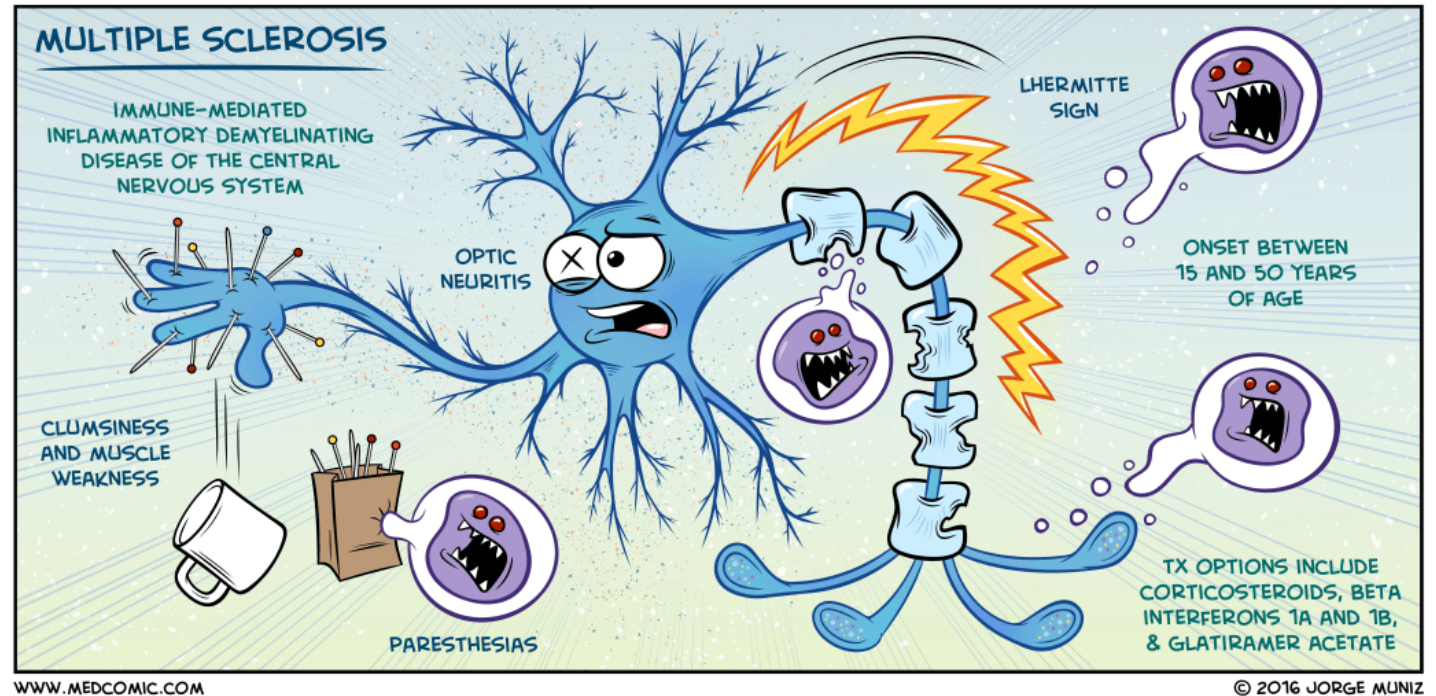
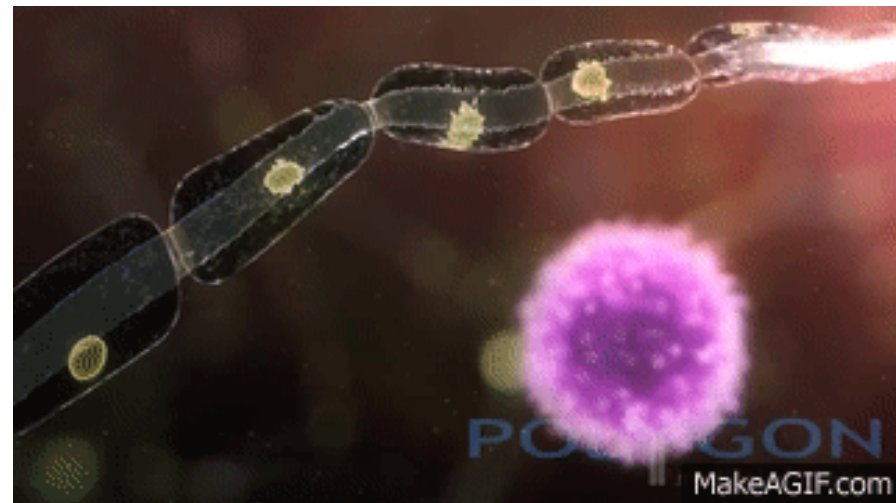


Fisiopatologia della Sclerosi Multipla

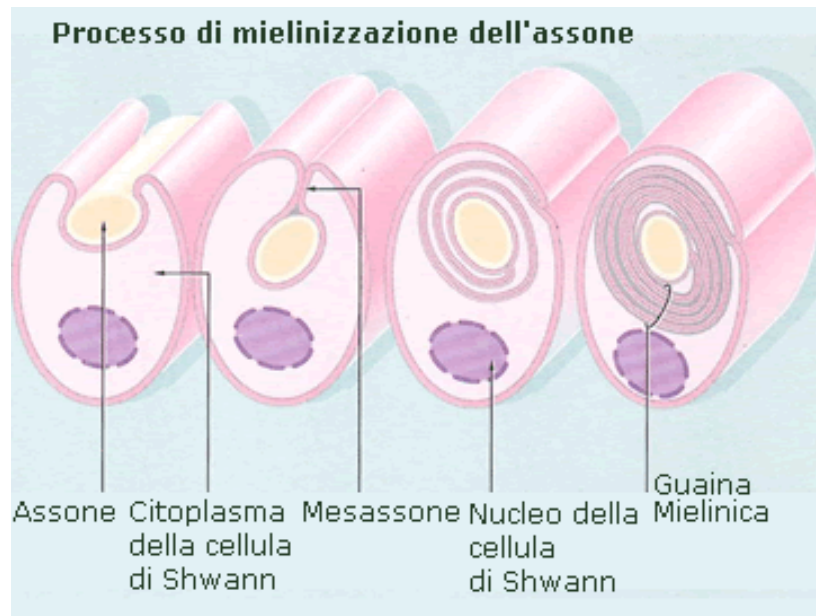


Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

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



Mielina



- **SNC:** Oligodendrociti (1x ~15 assoni)
- **SNP:** Cellule di Schwann (1 x 1)

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**

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

- ❖ **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

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.

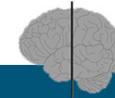
Caratteristiche delle lesioni della SM

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:** composta principalmente dai corpi cellulari dei neuroni, dai dendriti (le ramificazioni che ricevono i segnali) e dalle sinapsi (le giunzioni tra i neuroni)
- **Funzione:** elaborazione delle informazioni e della presa di decisioni.
- **Sostanza Bianca:** costituita principalmente da assoni mielinizzati.
- **Funzione:** ha principalmente una funzione di collegamento, trasmettendo informazioni tra diverse aree del cervello e del midollo spinale.

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.

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 sulla sostanza grigia.
- **Demielinizzazione della sostanza bianca => effetti deleteri sulla sostanza grigia.** Quando le fibre mielinizzate sono danneggiate, si verifica un'interruzione del normale flusso di impulsi nervosi, il che può portare a un danno secondario ai neuroni nella sostanza grigia.

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

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%)

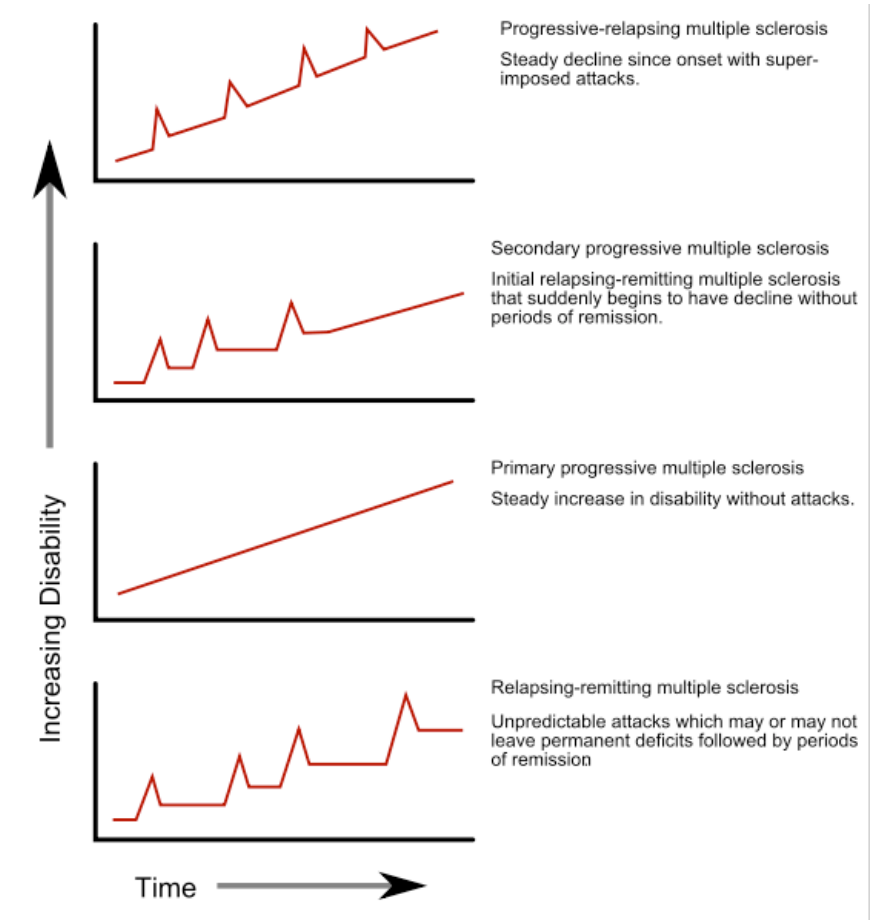
- Caratterizzata da una o più recidive con remissione completa.
- I pazienti sperimentano pochi attacchi e mantengono un buon livello di funzionalità a lungo termine.

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.

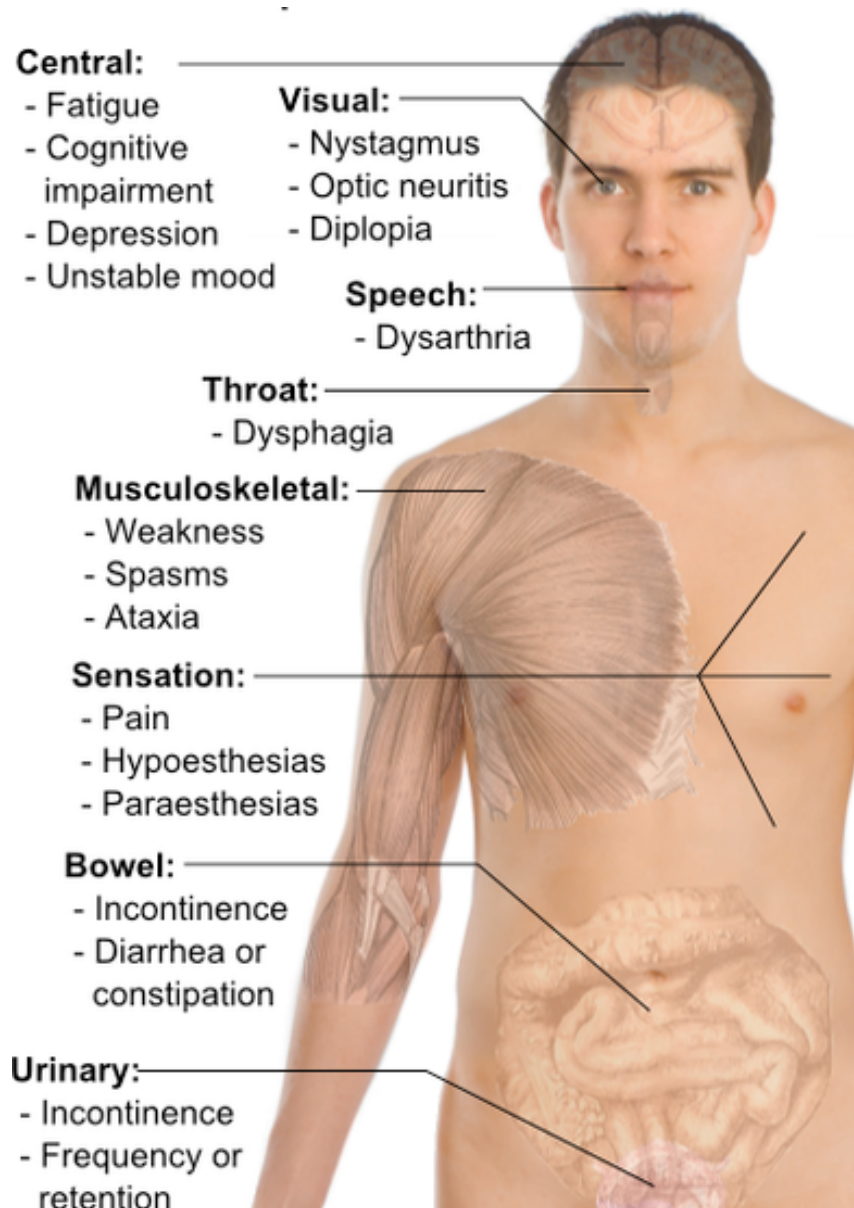
Variante di Marburg (5%)

- 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.

