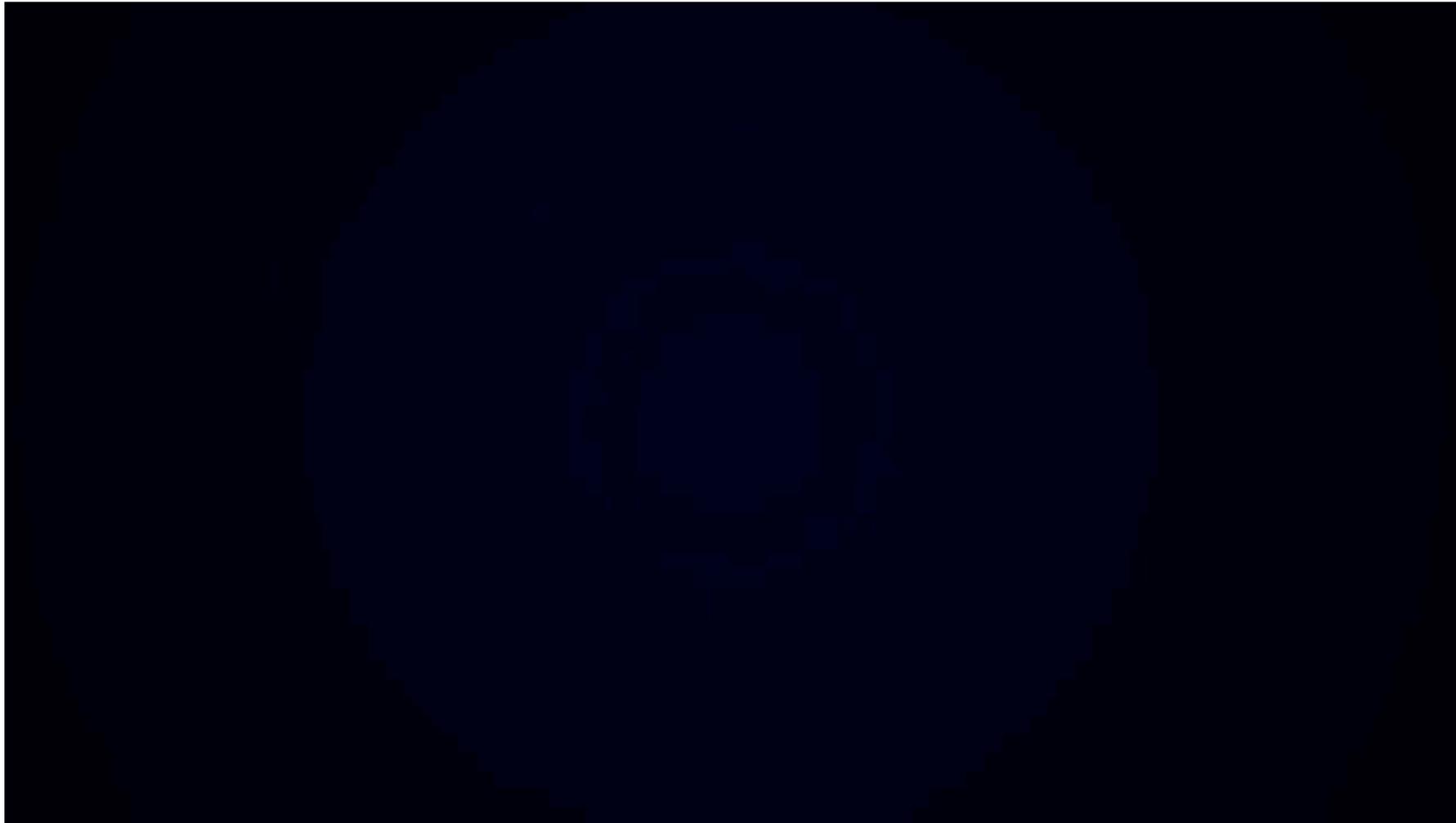
Svantaggi

- Aumento del rischio di infezioni, in particolare a causa della deplezione dei linfociti B.
- Reazioni allergiche o sintomi simil-influenzali.
- Somministrazione per infusione endovenosa periodica (ogni 6 o 12 mesi), che richiede visite ambulatoriali regolari.



SCLEROSI MULTIPLA: LE NUOVE EVIDENZE PER TERAPIE PIU' MIRATE, GLI STUDI SU IMMUNITA' E MICROBIOTA

<https://youtu.be/nw0oYFvhOxw?si=sgHSVt7n9faNLIY9>



SCLEROSI MULTIPLA : FARMACI "AD ALTA EFFICACIA" RIDUCONO LE RECIDIVE E LA DISABILITA'

<https://youtu.be/HTE00--4-W4?si=tlchAM1LhVNdVaCB>

