

TRATAMENTE DE VIITOR ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ (SM)

P. Mihancea, Monica Sabău, Andrada Oros-Iova

Universitatea Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie Oradea, Clinica de Neurologie 2

REZUMAT

După ce se trece pe scurt în revistă aportul și limitele actualilor imunomodulatori folosiți în tratamentul SM, referatul pune în evidență (descrie) noile medicamente aflate în studiu și posibilitatea de a le introduce în tratamentul SM. Se discută imunizarea cu celule T, liganzii și peptidele alterate (APL), anticorpii monoclonali, minocyclina, inhibitorii fosfodiesterazelor (PDE), statinele, imunoglobulinele intravenoase, linomidul, leflunomidul, hormonii sexuali, glucocorticoizii în puls, transplantul de celule stem, plasmofereza, liganzii PPAR, antagoniștii receptorilor glutamat, derivații de canabis, vitamina D etc.

Cuvinte cheie: scleroză multiplă; tratament; viitor

ABSTRACT

After a short review of the approach and limits of actual immunomodulators used in MS treatment, our study evidences the new medications which are now studied, and their possibility of treat MS. It has been described the T cell immunisation, the ligands and the altered peptides (APL), monoclonal antibodies, minocycline, phosphodiesterase inhibitors (PDE), the statines, intravenously immunoglobulines, linomid, leflunamide, sexual hormones, puls therapy with glucocorticoids, stem cell transplant, plasmapheresis, PPAR ligands, glutamic receptor antagonists, cannabis-derived components, D vitamin, and so on.

Key words: multiple sclerosis; treatment; future

Imunoterapiile curente aprobate în S.M. includ interferonul beta (IFNB), glatiramer acetatul (G.A.) și mitoxantrone, un imunosupresiv. Interesul inițial pentru interferonul beta s-a bazat pe proprietățile sale antivirale. Ulterior s-a arătat că acțiunea primară a interferonului beta este ca agent antiinflamator, care inhibă deschiderea barierei hemato-encefalice. Glatiramer acetatul a fost inițial descris ca și un encefalitogen, care induce encefalita alergică experimentală (EAE). În loc să inducă boala, s-a descoperit că inhibă dezvoltarea ei, ceea ce a dus la teste clinice. Mitoxantrone a fost utilizat inițial ca agent antineoplazic. Ulterior au fost descrise efectele imunosupresoare și chiar antivirale ale mitoxantrone.

Un agent imunoterapeutic în S.M. poate fi considerat eficient dacă poate preveni o acutizare și, mult mai important, progresia bolii. În acest scop efectele interferonului beta și glatiramer acetatului sunt modeste. Amândoi reduc procesul de acutizare a bolii cu o treime (1). Interferonul beta s-a dovedit eficient în stoparea progresului S.M. progresiv secundară (2, 3, 4). Nu este nici o dovadă a eficienței IFNB la pacienții cu S.M. primar progresivă. Similar cu IFNB și G.A. are influență pozitivă pe termen scurt asupra evoluției handicapului din S.M. (5).

Mitoxantrone este indicat în formele secundar progresive de M.S., formele recurent-remitente cu evoluție progresivă și rapidă spre agravare și formele progresive cu recăderi, în general fiind vizați pacienții la care terapia cu IFNB sau GA nu a influențat pozitiv

evoluția nefavorabilă. Există și opțiuni ca un tratament „de inducție“ de câteva luni cu mixantrone, urmat de tratament cu IFNB, ar duce la evoluții mai bune față de terapia monodrog cu INFB sau GA (6).

Datorită efectelor adverse ale mitoxantrone există rețineri în a-l folosi în tratamentul S.M. Toate aceste lucruri au dus la cercetări intense pentru a găsi noi medicamente imunoterapice în S.M.

S.M. se dezvoltă la indivizii susceptibili genetic, dar și mediul înconjurător influențează boala. Termenul genetic în S.M. este complex, multe gene contribuie la susceptibilitatea bolii. Cunoștințele actuale indică faptul că S.M. este o boală autoimună mediată de celulele T. Cu toate acestea, alți factori imuni, inclusiv anticorpi, complement, mediatori ai răspunsului imun sunt de asemenea implicați. Datele obținute prin RMN indică faptul că factori, alții decât inflamația, contribuie la leziunile din S.M. și sunt probabil importanți în dezvoltarea bolii cronice. În prezent nu deținem decât cunoștințe fragmentate despre toate caracteristicile S.M., dar două concepte pot contribui la dezvoltarea imunoterapiei:

1. Cunoștințele noastre despre componența imunologică a S.M. sunt substanțial mai avansate decât noțiunile legate de relevanța factorilor intrinseci ai sistemului nervos central, așa încât terapia va face progrese în acest sens.
2. Este mai puțin probabil ca un singur agent terapeutic să fie eficient la toți pacienții și în toate fazele bolii.