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 (atassia); 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

Sintomi: spiegazione

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

Funzioni cognitive:

- Rallentamento del pensiero, confusione mentale
- Problemi di memoria e attenzione

Umore ed emozioni:

- Depressione
- Ansia

Capacità fisica:

- Possono contribuire al declino delle capacità fisiche (spesso in combinazione con danni alla sostanza bianca).

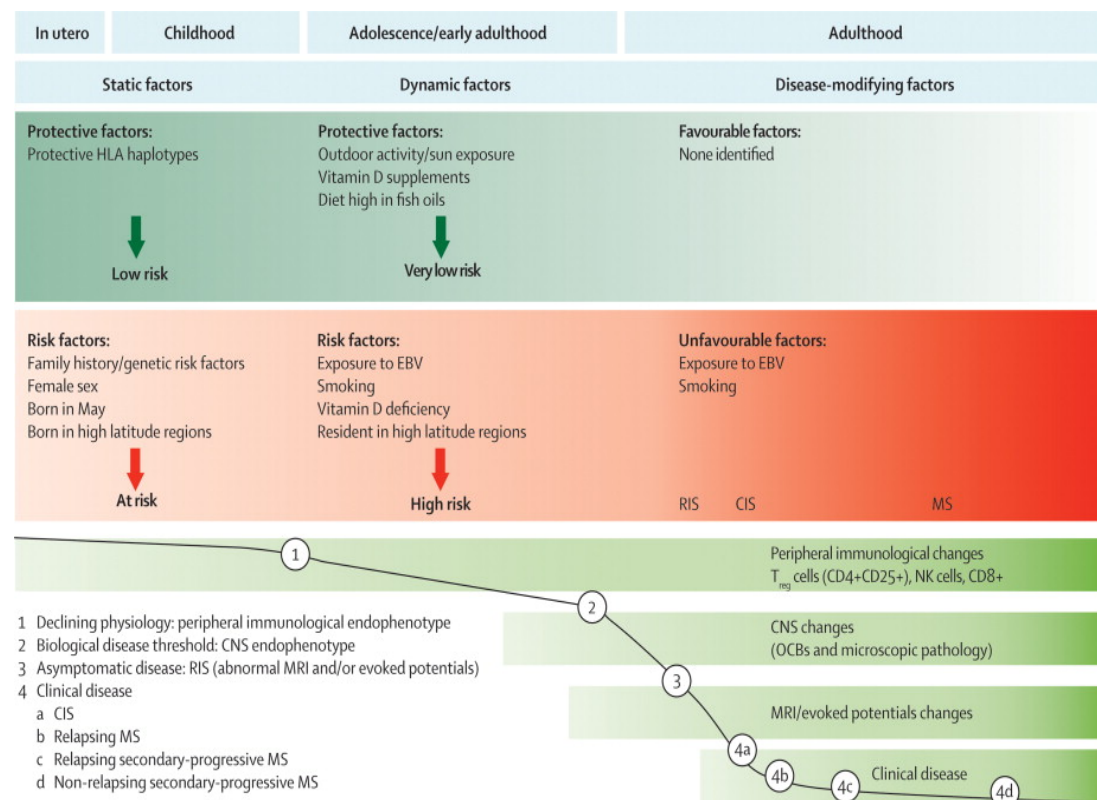
Sintomi cognitivi della SM possono variare ampiamente e sono influenzati sia dal danno cerebrale diretto sia dal contesto psicosociale della malattia

Danno cerebrale diretto

- **Fatica**: sintomo primario della SM, spesso debilitante e non correlato allo sforzo. È considerata una diretta conseguenza della disfunzione neuronale causata dalla demielinizzazione e dal danno assonale, che rende il cervello meno efficiente e richiede maggiore "sforzo" metabolico ed elettrico per svolgere le funzioni.



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

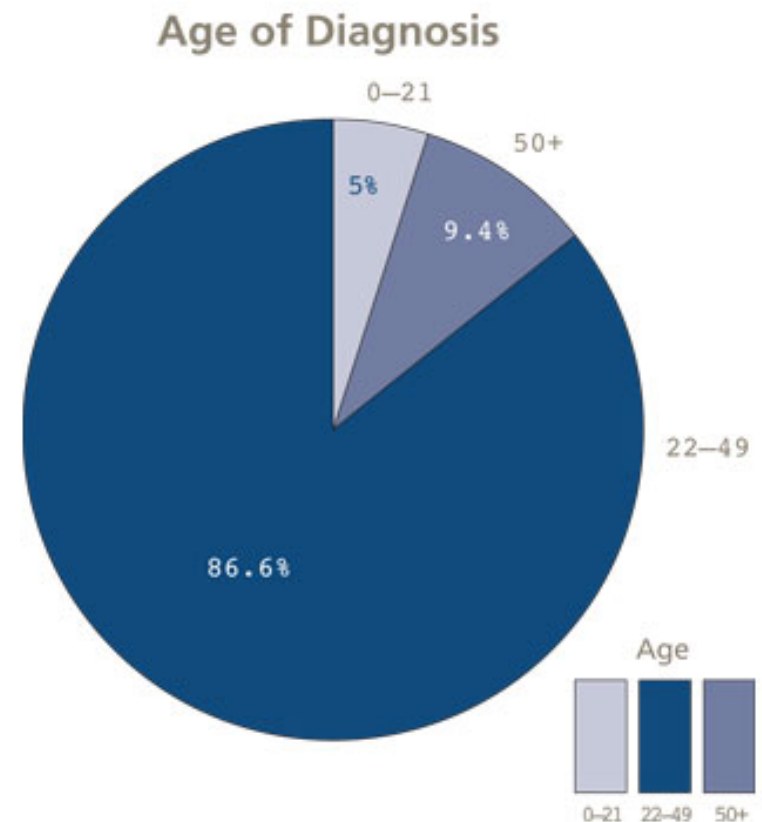
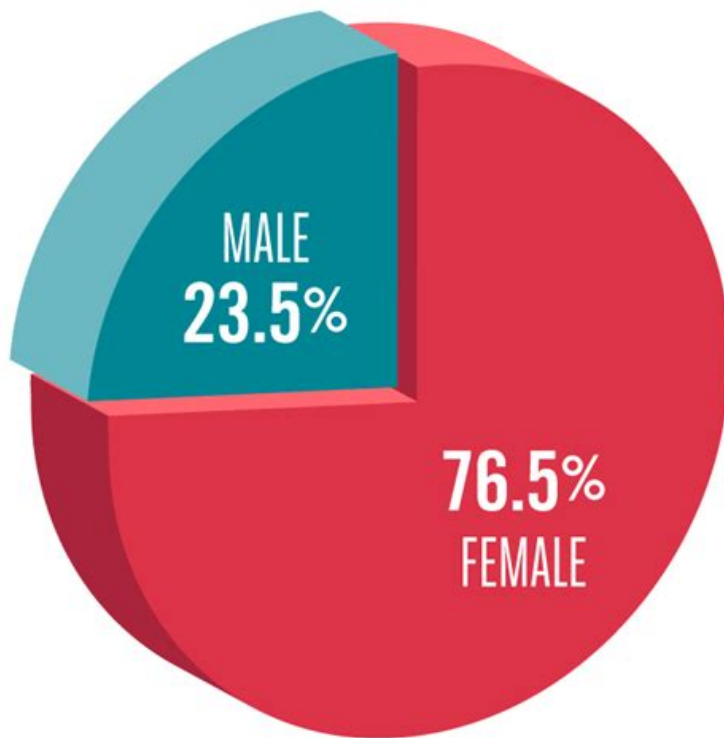
Fattori genetici

- **Predisposizione familiare:** sebbene la SM non sia una malattia ereditaria nel senso tradizionale, avere un parente di primo grado affetto da SM aumenta il rischio di sviluppare la malattia dal 3% al 5%. Nei gemelli monozigoti, il rischio può arrivare fino al 30%.
- **Varianti genetiche:** sono state identificate numerose varianti genetiche associate alla SM, in particolare nel gene **HLA-DR15**, che è coinvolto nella risposta immunitaria. Altre anomalie genetiche possono influenzare la suscettibilità alla malattia, ma non sono sufficienti da sole a causarla



Fattori demografici

- **Sesso:** donne hanno ~ 3x più probabilità degli uomini di sviluppare la SM.
- **Età:** esordio => 15 - 50 anni **picco** => 20 - 30 anni