Imunoterapia de viitor poate fi subdivizată în trei subgrupe (7). Primele sunt terapiile antigen specific, care țintesc celulele T mielin specifice. A doua clasă de terapii se referă la agenți care s-au dezvoltat în S.M. pe o țintă specifică. A treia clasă sunt imunoterapii cu largă acțiune imunomodulatorie. Ele prezintă interes datorită efectelor lor asupra demielinizării inflamatorii pe nivele multiple.

Imunoterapiile antigen specifice sunt terapiile cel mai puțin agresive și potențial curative. Ele elimină celulele T autoreactive și anticorpii sau restabilesc toleranța imună. Deși imunologii sunt intrigati de această idee, trebuie avut în vedere unele condiții prealabile. Celulele T autoreactive la antigeni din sistemul nervos central există în populația sănătoasă, ca și în populația cu S.M. Totuși celulele T autoreactive la indivizii neafectați sunt nonpatologice, deoarece sistemul imun normal menține autotoleranța. Ca și în alte boli autoimune mediate de celulele T, populația de celule T autoreactive la pacienții cu S.M. este extinsă, fie pentru că ele au fost activate de mediu, ca infecții virale care au cauzat activarea imunității și prin urmare distrugere de țesut nervos, fie pentru că mecanismele de reglare au căzut. Pentru a restabili autotoleranța trebuie să cunoaștem care sunt antigenii relevanți țintă la pacienți, individual. Eliminarea efectorului autoreactiv ar putea fi prevăzută, sau populațiile de celule T ar putea fi reduse la tăcere, prin mecanisme de echilibrare. Este imposibil de acoperit toate strategiile potențiale aici, dar acest lucru poate fi obținut printr-o combinație. O posibilitate este reducerea de energie, când celula T este indusă într-o stare de iresponsabilitate la antigen. Alt mecanism de obținere a toleranței este prin deleție (ștergere). Acest lucru are loc fie prin eliminarea celulei T autoreactive de către alte celule T, fie prin moartea celulară activ indusă, unde expunerea la antigen în stare de activare are ca rezultat apoptoza celulei autoreactive. Un al treilea mecanism este prin inducerea supresiei, care se referă la inducerea terapeutică de celule T cu funcții imunoreglatoare specifice pentru aceleași sau pentru versiuni ușor diferite de autoantigene și care sunt țintite de celulele T patogene.

O metodologie de a induce toleranța vizează generarea de celule T reglatoare, care recunosc și șterg sau suprimă celulele T patogene. Analog cu vaccinarea împotriva agenților infecțioși, acest lucru poate fi teoretic obținut prin imunizarea directă cu celule T patogene. În acest stadiu celulele T specifice pentru una din componentele majore din mielină și autogene candidate în S.M., proteina bazică mielinică, pot fi folosite ca agent de vaccin.

Vaccinarea a fost eficientă în modelele EAE induse cu proteină bazică mielinică. Toleranța poate apărea prin deleția celulelor T specifice MBP (proteină bazică

mielinică), mediată prin lipsă de celule CD8 + celule T anti-idiotipice (8).

Un raport asupra unui studiu de fază II de vaccinare a S.M. recurent-remisivă acutizată și a S.M. progresiv secundară arată că pacienții cu celule T-MBP specifice au demonstrat o epuizare a celulelor T autoreactive MBP specifice, în urma vaccinării (8). Nu s-a raportat scăderea ratei de recidivă anuală în subgrupul de pacienți cu S.M. recurent-remisivă. Studiul nu a arătat o schimbare la nivelul leziunilor vizualizate cu ajutorul RMN gadolinium sau o schimbare în progresie, măsurată cu ajutorul scalei EDSS.

Într-un alt studiu pentru reinducerea toleranței s-a făcut vaccinare cu peptide derivate din receptorii celulari T (TCR) ai celulelor T autoreactive. Peptidele au fost concepute pe baza secvențelor TCR în regiunile: determinante complementare (CDR₂ și CDR₃). Acestea sunt regiuni ale TCR care contractează complexul de molecule antigen leucocite umane (HLA) și peptidele prezente pe suprafața celulei ce prezintă antigen. Aceste regiuni TCR sunt reprezentate fie de grupuri de clone celulare T, care aparțin anumitor regiuni variabile TCR (CDR₂), fie sunt specifice pentru o singură populație de celule T clonotipice (CDR₃).

Deci, ne putem aștepta ca populațiile de celule T reglatoare să fie specifice pentru un grup de celule T, sau unei clone specifice de celule T. Interesul pentru acest studiu provine din rapoartele cu privire la faptul că pacienții cu S.M. pot avea o suprareprezentare de anumite familii TCR. Imunizarea cu TCR (CDR₂) și peptide CDR₃ derivate, în modelele EAE, a arătat ameliorarea bolii. Teste clinice mai recente, la pacienții cu S.M. imunizați cu peptide TCR, au demonstrat epuizarea celulelor T țintă, precum și inducerea de citokină imunomodulară IL-10 (9). Totuși, în cel mai recent studiu de fază II nu s-a evidențiat un rezultat eficace la nivelul leziunilor RMN gadolinium (10).

În ciuda rezultatelor promițătoare în modelul EAE, vaccinarea cu peptide TCR în S.M. rămâne încă neclară. Spre deosebire de modelul EAE, care este indus cu un antigen cunoscut și mediat de o populație de celule T cu un grad limitat de diversitate față de specificitatea antigenă și expresia TCR, natura autoantigenilor în S.M. este înțeleasă parțial. În cazul vaccinării TCR rezultatele de la animalele imunizate în laborator, cu folosirea restricționată TCR, pot fi dificil de comparat cu populația umană, unde se poate observa o gamă mai diversă TCR, chiar și dacă ne focalizăm pe celule T mielin specifice la pacienții cu S.M.

Liganzii de peptide alterate (APL) au fost concepuți să semene cu autopeptidele specifice, dar cu substituție de aminoacizi în punctele de contact TCR definite. În experimentele in vitro și în studiile EAE s-a demonstrat că APL au potențial să modifice

răspunsul celulelor T la peptidele native, fie prin antagonism TCR (blocând răspunsul celulelor T la peptidele native) prin agonism parțial (unde doar câteva funcții ale celulelor T sunt activate), fie prin supresia „bystander“ (11). Ultimul mecanism este cel mai atractiv, deoarece implică faptul că imunizarea cu APL va fi activată ori de câte ori are loc distrugerea de mielină și prezentarea de autoantigeni din sistemul nervos central, având ca rezultat reglarea în jos sau blocarea activării celulelor T patogene. Bazat pe datele din studii pe animale, un APL a fost conceput să semene cu peptidul uman imuno-dominant MBP (83-89). S-au efectuat 2 trialuri folosind același APL. Ambele au fost oprite prematur datorită reacțiilor de hipersensibilitate la unul și exacerbaria bolii la celălalt. Totuși, aceste teste au demonstrat puncte importante.

Studiile imunologice în testul cu doză mai mare de APL au demonstrat o legătură între exacerbaria bolii și extinderea celulelor T (83-89) MBP activate. Aceste studii au furnizat o dovadă puternică asupra faptului că autoimunitatea împotriva componentelor mielinice în S.M. este condusă de celulele T CD4+ mielin specifice cu fenotip Th₁ (12).

În unele trialuri de fază I și fază II s-a demonstrat că doze mai mici de APL au arătat o tendință spre reducerea inflamației, demonstrat RMN, și inducerea de celule T-APL specifice cu fenotip imunomodulator Th₂ (13, 14). Deși aceste date sunt preliminare, ele sugerează că imunizarea cu APL poate produce supresie „bystander“ in vivo la pacienții cu S.M. Este nevoie de studii care să identifice cele mai sigure și mai eficiente doze de APL.

Glatiramer acetatul a fost conceput pentru a semăna cu MBP și poate fi considerat în parte o terapie antigen specifică. Mecanismele sale de acțiune sunt continuu definite și pot include inducerea de celule T glatiramer acetat specifice, care interferează cu MBP și acționează prin supresie „bystander“ (15, 16). Alte mecanisme sunt: interferența glatiramer acetat cu legătura peptidică și astfel prezentarea inhibiției antigenului prin deblocarea legăturii restrictive HLA de MBP și alți antigeni legați de mielină; secreția de factori neurologici derivați din creier (17). Glatiramer acetatul este un copolimer de acid glutamic, alanină, lizină și tirozină într-o proporție predefinită și într-o ordine aleatorie, conceput în urmă cu 30 de ani. Există interes în generarea de noi copolimeri sau peptide cu eficiență crescută. Un raport a arătat că patru copolimeri aminoacizi bazați pe MBP (85-99), dar diferiți de glatiramer acetat au afinități mai mari pentru HLA-DR₂. Copolimerii au o eficiență mai mare în ameliorarea EAE (18). În prezent se investighează noi copolimeri sau peptide.