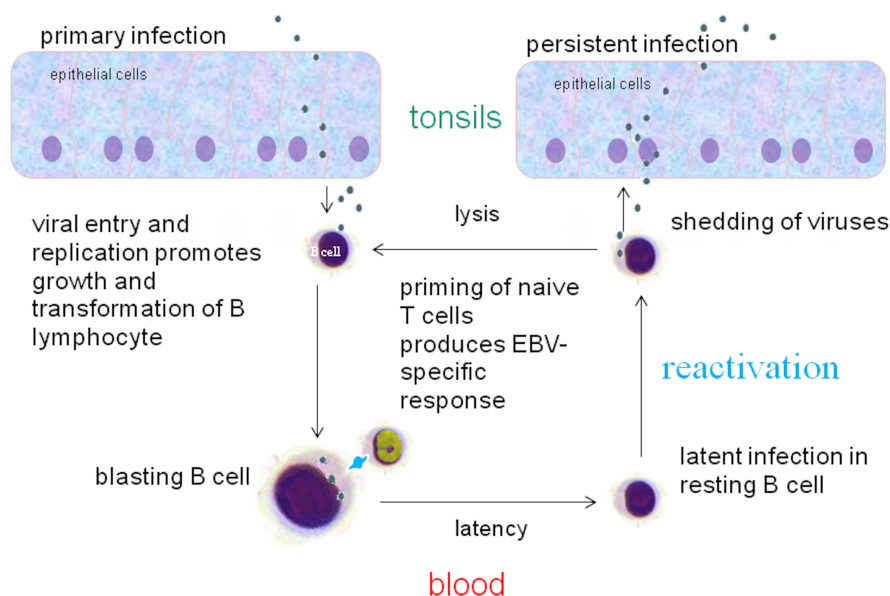
Fattori infettivi

Pro

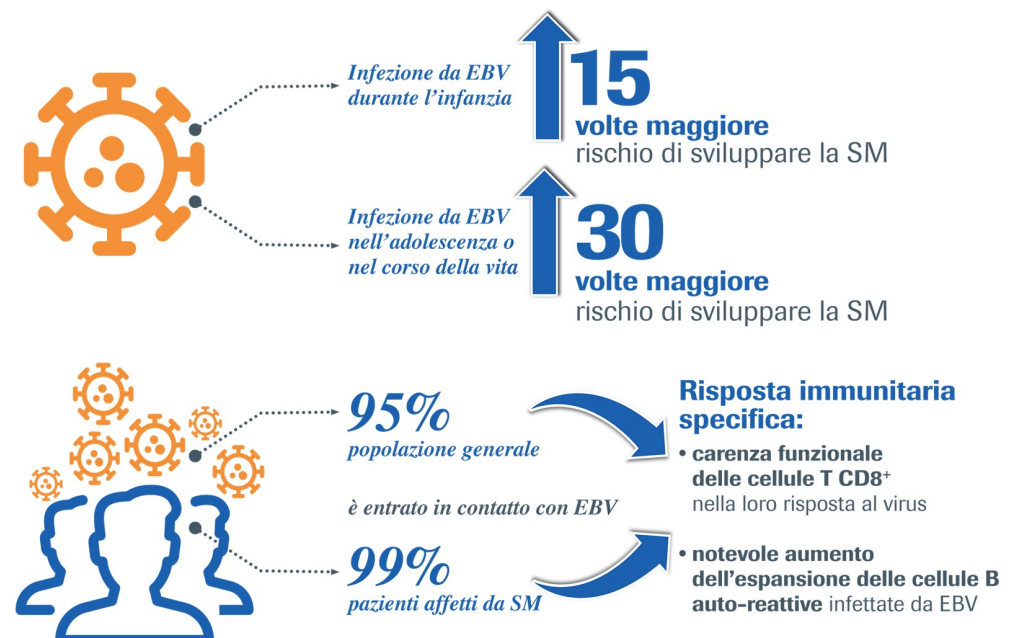
- **Causalità dimostrata:** infezione da EBV aumenta il rischio di sviluppare la SM di ~30 volte. Questo suggerisce un legame causale significativo tra il virus e la malattia.
- **Meccanismi identificati:** cross-reattività autoimmune tra le proteine virali e le cellule del sistema nervoso, che può portare a danni mielinici.

Contro

- **Infezione comune:** EBV infetta circa il 95% della popolazione adulta senza causare necessariamente la SM. Questo solleva interrogativi sulla specificità del virus come unico fattore di rischio => **altri fattori genetici e ambientali potrebbero essere necessari per lo sviluppo della malattia (Variabilità individuale).**



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



Mimetismo molecolare & autoimmunità

- ❖ **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)

- 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)

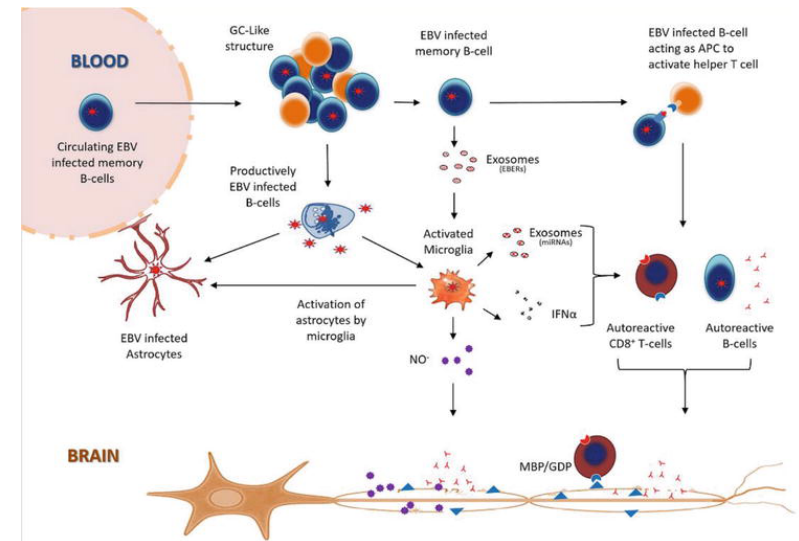
- HHV-6 è stato trovato in lesioni demielinizzanti dei pazienti con SM.
- Si ipotizza che le proteine di HHV-6 possano mimare le proteine della mielina, inducendo una risposta immunitaria aberrante.

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)

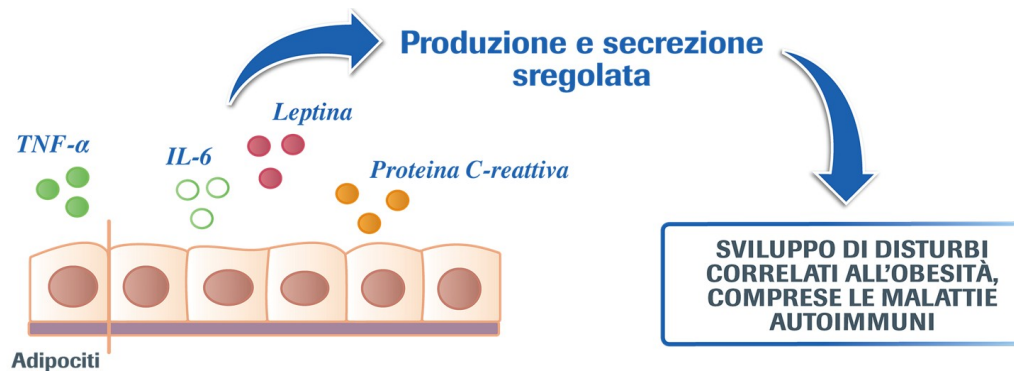
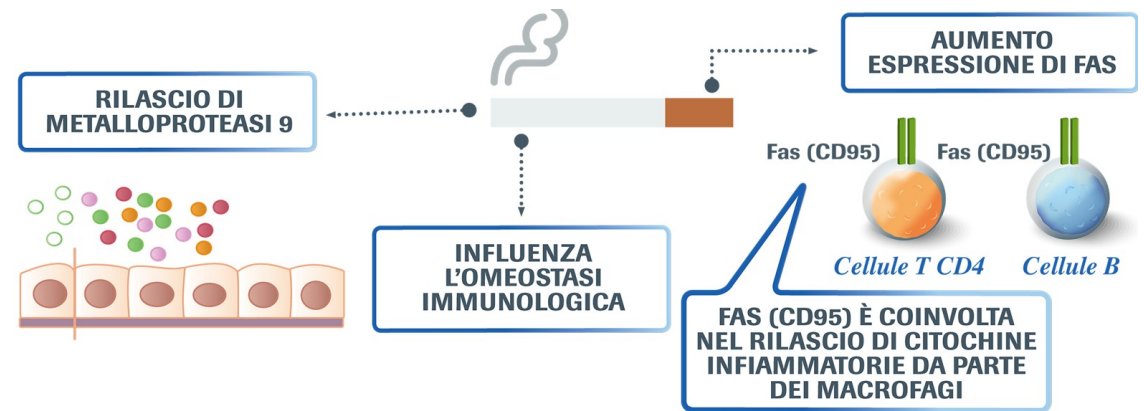
- In alcuni studi, l'infezione da HCV è stata correlata a un aumentato rischio di sviluppare SM.
- Proteina **core** del HCV può mimare le proteine della mielina, potenzialmente scatenando una risposta autoimmune.



Fattori ambientali - 1/2

Fumo di Sigaretta:

associato a un aumento del rischio di SM e può contribuire a forme più gravi della malattia. I fumatori hanno un'incidenza quasi doppia rispetto ai non fumatori.

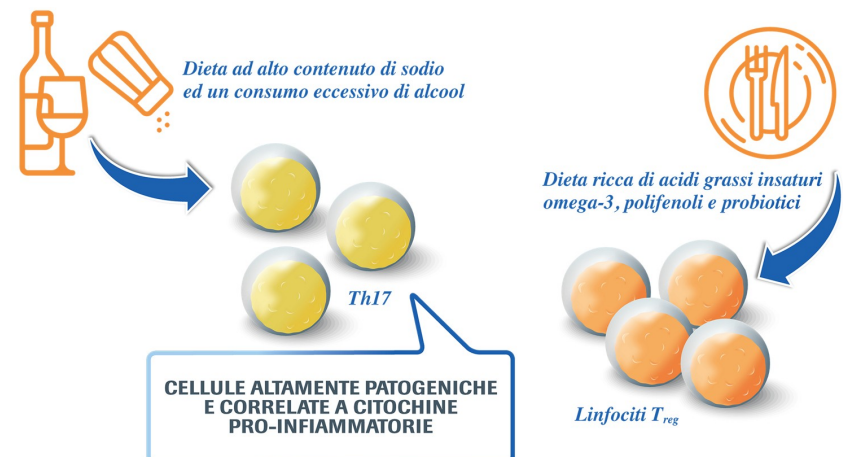


Obesità:

in particolare durante l'infanzia e l'adolescenza, è stata correlata a un maggior rischio di sviluppare la SM.

Dieta:

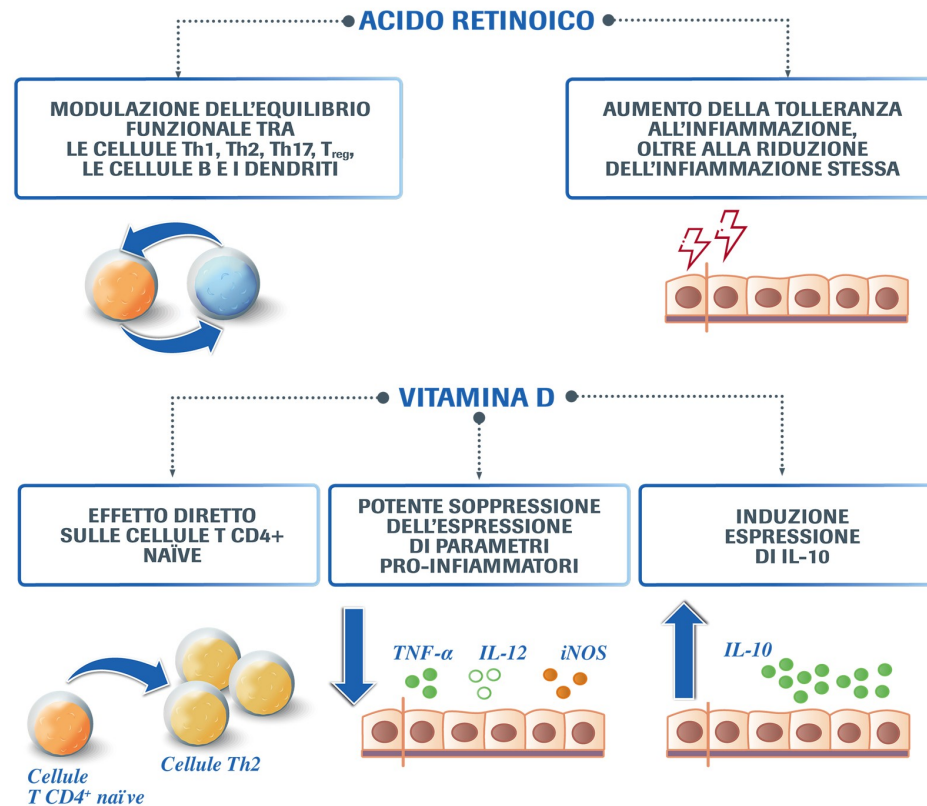
- Alto contenuto di Na + Alcool => **TH17**;
- Acidi grassi insaturi Omega-3, polifenoli e probiotici => sviluppo linfociti **Treg**



Fattori ambientali – 2/2

Latitudine e Clima:

SM è più comune nelle popolazioni che vivono a latitudini più elevate, lontano dall'equatore. Questo è correlato a una minore esposizione alla luce solare e, di conseguenza, a livelli più bassi di vitamina D, che sembra avere un ruolo protettivo sul sistema immunitario.