Daclizumab este un anticorp specific monoclonal murinic umanizat pentru subunitatea alfa a receptorului IL-2. Receptorul IL-2 este factorul major de creștere exprimat de limfocite T activate CD4+. Medicamentul a demonstrat eficacitate și este aprobat pentru folosirea în transplant renal, pentru prevenirea rejecției alogrefei Th₁. Este în desfășurare un trial de fază II cu daclizumab la pacienții cu S.M., cu efect asupra leziunilor RMN gadolinium. Daclizumab a fost administrat pacienților care nu au răspuns la tratamentul cu interferon beta, ca terapie suplimentară, în timp ce ei continuă tratamentul cu interferon beta. Tratamentul este foarte bine tolerat și a dus la o reducere semnificativă a leziunilor RMN cu creștere de gadolinium în cursul fazei de tratament. Există o creștere gradată a leziunilor în timpul fazei post tratament și o descreștere semnificativă la acei pacienți care au reintrat în tratament cu daclizumab ca monoterapie. Investigațiile curente vizează mecanismul de acțiune al acestui medicament în S.M. și deja sunt intenții de a produce un preparat pe nume Zenapax (7).

Natalizumab este un alt anticorp monoclonal anti 4 beta integrină, care acționează la nivelul barierei hemato-cerebrale. Leziunile din S.M. sunt caracterizate de celule T autoreactive și alte celule imune, ca celule B și monocite, ce intră în sistemul nervos central. Mecanismul transmigrării barierei hemato-cerebrale a fost examinat în detaliu pe modele animale. S-a stabilit că celulele T autoreactive care intră în creier trebuie activate și exprimă un set de molecule de adeziune care le permit să interacționeze cu celulele endoteliale din bariera hemato-cerebrală (19).

Natalizumab (pregătit și într-un preparat numit Tysabry și altul Antegren) este un agent care a fost conceput să acționeze în acest stadiu de dezvoltare a leziunilor din S.M. (stadiul de adeziune). Natalizumab este un anticorp monoclonal umanizat care leagă și inhibă activarea adeziunii elulare, mediate de alfa 4 integrin. Urmărind migrarea celulei T prin bariera hemato-cerebrală s-a constatat, în EAE, o inhibare a acestei migrări după natalizumab. Astfel, natalizumab a fost folosit într-un trial de fază II placebo controlat, la pacienții cu S.M. (20). Studiul s-a desfășurat pe o perioadă scurtă (8 săptămâni de tratament), în care s-au administrat două doze de natalizumab. În privința rezultatului primar se poate spune că s-au redus leziunile RMN în creștere (mărire), în primele 12 săptămâni de după tratament, dar nu și în următoarele 12 săptămâni. Rezultatele au sugerat un salt în activitatea bolii, ca urmare a înlăturării blocadei de alfa 4 integrin.

Rezultatele încurajatoare ale acestui trial au condus la un altul de fază II multicentric randomizat placebo dublu orb controlat pe o perioadă mai lungă de

tratament (21). Pacienții cu S.M. recurent-remisivă sau S.M. secundar progresivă au primit fie placebo, fie una sau două doze de natalizumab, pe o perioadă de tratament de 6 luni. Leziunile RMN cu creștere de gadolinium din creier au servit ca primă măsurătoare a rezultatului și au fost semnificativ reduse cu aproximativ 90%. Rezultatul secundar de acutizare, pe perioada tratamentului, s-a îmbunătățit în comparație cu placebo. Unii autori afirmă că rezultatele au fost superioare chiar interferonilor beta (6). Se află în faza de terminare două studii de fază III (AFFIRM și SENTINEL) pentru demonstrarea efectului acestui medicament. Studiul AFFIRM a administrat 300 mgr natalizumab o dată la 4 săptămâni la 600 pacienți cu S.M., iar studiul SENTINEL a urmărit la 1200 pacienți cu S.M. efectul natalizumab asociat cu Avonex. S-au apreciat leziunile RMN cu și fără contrast, progresia handicapurilor, rata pusecelor și starea de bine a pacienților. Administrarea preparatului se face intravenos o dată pe lună, singur sau în combinație cu Avonex, în formele de S.M. recurent-remisivă, iar beneficiile constau în scăderea numărului de pusee și a numărului de noi leziuni RMN captate de gadolinium. Tratamentul este singur și bine tolerat. Cele mai comune efecte secundare au fost dureri de cap, artralgiile și stări de vomă. Apariția de infecții a fost similară la cei care au luat Antegren și la cei cu placebo (22).

Tot din clasa anticorpilor monoclonali fac parte alemtuzumab – Campath (anticorp monoclonal anti-limfocite T) și rituxumab – Ritoxan (anticorp monoclonal antilimfocite B), care află în studii clinice și RMN. Alemtuzumab – Campath 1H și Ritoxumabul – Ritoxan epuizează limfocitele T și B, monocitele și macrofagele. În studiul cu Campath 1H s-a raportat o scădere semnificativă a leziunilor RMN cu creștere de gadolinium pe parcursul celor 18 luni, care au urmat tratamentului (23). Studiul a mai reflectat că 1/3 dintre pacienții ce au primit tratament cu alemtuzumab au dezvoltat tiroidită autoimună Graves.

Un alt agent care acționează la nivelul barierei hemato-cerebrale este Minocyclina. Minocyclina este un derivat semisintetic al tetraciclinei, fiind bine tolerat în administrare orală. Are numeroase efecte imune care ameliorează S.M. Matrix metaloproteinazele (MMP_s) se produc ca urmare a inflamației și contribuie la degradarea membranei bazale. Acest pas este necesar în dezvoltarea S.M. pentru transmiterea limfocitelor T activate prin bariera hemato-cerebrală. Minocyclina inhibă MMP_s oprind astfel transmigrarea limfocitelor T. De asemenea, minocyclina inhibă activarea de sinteză a oxidului nitric, a factorului de necroză tumorală, inhibă proliferarea microglială indusă de glutamat și are efect asupra celulelor T₁ helper și T₂ helper, care

sunt deviate imun (24). Tratamentul cu minocyclină scade severitatea clinică și patologică a EAE prin inhibiția inflamației sistemului nervos central, demielinizării și activității microgliale (25).

Fosfodiesterazele (PDE) sunt o familie de enzime care degradează adenzina intracelulară 3', 5' ciclic monofosfat (CAMP) sau guanozina 3', 5' ciclic monofosfat (26). Există 11 familii de PDE, din care 3 și 4 sunt predominant exprimate în celulele imune și de asemenea în creier. Inhibitorii de PDE 4 au proprietăți imunomodulatorii complexe, incluzând inhibiția proliferării celulei T antigen, reglând în jos citokinele Th₁ și sporind producția de citokine Th₂. Aceste efecte imunomodulatorii au fost demonstrate la oameni și au arătat predilecția pentru o trecere de la Th₁ la Th₂. În modelele EAE inhibitorii PDE 4 au ameliorat boala. Sunt în desfășurare studii asupra inhibitorilor PDE 4, Rolipram și Mesopram în S.M.

Solbutamolul suprimă EAE. Studiile inițiale asupra pacienților cu S.M. sugerează că solbutamolul poate induce o trecere spre un model Th₂ de citokină în celulele periferice sangvine mononucleare (27). Se cercetează efectele sale imunologice în S.M.

În imunoterapie prezintă interes inhibitorii de 3 hidroxi-3 metilglutaxil coenzimă A reductaza (HMG-CoA), adică statinele, în studii ce arătau că pacienții care au primit o statină în timpul transplantului cardiac, au avut o descreștere a ratei de rejecție, care nu se atribuia schimbărilor în nivelul de colesterol. S-a demonstrat apoi că statinele influențează favorabil EAE la șobolani, prin mai multe mecanisme diferite. Atorvastatina a ameliorat S.M. și a indus o trecere a celulelor T autoreactive de la Th₁ citokine la Th₂ citokine (28). În plus, atorvastatina are efecte asupra celulelor antigene, cu inhibarea moleculelor costimulatorii. Statinele au și efect benefic în S.M. prin inhibarea producerii de mediatori neurotoxici, ca factorul de necroză tisulară și a sintezei de oxid nitric, precum și efecte la nivelul barierei hemato-cerebrale (29, 30, 31).