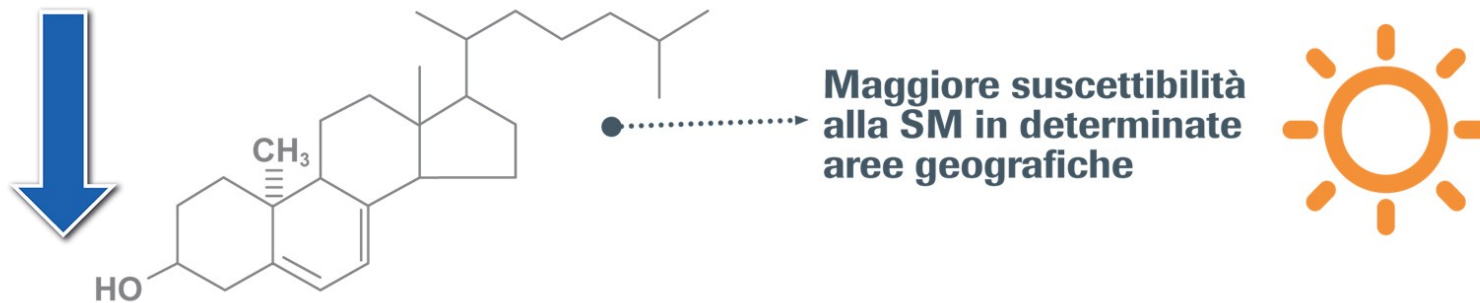
Vitamina D + Acido Retinoico

=>>>

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

Vitamina D

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



Ridotti livelli di Vitamina D da scarsa esposizione al sole

Sclerosi multipla & distanza dall'equatore

- **Più lontano dall'equatore = Più SM:** SM è più comune nelle aree geografiche lontane dall'equatore (alte latitudini).

Perché?

- **Meno Sole = Meno Vitamina D:** regioni più distanti dall'equatore => meno luce solare.
- La luce solare è fondamentale per il nostro corpo per produrre **Vitamina D**.

Ruolo della Vitamina D

- **Vitamina D Bassa = Rischio SM Maggiore:** bassi livelli di Vitamina D sono associati a un rischio più alto di sviluppare la SM e possibilmente a forme più aggressive.
- Si ritiene che la Vitamina D abbia un **ruolo protettivo**, probabilmente aiutando a regolare il sistema immunitario.

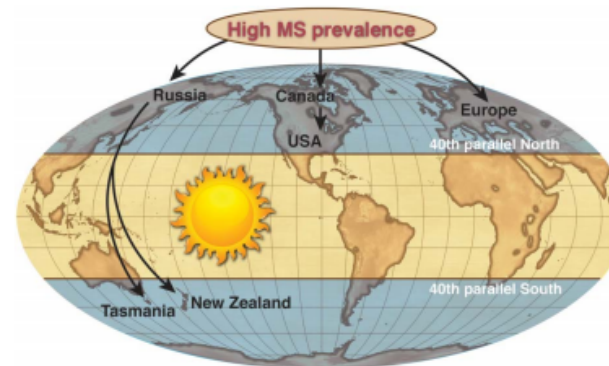
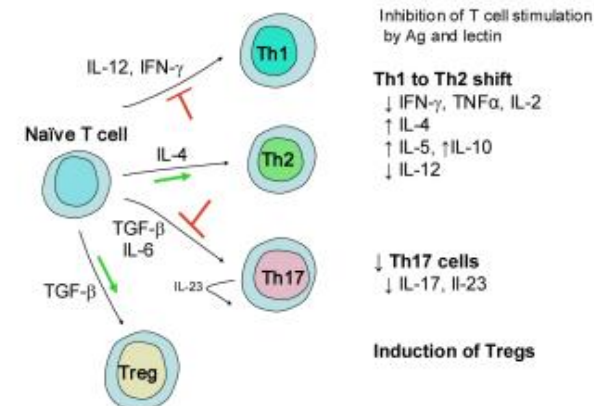


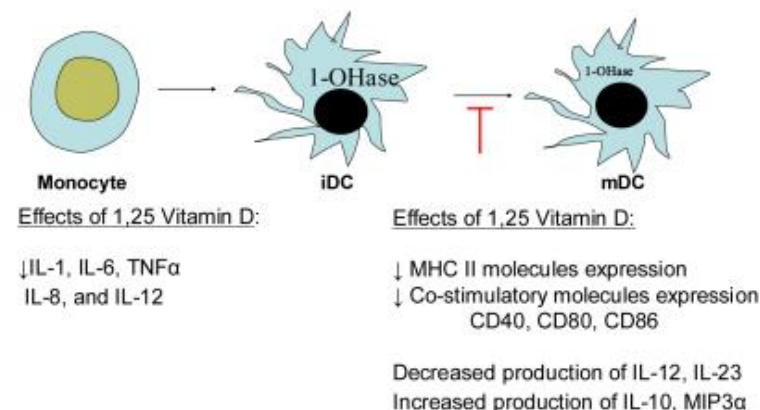
FIG. 1. Geographic pattern of multiple sclerosis prevalence and latitude and ultraviolet exposure worldwide [modified from reference (17)].

Effetto mese di nascita

- Mese di nascita può influenzare il rischio di sviluppare la SM.
- **Effetto “mese di nascita”:** particolarmente evidente in **Inghilterra**.
- **Rischio maggiore:** nascere a **maggio**
- **Rischio basso:** nascere a **novembre**
- **Livelli vitamina D**
Nati in **maggio** vs **novembre**:
 - **livelli 20% più bassi di vitamina D**
 - **livelli 2x più elevati di linfociti T autoreattivi**



B.



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

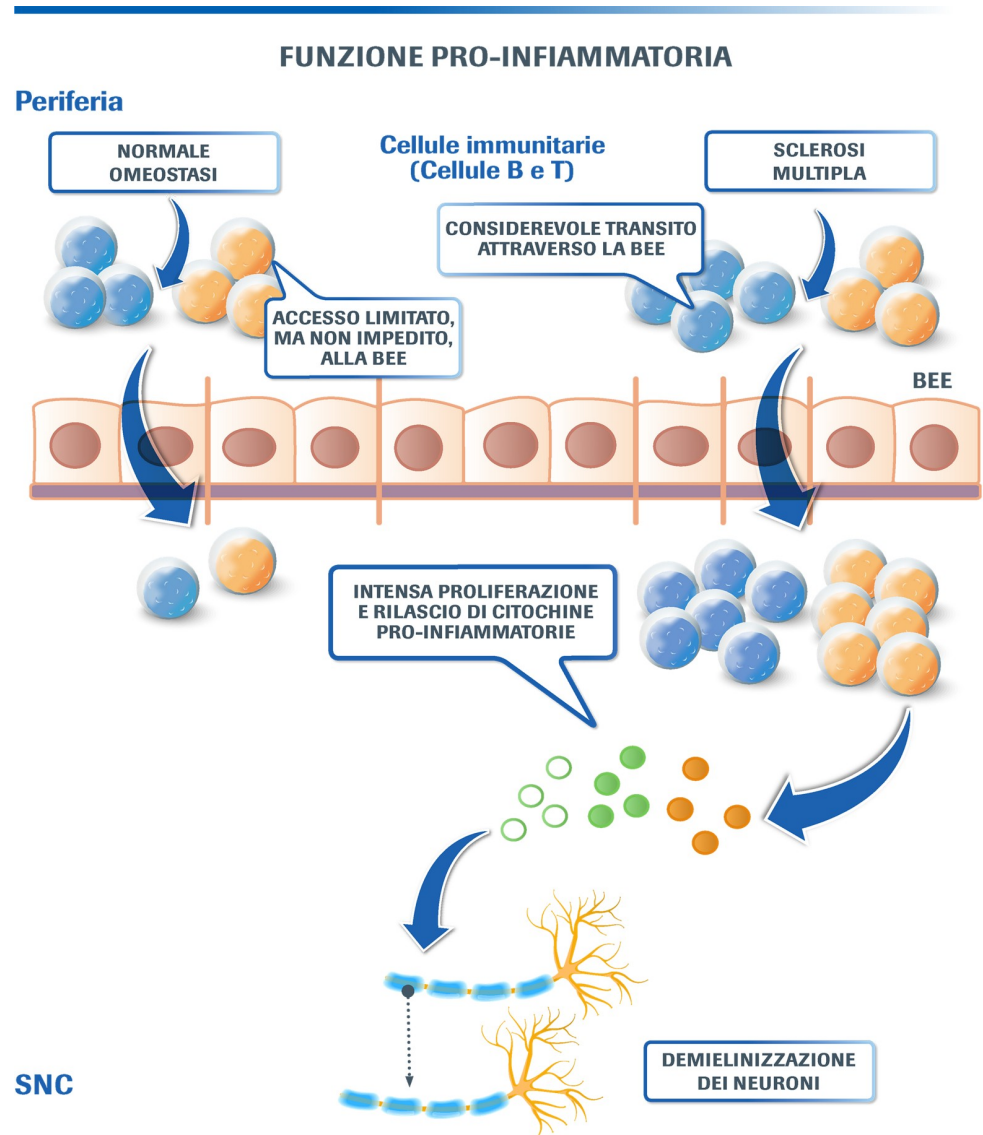
Patogenesi – Sistema immunitario

**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 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
- 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



Patogenesi – Barriera Emato-Encefalica

Cos'è la BEE?

- È come una "barriera" o "guardiano" tra il sangue e il cervello/midollo spinale (SNC).
- **Compito:** Proteggere il SNC da sostanze nocive e mantenere un ambiente stabile al suo interno.

BEE Normale:

- È molto "selettiva": lascia passare solo ciò che serve (nutrienti) e blocca la maggior parte delle cellule e molecole dal sangue.
- Impedisce alle cellule del sistema immunitario (come Linfociti T e B) di entrare nel SNC.

BEE nella SM

- La BEE diventa "permeabile" o "danneggiata".
- Questa "rottura" o aumento della permeabilità permette alle cellule immunitarie (Linfociti T e B) di **attraversare la barriera**.
- Una volta entrate nel SNC, queste cellule attaccano la mielina (e gli assoni), causando le lesioni tipiche della SM.

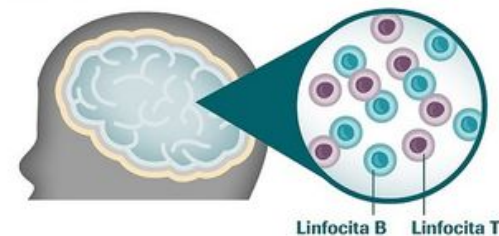
Disbiosi intestinale

↓ **Produzione alterata di metaboliti** (es. meno SCFA "buoni", potenziale aumento di LPS nel sangue)

↓ **Possibile Danno / Aumento Permeabilità della BEE** ↓

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.