În modelul virus Theiler al demielinizării inflamatoare s-a arătat că unele imunoglobuline intravenoase promovează remielinizarea, ar îmbunătăți deficitul motor și nevrita optică (32, 33). O ipoteză este că imunoglobulinele i.v. pot avea efecte opuse, în funcție de stadiul inflamației-remisie sau activare.

Linomidul este un compus care a fost la început conceput prin screening pentru compuși antiinflamatorii nonsteroidieni legați chimic. S-a aflat că agentul avea proprietăți multiple imunomodulatoare pentru ameliorarea EAE. Agentul a intrat într-un trial de fază III ca terapie imunomodulatorie generală. Acest trial a fost rapid oprit datorită toxicității cardiopulmonare, pancreatice și efecte secundare ca: artral-

gia, mialgia și edem periferic. Totuși, se afirmă că linomidul este un imunomodulator ce prezintă un grad de eficacitate în S.M. progresivă, dar induce un grad crescut de infarct miocardic. Laquinimodul a fost obținut prin modificarea linomidului și se crede că ar fi mai puțin toxic ca acesta (22, 34).

La fel ca și metotrexatul, leflunomidul este un inhibitor de sinteză de pirimidină, care are proprietăți imunosupresoare și antiproliferative în bolile autoimune. Trialurile de fază III au arătat, deocamdată, eficacitate în artrita reumatoidă.

Hormonii legați de sarcină au generat interes ca terapie potențială în S.M. Există o reducere semnificativă a ratei acutizării în timpul sarcinii, mai ales în al III-lea trimestru. Un studiu multicentric a evidențiat o scădere cu 70% a puseelor S.M., în ultimul trimestru de sarcină. Examinările RMN evidențiază reducerea leziunilor gadolinium pozitive cu 70%. După naștere crește frecvența puseelor cu 85%. Estriolul este un estrogen produs de componenta fetală a placentei. Administrarea de estriol în modelele EAE a demonstrat ameliorarea bolii (35). Estriolul poate avea multiple efecte ce conduc la imunomodulare. S-a efectuat un trial de folosire a estriolului la femei neînsărcinate cu S.M. recurent-remisivă și S.M. progresiv-secundară (36). La pacienții cu S.M. recurent-remisivă, dar nu la cei cu S.M. progresiv-secundară s-a observat o scădere apreciabilă a leziunilor RMN gadolinium. Numărul și volumul leziunilor au crescut în faza post tratament, dar au scăzut, iar în faza de netratament. De asemenea, la pacienții tratați cu estriol a scăzut interferonul gama, în celulele periferice sangvine mononucleare. Doza eficientă de estriol ar putea fi de 8 mg zilnic per os.

Încurajați de unele succese în terapia hormonală a S.M., tot mai mulți cercetători studiază efectele tuturor hormonilor sexuali asupra S.M. Rezultatele obținute s-ar putea sintetiza astfel: estrogenii au rol în proliferarea specifică antigenică a celulelor T, alterează maturarea și diferențierea macrofagelor, atenuează răspunsurile de tip hipersensibilitate a celulelor Th₁, scad factorul de necroză tumorală și scad proliferarea celulelor killer în măduva osoasă; progesteronul cauzează degranularea mastocitelor, favorizează acțiunea citokinelor Th₂, inhibă la popolizaharidele care induc formarea oxidului de azot (NO) în microglie și scade factorul de necroză tumorală; testosteronul scade precursorii limfocitelor B, crește răspunsul la corticosteroizi și modifică răspunsul imun la antigenele mielinice. Se văd deci, efectele bune ale terapiei hormonale, dar trebuie știut că aceste efecte sunt însoțite de creșterea riscului cancerului ovarian, de sân și prostată.

Trebuie amintit aici și influența terapiei cu glucocorticoizi în puls, ca tratament cronic, indiferent de

frecvența recăderilor. Această terapie regulată reprezintă o metodă aflată în curs de evaluare și sunt indicii că ar putea fi o terapie utilă în tratamentul pe termen lung al S.M. În forma de S.M. progresiv-secundară, metilprednisolonul administrat intravenos lunar ar ameliora modest progresia invalidității (22).