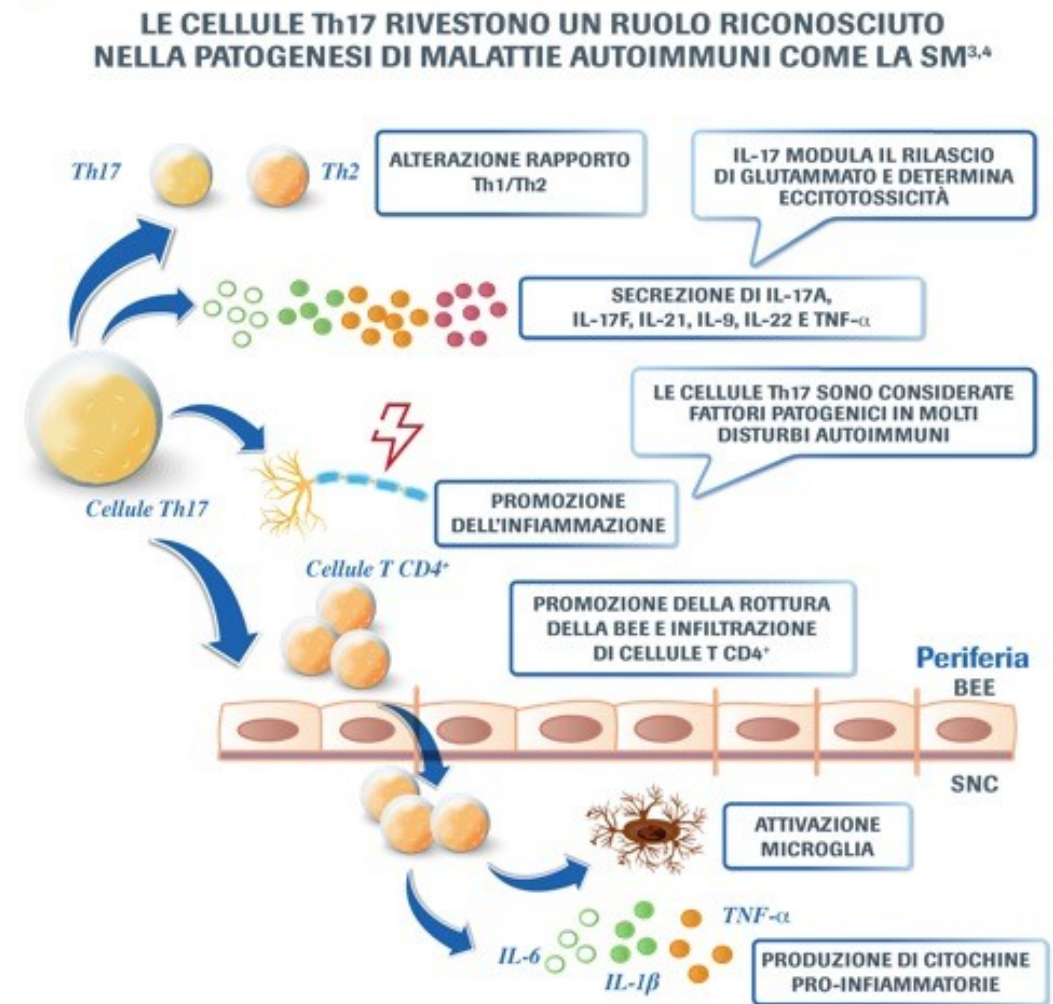
Patogenesi - Linfociti Th1 /Th-17

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



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

Patogenesi - Linfociti Th1

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

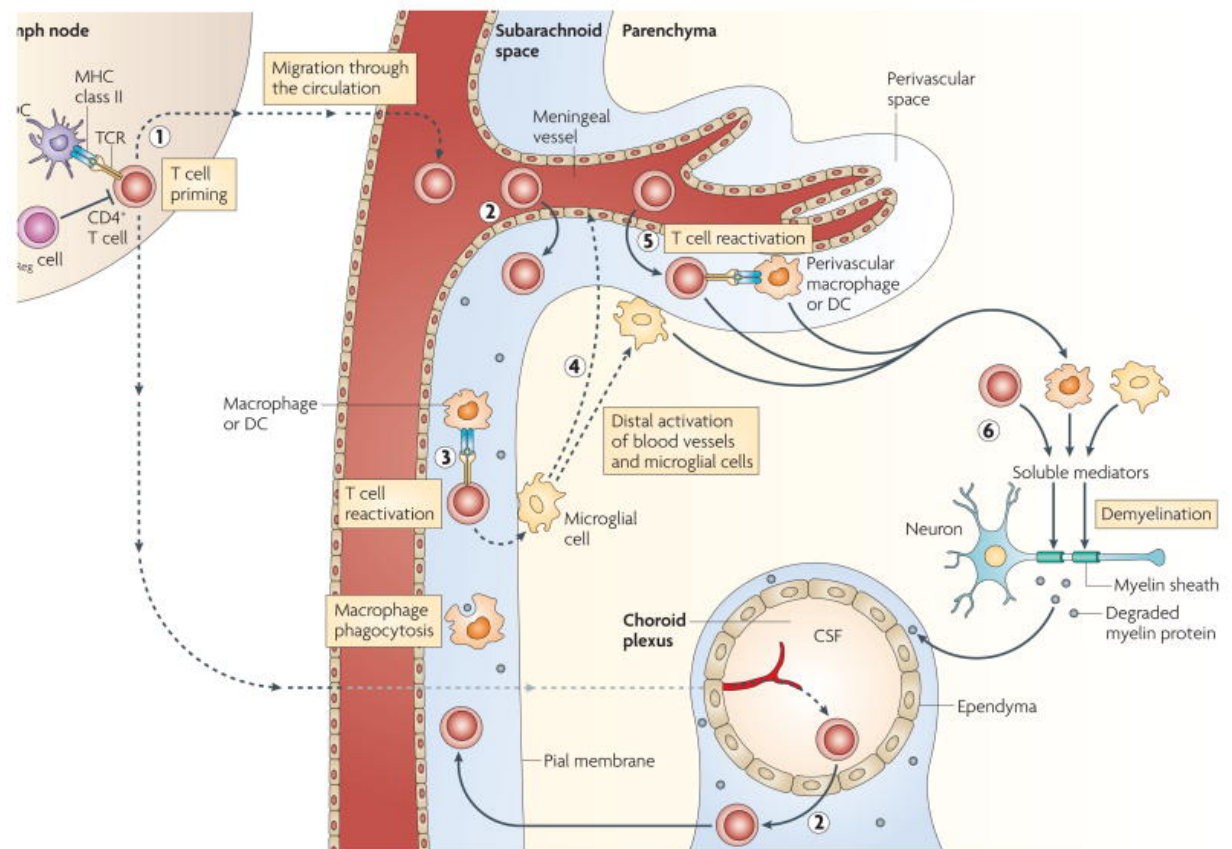
Attivazione dei linfociti Th1 avviene in due fasi cruciali

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.

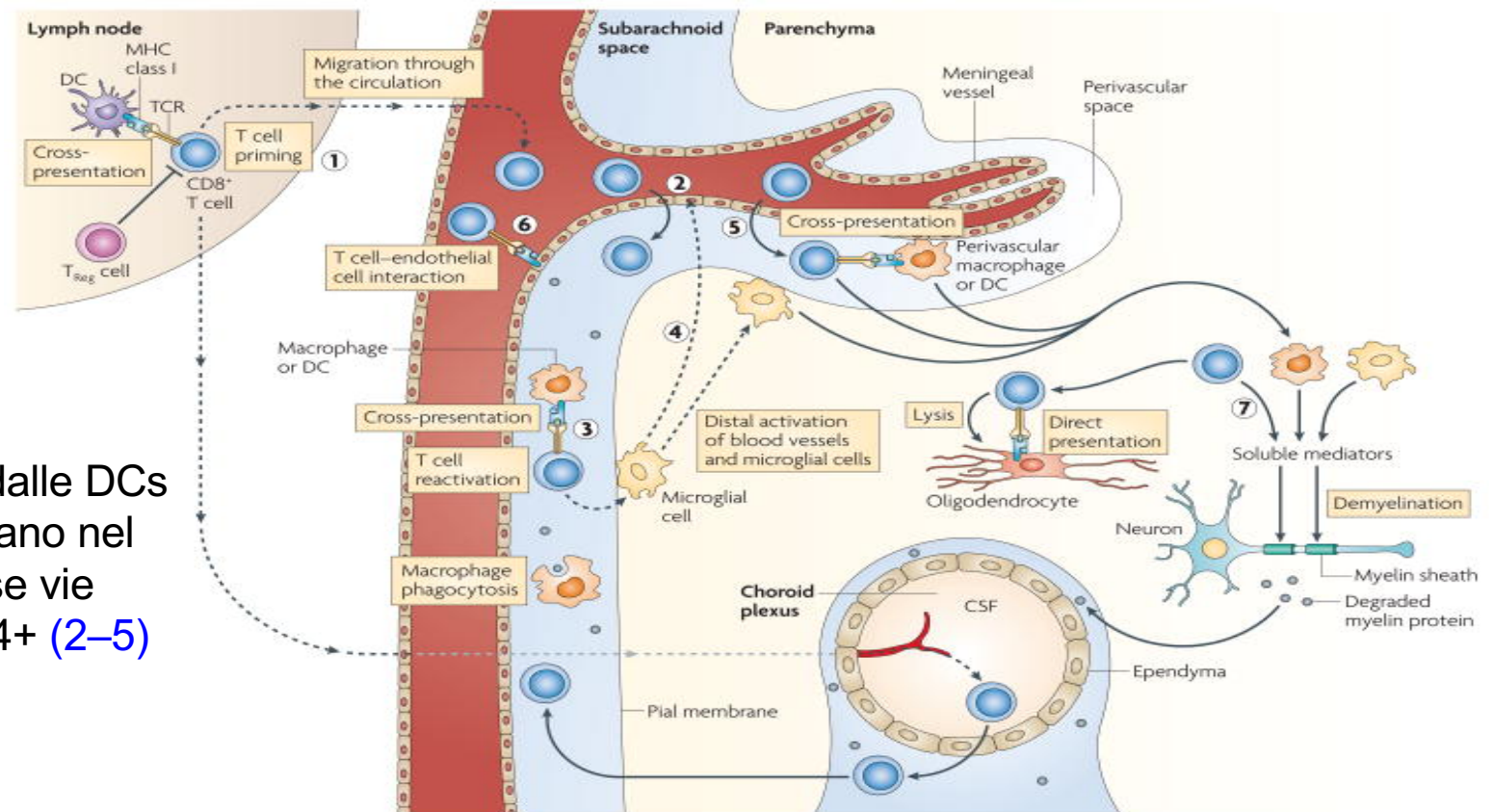
2. Migrazione nel SNC + attivazione effettiva

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



Patogenesi - Linfociti T Citotossici 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)

CSF, cerebrospinal fluid; TCR, T cell receptor; TReg, regulator T

Patogenesi - Linfociti B

- Linfociti B:

- rari nelle lesioni acute
- abbondanti nelle lesioni croniche

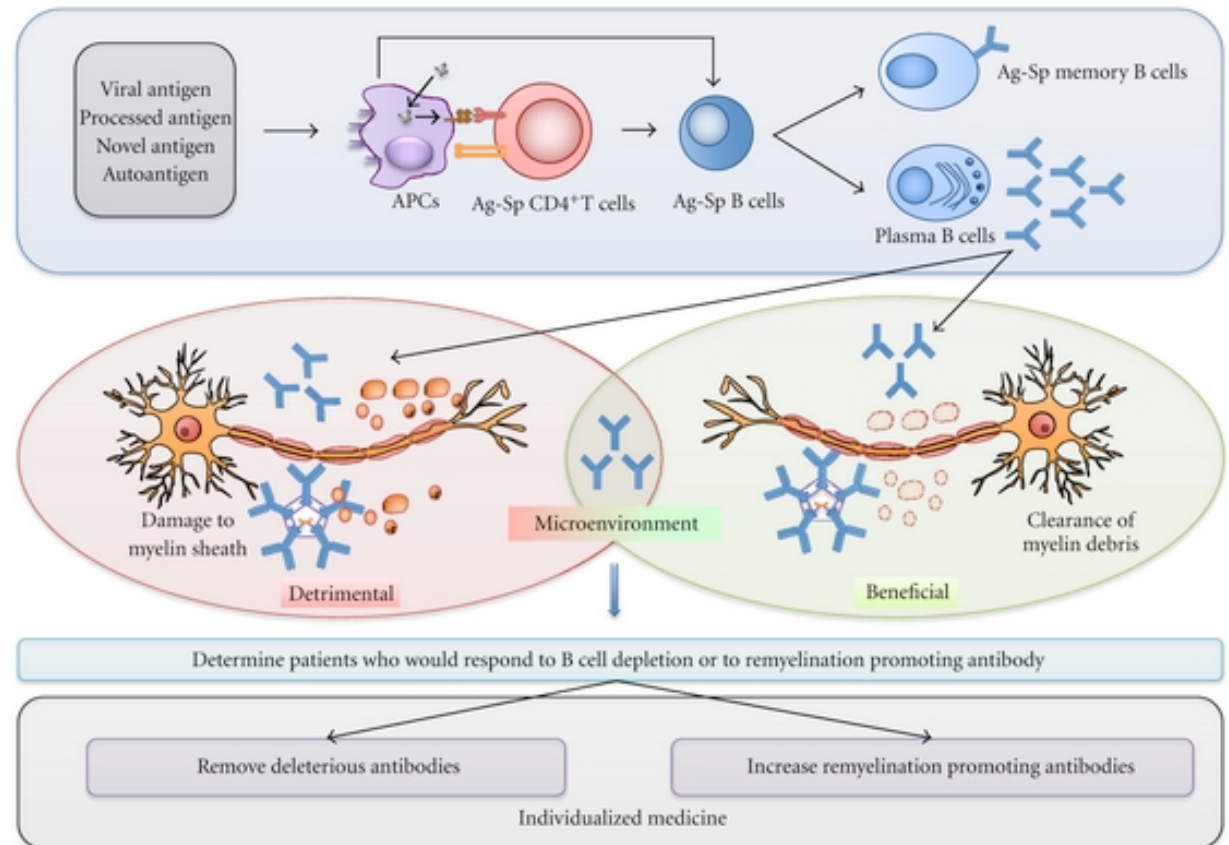
1. Linfociti B possono presentare autoantigeni
2. Linfociti B in SM producono citochine pro-infiammatorie
3. > 95% Pz ha alti livelli anticorpi nel SNC

❖ 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.**



Patogenesi - Linfociti B

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.

Patogenesi Linfociti B



THERAPIE

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.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

THERAPIE

Table: Selected Multiple Sclerosis Disease-Modifying Treatments in the Development Pipeline

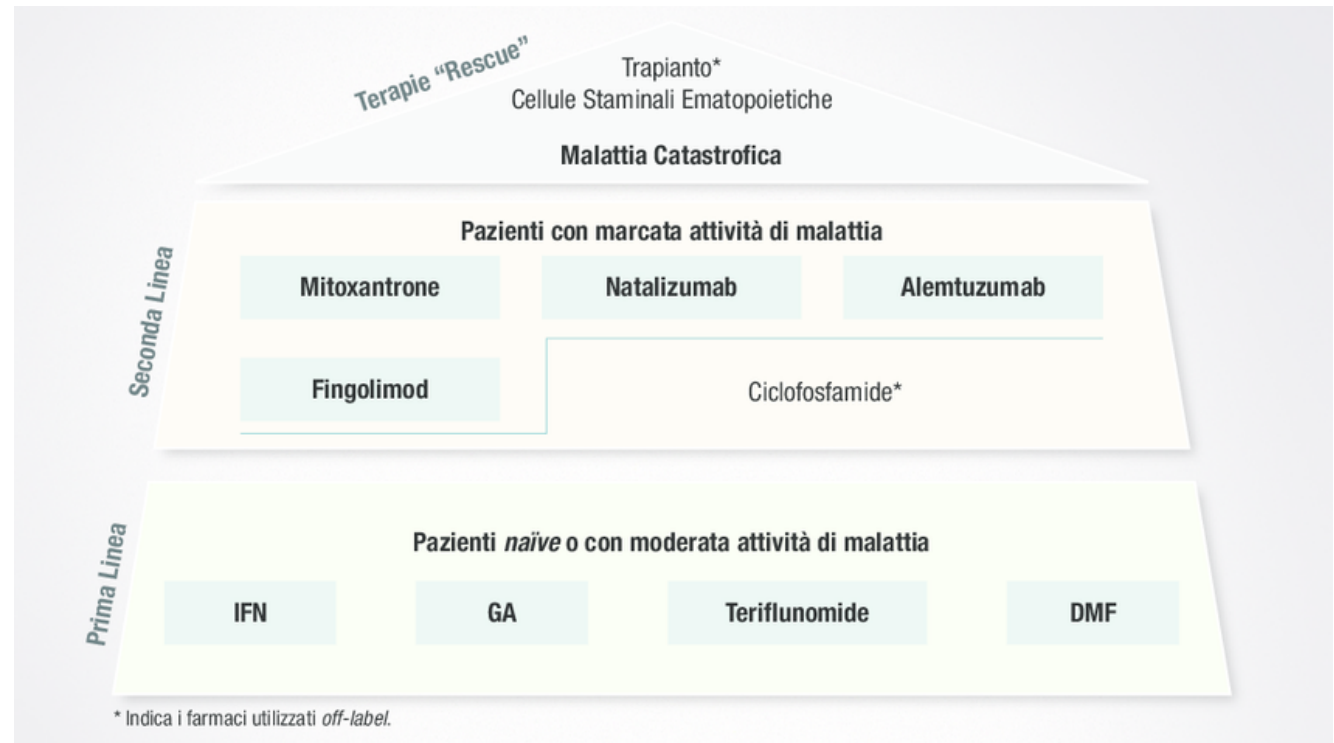
Medication in Development	Route Studied	Dosing Regimen Studied	Manufacturer	Anticipated Timeline
cladribine (anticipated brand name Movectro)	Oral	Cumulative doses of either 3.5 or 5.25 mg/kg over 96 weeks. Available in studies as 10-mg tablets. Depending on the cumulative dosing group and body weight, 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 Panacur; 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.

Terapie per SM

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.**



Farmaci di seconda linea

- Più potenti rispetto ai farmaci di prima linea.
- Riservati a pazienti che non rispondono adeguatamente ai trattamenti di prima linea o presentano forme più aggressive della malattia
- 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

Farmaci per via iniettiva

Agenti immunomodulanti

Tabella 1 DMT di prima linea somministrati per via iniettiva.

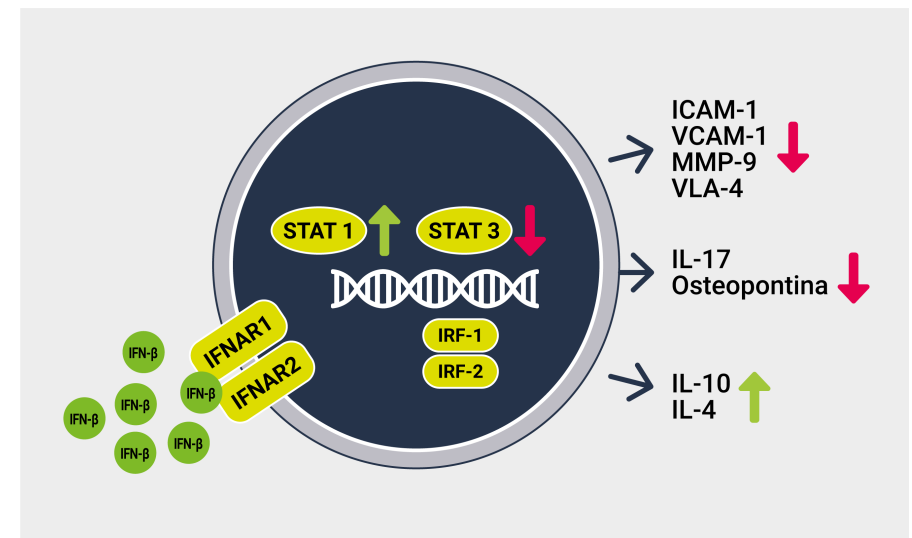
	Interferone beta-1b		Interferone beta-1a		Glatiramer acetato			
Nome commerciale	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone® 20	Copaxone® 40	Copemyl® 20	Copemyltri® 40
Anno di approvazione	1995	2008	1997	1998	2005	2015	2017	2018
Dosaggio	250 mg	250 mg	30 mg	22/44mg	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
Via di somministrazione	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.

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

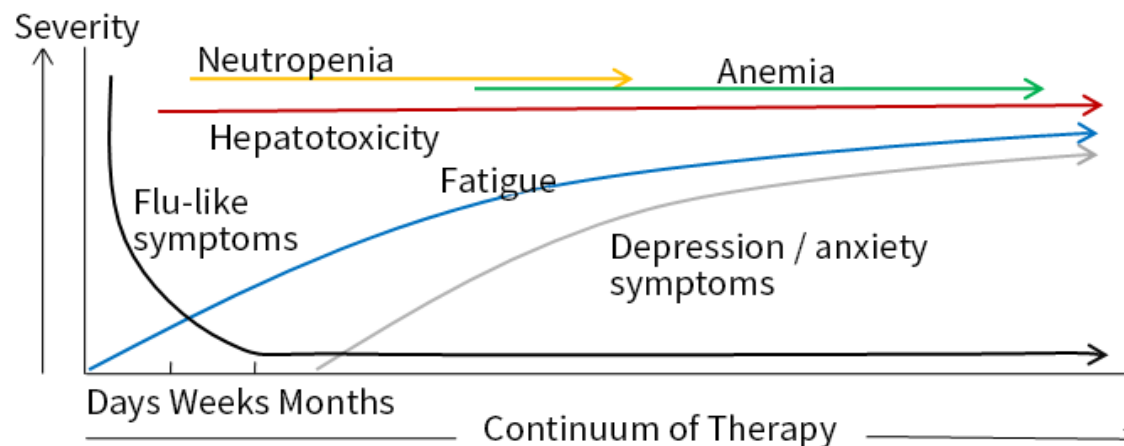
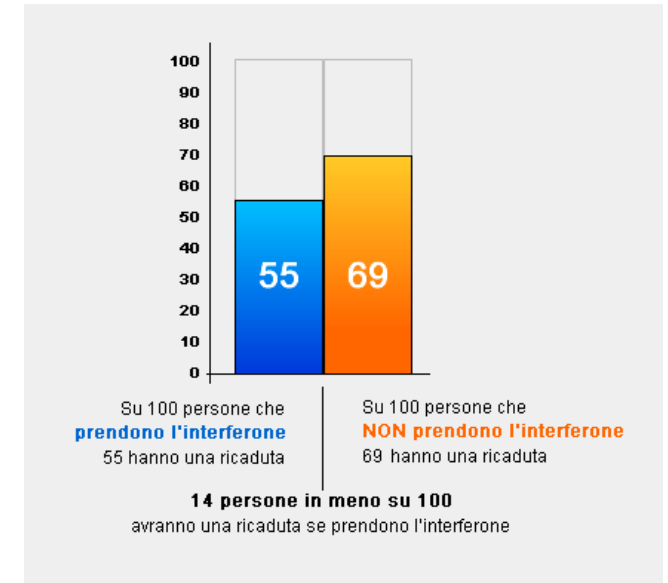
- **Riduzione del numero di ricadute del 20-50%** rispetto al placebo.
- **Rallentamento della progressione della disabilità nella SMRR.**
- Riduzione dell'accumulo di lesioni cerebrali evidenziate dalla RMN

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.