O abordare mai drastică a imunoterapiei în S.M. este transplantul de celule de măduvă hematopoică, care a generat un mare interes ca terapie potențială în S.M. Tratamentul poate fi împărțit în două stadii. În primul există protocoale variabile pentru mobilizarea de celule ale măduvei hematopoice, ca factor stimulator ale seriei granulocitare. Acesta este urmat de tratamentul imunoablativ, care tinde să elimine un răspuns imun patologic. Protocolul pentru imunoablație este variabil, dar scopul general este epuizarea măduvei osoase și a celulelor sangvine mononucleare periferice. Al doilea stadiu salvează pacientul, furnizându-i celule hematopoetice precursore, care vor reconstitui sistemul imun și care trebuie să fie tolerante la autoantigenii țintă. Datorită mortalității relativ ridicate și morbidității de la donatori cu țesut potrivit sau transplantelor alogene, testele folosesc de obicei celule autologe, care sunt colectate în timpul mobilizării. Ideea este de a elimina toate celulele T autoreactive și de a reface sistemul imunitar. Presupunerea este că celulele stem autologe nu vor reconstitui un sistem imun întrerupt și autoreactiv, cum a fost cazul înainte de transplant.

Rezultatele recente sunt promițătoare și sugerează că inflamația este abrogată prin acest procedeu, așa cum s-a demonstrat prin reducerea apreciabilă a noilor leziuni cu creștere de gadolinium după transplant. Totuși, se pare că faza progresivă a bolii la pacienții mai avansați e mai puțin influențată sau chiar deloc, de această procedură.

Cel puțin trei grupuri diferite de cercetători studiază ca și tratament în S.M. gravă, transplantul de măduvă osoasă. Ei prelucrează celule stem autologe de la pacienții cu S.M. și tratează apoi bolnavul prin chimioterapie și iradiere totală limfoidă, pentru a abla sistemul imunitar bolnav. După aceasta, celulele stem sunt injectate bolnavului, pentru a reconstitui un sistem imunitar sănătos.

Mycofenolatul poate fi folosit numai în studiu, la pacienții supuși transplantului medular (22).

Pentru tratamentul episoadelor acute severe de demielinizare la pacienții fără invalidare anterioară poate fi folosită plasmafereza. Uneori poate fi folosită cu succes, în cazuri individuale, la pacienții aflați sub o terapie cu un imunomodulator, care fac un nou puseu și nu răspund la corticoterapie (22).

În nevrta optică retrobulbară se practică în studii transplantul de oligodendrocite activate. Nu sunt încă date sigure despre eficacitatea acestui tratament.

Microchimerismul sau schimbarea unor celule matre și fetale este un tratament care se discută la timpul viitor. De asemenea, tot la viitor se discută despre terapiile genetice. Este vorba de transferul unor gene care codifică proteinele antiinflamatorii sau transferul unor gene care împiedică recunoașterea ca antigene a PMB și MOG.

Liganzii receptorilor activatori de proliferare a peroxizomei (PPARLiganzi) sunt receptori nucleari de hormoni, care reglează diferențele dintre adipocite și transcrierea de gene. Realizează o deviere imună și limfocitele T activate produc mai mulți factori antiinflamatori decât proinflamatori. Liganzi PPAR orali se administrează și pentru tratamentul diabetului. Au acțiuni multiple: efecte împotriva inflamației microgliale, inhibă celulele T și sporesc expresia genelor mielinice (37). Pioglitazona ca și ligand previne sau reduce agravarea EAE.

Antagoniștii receptorilor glutamat se folosesc în tratamentul S.M. Excitotoxicitatea glutamatului este un mecanism de distrugere în S.M. S-a raportat că riluzolul scade atrofierea măduvei cervicale cu leziunile hipodense T₁ la pacienții cu S.M. primar-progresivă (38). Derivații de cannabis sativa (marijuana) prin acțiuni la nivelul receptorilor centrali determină scăderea hipertoniției, ameliorarea durerilor, tulburărilor de echilibru, tremorului și au efect favorabil asupra funcțiilor cognitive și afective.

Sunt în discuții și experimente, multiple strategii de reparare a sistemului nervos central. Aceste strategii constau în administrarea de factori de creștere neuronală, care împiedică degenerarea axonală, stimulează regenerarea tecii de mielină, împiedică distrugerea oligodendrocitelor. Acești factori neurotrofici se administrează pentru a sprijini remielinizarea, pentru a proba și restaura neuronii și oligodendrocitele și pentru a proteja și regenera axonii. Atât factorul ciliar cât și factorul leucemic inhibitor pot diminua EAE. Ca și

stimulatori ai imunității pot fi administrați antioxidanți ca vitamine din grupul B, vitamina E, vitamina C, coenzima Q10 și vitamina D.