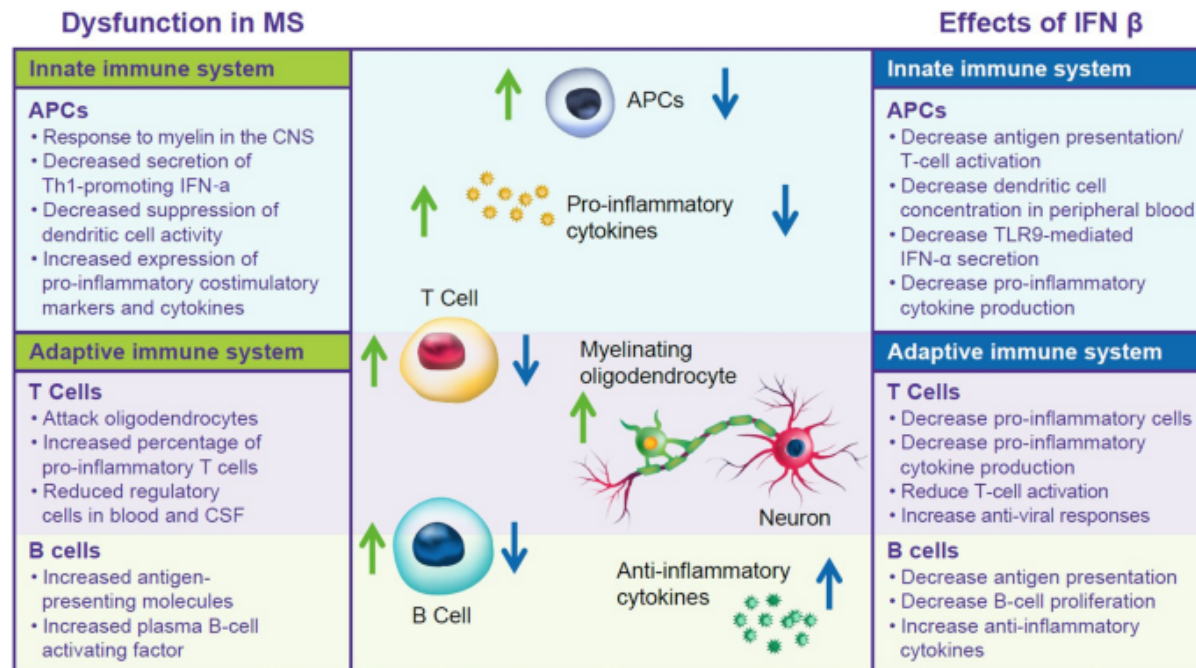
INTERFERONI

Meccanismo d'azione

- Agiscono come **immunomodulatori**: non "spengono" del tutto il sistema immunitario, ma lo "riequilibrano" per ridurre l'attacco errato al SNC.

Effetti principali nella SM

- **Riducono infiammazione**: diminuiscono l'attività delle cellule immunitarie pro-infiammatorie (come Th1 e Th17) che causano il danno.
- **Bloccano ingresso nel SNC**: aiutano a rafforzare la BEE, rendendo più difficile per le cellule immunitarie "ribelli" attraversarla e raggiungere il cervello/midollo spinale.
- **Modulano cellule immunitarie**: influenzano il comportamento di vari tipi di cellule immunitarie per renderle meno aggressive verso la mielina.



COPAXONE (GLATIRAMER ACETATO)



1. Descrizione

- **Principio attivo:** polipeptide sintetico composto da quattro aminoacidi (acido L-glutammico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina) simile alla proteina basica della mielina.
- **Somministrazione:** per via sottocutanea tre volte a settimana.

2. Meccanismo d'azione

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

3. Indicazioni

- Indicato per il trattamento delle forme recidivanti di sclerosi multipla (SMRR).
- Non è raccomandato per pazienti con sclerosi multipla progressiva primaria o secondaria.

4. Efficacia clinica

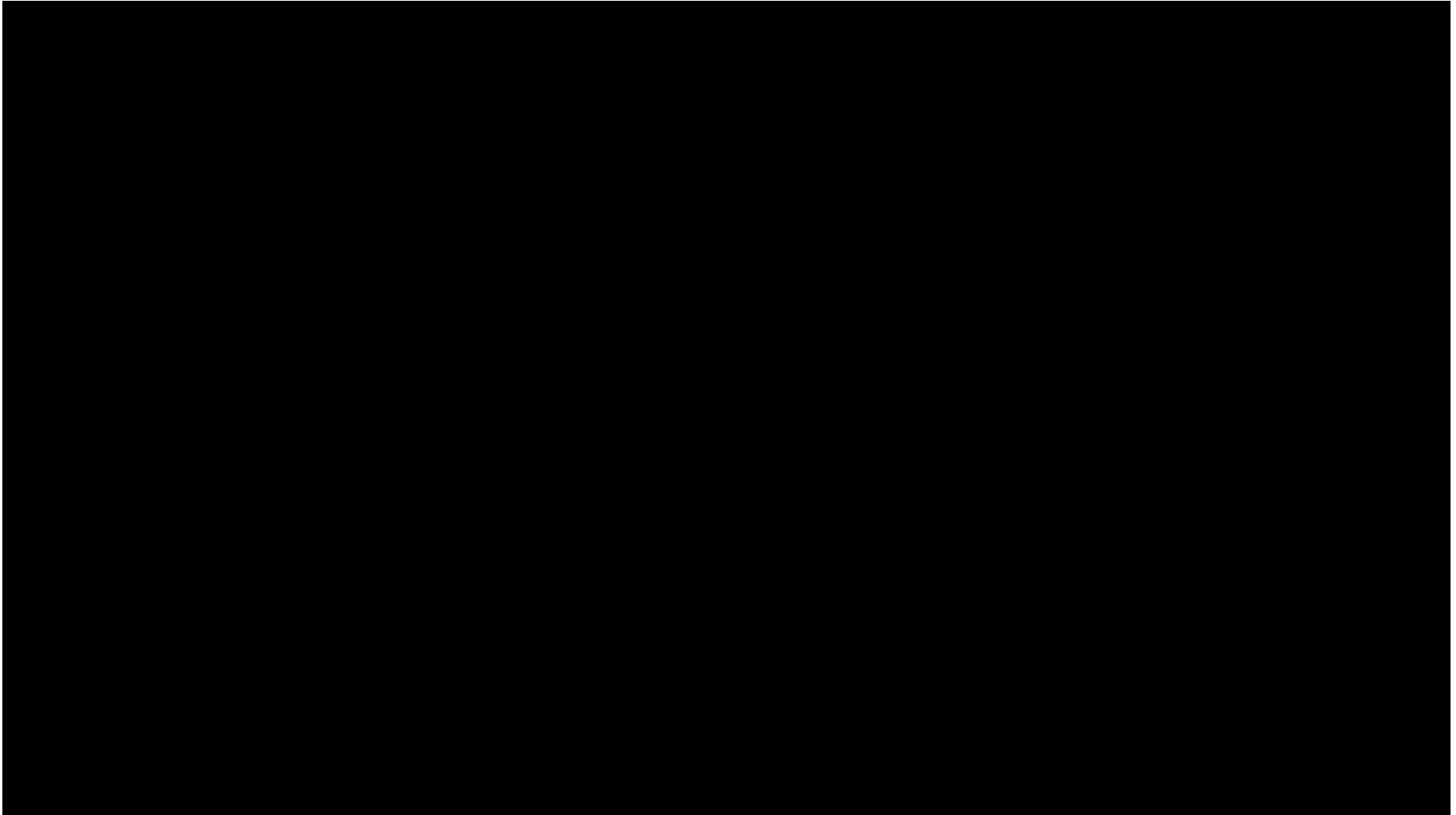
- Riduce frequenza delle recidive nei pazienti con SMRR ~30% rispetto al placebo.

5. Effetti collaterali

- **Comuni:** reazioni nel sito d'iniezione (ereditarietà, dolore, prurito), cefalea e malessere generale.
- **Reazioni post-iniezione:** vampate, dolore al petto, palpitazioni e ansia.

COPAXONE (GLATIRAMER ACETATO)

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 (Aubagio)

Meccanismo d'azione

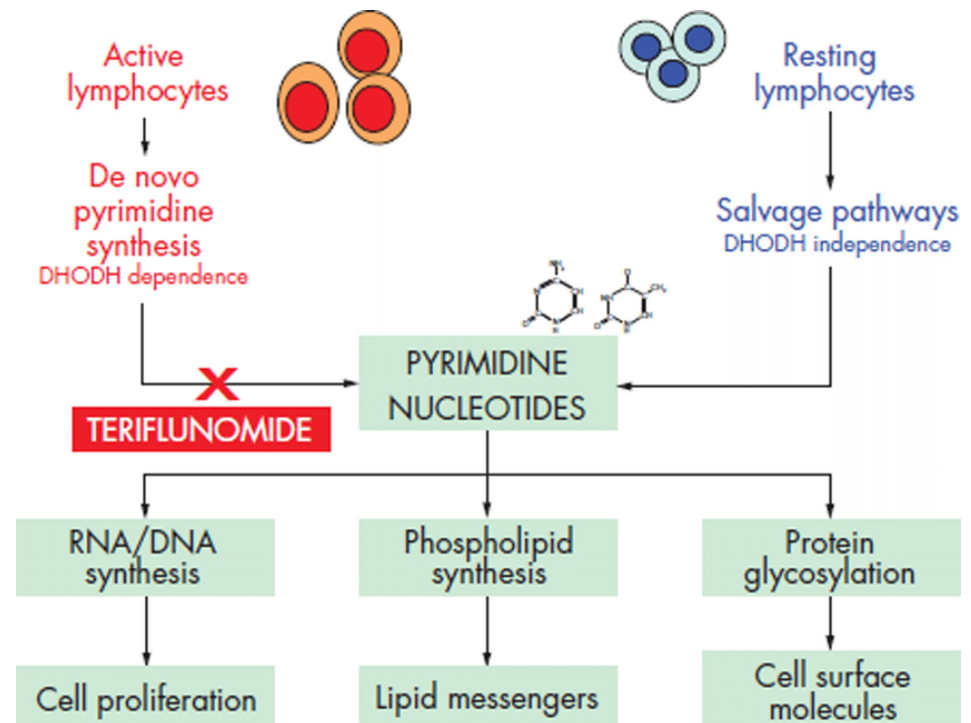
- Agisce principalmente inibendo la **diidrorotato deidrogenasi (DHOD)**, un enzima coinvolto nella sintesi della pirimidina.
- **Riduce la proliferazione dei linfociti T e B.**

Vantaggi

- Somministrazione orale, una volta al giorno.
- 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).
- Rischio di tossicità midollare.
- Non deve essere assunta da donne in gravidanza o che intendono concepire, a causa del rischio di gravi difetti congeniti nel bambino.



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.

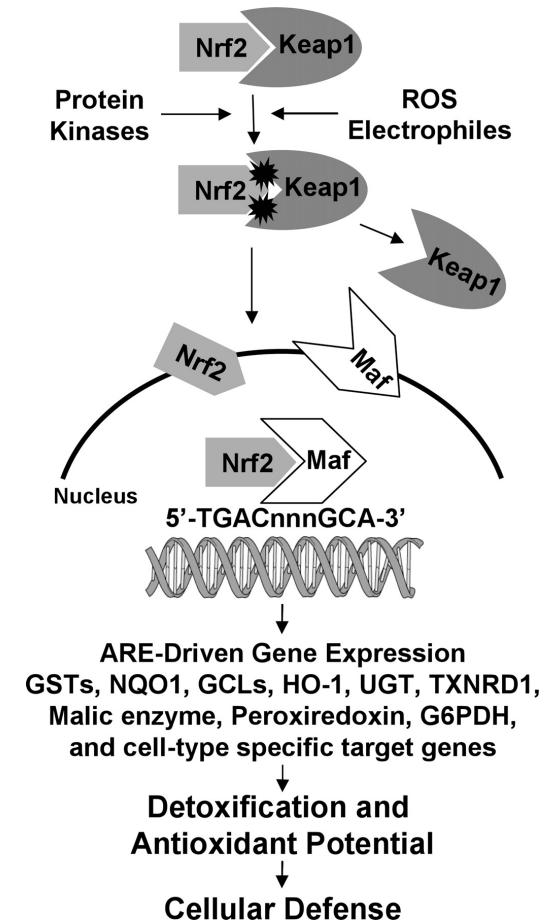
Vantaggi

- 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



doi: 10.1096/fj.04-2591hyp July 2005 The FASEB Journal vol. 19 no. 9 1061-1066

Farmaci di seconda linea

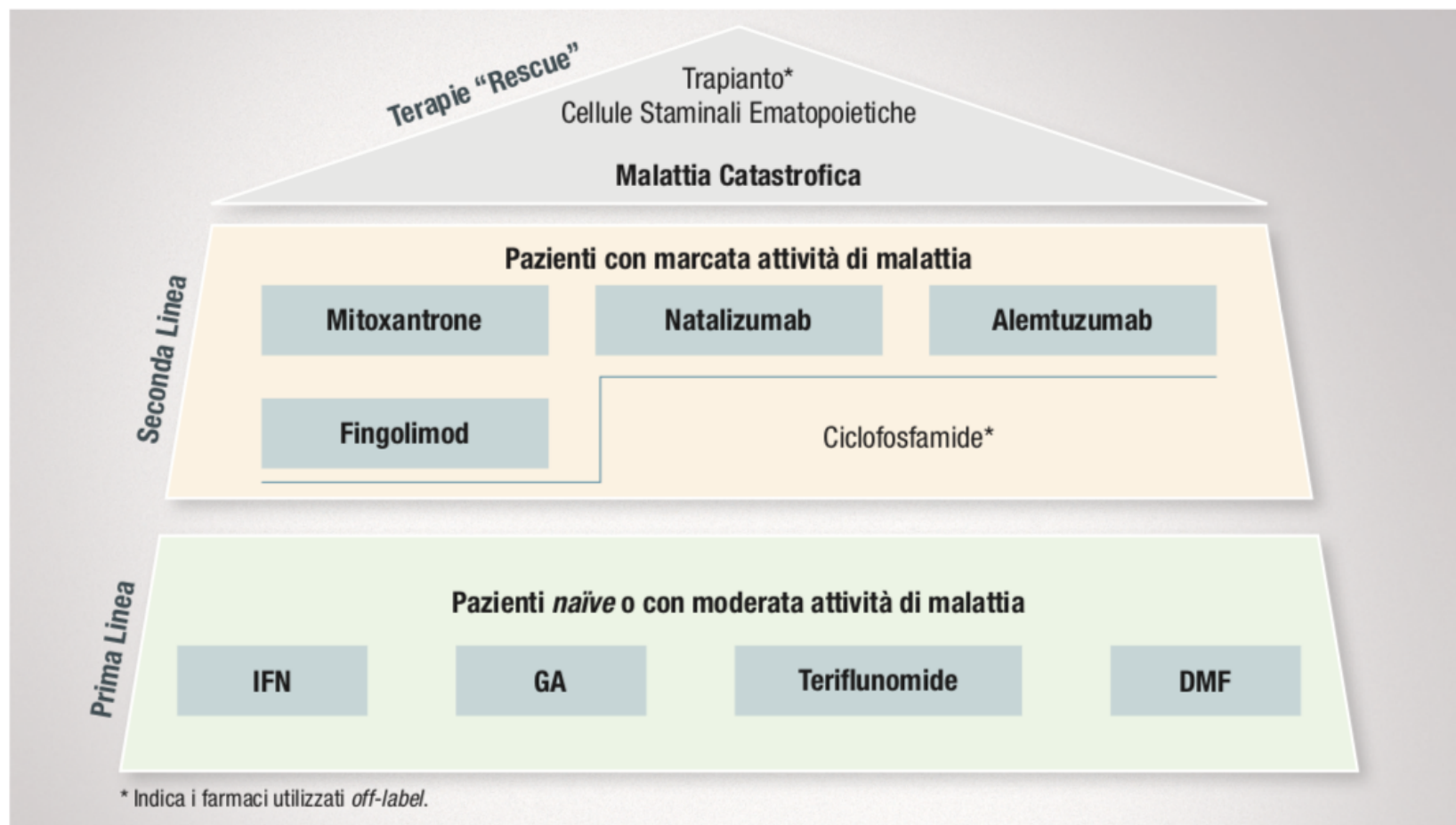


Figura 1. Farmaci di prima e seconda linea usati per il trattamento della sclerosi multipla con decorso recidivante-remittente (SMRR). DMF, dimetilfumarato; GA, glatiramer acetato, IFN, interferone.

Gylenia (Fingolimod - FTY720)

Meccanismo d'azione

- **Lega recettore S1P (Sfingosina-1-fosfato)** presente sulla superficie dei linfociti.
- Intrappola le cellule immunitarie nei linfonodi. Questo riduce drasticamente il loro numero nel sangue.

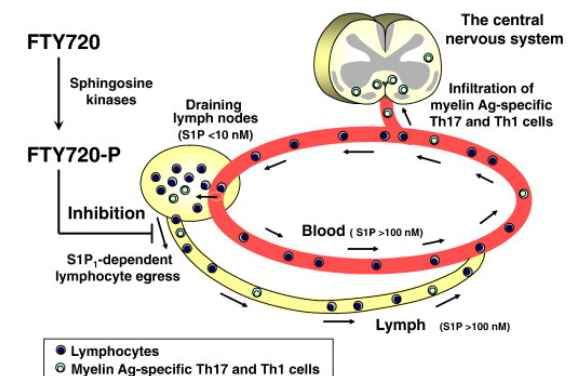
Vantaggi

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

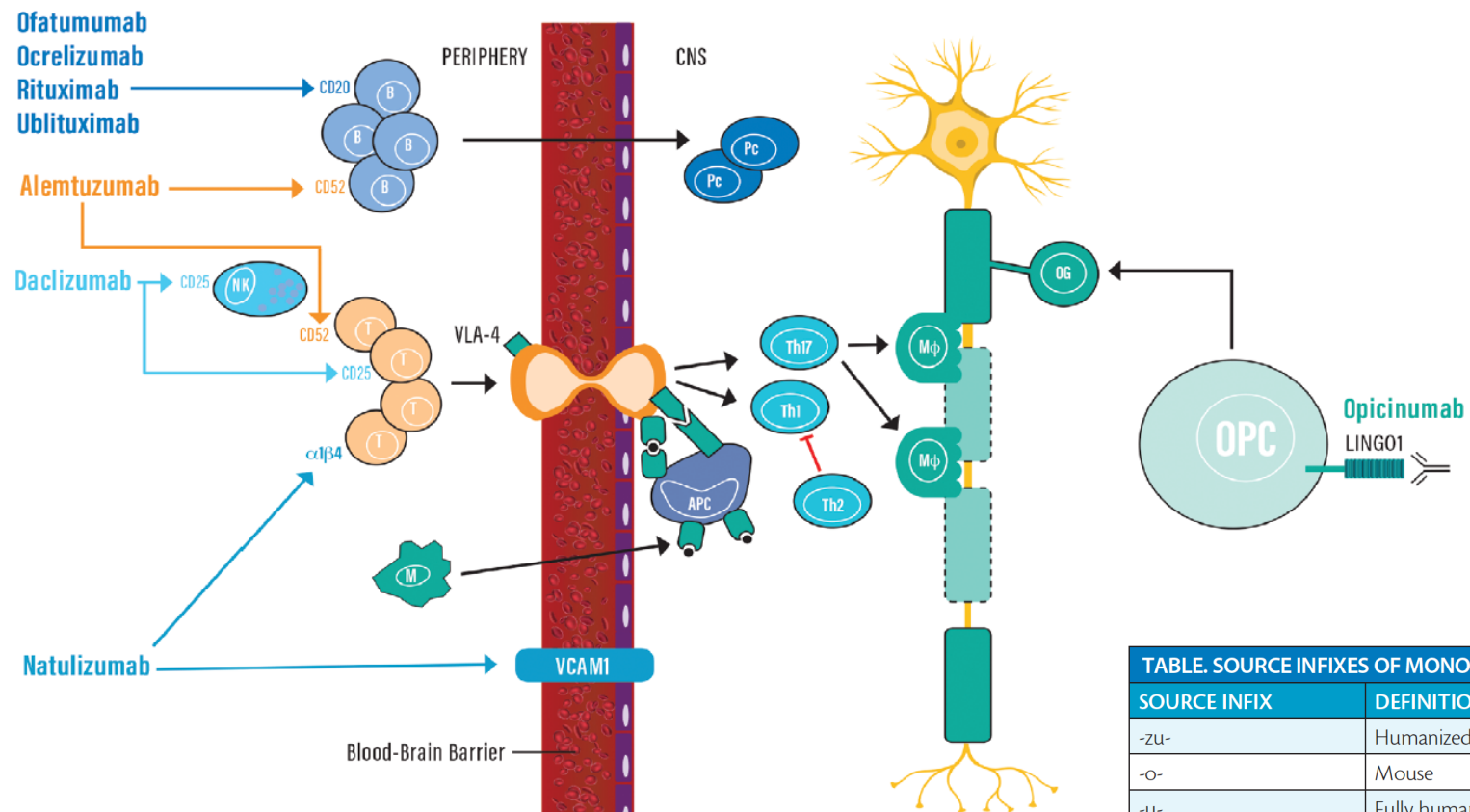
Svantaggi/Rischi

- **Cuore:** può rallentare i battiti cardiaci (bradicardia) o causare problemi di ritmo, specialmente all'inizio.
- **Occhi:** rischio di danno alla vista centrale (maculopatia).
- **Infezioni:** può abbassare troppo i globuli bianchi (linfopenia), aumentando il rischio di infezioni.
- **Gravidanza: rischio significativo** per il feto; non usare in gravidanza o se si cerca una gravidanza (richiede contraccezione efficace)

<https://youtu.be/Etet2RscUi4>



ANTICORPI MONOCLONALI



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.

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

Natalizumab (Tysabri)

Meccanismo d'azione

- anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente alla proteina VLA-4 presente sulla superficie dei linfociti.
- Impedisce ai linfociti di migrare dal sangue al SNC.

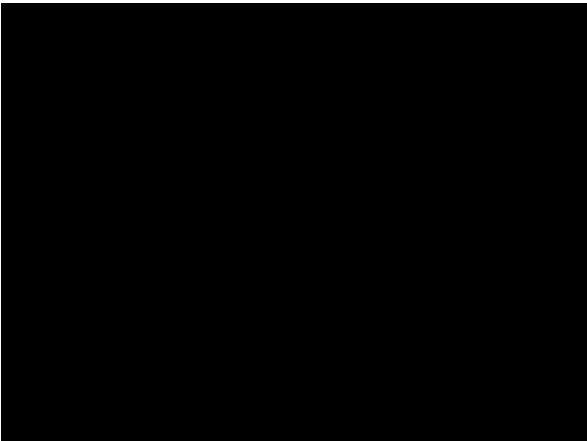
Vantaggi

- 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.
- Somministrazione per infusione endovenosa mensile

Svantaggi/Rischi

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

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



https://youtu.be/8fBD_0if4Zk?si=31rpYWrxLlueMY0



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

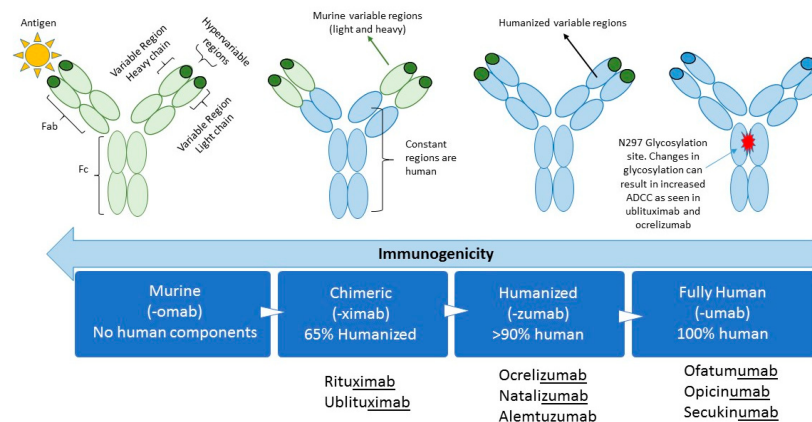
- Agiscono legandosi alla **proteina CD20**, presente sui **linfociti B maturi** ma non sulle plasmacellule (che producono anticorpi) o sui precursori dei linfociti B.
- Anticorpi "marcano" linfociti B per la distruzione da parte del sistema immunitario.

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>