Inexistența S.M. la ecuator se poate explica prin faptul că iradierea solară este permanentă și intensă, ceea ce duce la o mare cantitate de vitamina D în organism, care protejează populația față de S.M. Prevalența mică a S.M. în Groenlanda se explică prin consumul mare de pește bogat în vitamina D.

Femeile care ingeră zilnic 400 u.i. vitamina D (sau mai mult) au risc cu 40% mai scăzut să dezvolte S.M. decât cele care nu au acest supliment. Vitamina D este eficientă numai dacă se administrează pe lângă în alimente și în suplimente medicamentoase.

Deficiența de vitamina D₃ crește susceptibilitatea la EAE. Aceasta este complet prevenită prin administrarea de 1,25-dihydroxyvitamin D₃. De asemenea, după apariția primelor semne, administrarea de vitamina D₃ determină încetinirea și dispariția semnelor clinice (39).

Administrarea zilnică timp de 2 ani a calciului în doză de 16 mg/kg/zi, magneziului 10 mg/kg/zi și a vitaminei D, 125 micrograme/zi, scade numărul de pusee în S.M.

Mecanismele posibile sunt: inhibarea limfocitelor T helper, a producerii de citokine inflamatorii, creșterea citokinelor antiinflamatorii, acțiunea antiproliferativă în limfocite și reducerea de IL-2m RNA în mononuclearele din sângele periferic (40).

În încheiere mai amintim unele tratamente în studii cum ar fi: albuterolul (solbutamol), anticorpi monoclonali anti-CTLA4, antagonist de receptor al IL-1 recombinat (anakinra), anticorpi monoclonali neutralizanți anti-IL12, anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab), imunizarea cu celule T cu receptor V, transplant de celule Schwann, azithromycin și rifampin, valacyclovir și riluzole (7). Rezultatele acestor studii sunt în curs de apariție.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British** – Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*, 1995; 45: 1277-1285.
2. **European Study Group** on 1NFB-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of 1NFB-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 1998; 352: 1491-1497.
3. **Goodkin DE** – North American Study Group – Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Clinical and MRI results of a 3-year randomized control trial. *Neurology*, 2000; 54:2352.
4. **SPECTRINS Study Group** – Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*, 2001; 56: 1496-1504.
5. **Johnson KP et al** – Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability Copolymer 1. Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 1998; 50: 701-708.
6. **Tuță S** – Multipla Scleroză. *Ghid terapeutic*, 2002.
7. **Blevis G, Martin R** – Future immunotherapy in multiple sclerosis. *Semin. Neurol*, 2003; 23(2): 147-158.
8. **Zhang JZ et al** – T cell vaccination in multiple sclerosis: results of preliminary study. *J Neurol*, 2000; 249: 212-218.
9. **Morgan EE et al** – Vaccination with a CDR₂ BV6S2 peptide in adjuvant induces peptide-specific T-cell responses in patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Res*, 2001; 64: 298-301.
10. **Killestein J et al** – Antibody-mediated suppression of v beta 5.2/5.3 (+) T cell multiple sclerosis: results from an MRI-monitored phase II clinical trial. *Ann Neurol*, 2002; 51: 467-470.
11. **Young DA et al** – IL-4, IL-10, IL-13 and TGF-beta from altered peptide ligand-specific TH₂ cell clone down – regulate adoptive

- transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2000; 164: 3563-3572.
12. **Bielekova B et al** – Encephalogenic potential of the myelin basic protein peptide (aminoacids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. *Nat Med*, 2000; 6: 1167-1175.
 13. **Kappos L et al** – Induction of a non-encephalitogenic type 2 T helper-cell autoimmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, randomized phase II trial. The Altered Peptide Ligand in Relapsing MS Study Group. *Nat Med*, 2000; 6: 1176-1182.
 14. **Crowe PD et al** – NBI-5788, an altered MBP 83-99 peptide, induces a T-helper 2-like immune response in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2000; 48: 758-765.
 15. **Chen M et al** – Glatiramer acetate induces a T_H2-based response and crossreactivity with myelin basic protein in patients with M.S. *Mult Scler*, 2001; 7: 209-219.
 16. **Neuhaus O et al** – Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2001; 56: 702-708.
 17. **Ziemssen T et al** – Glatiramer acetate-specific T-help and 2-type cell lines produce BDNF – implications for multiple sclerosis therapy: brain-derived neurotrophic factor. *Brain*, 2002; 125: 2381-2391.
 18. **Fridkis-Hareli M et al** – Novel syntheti amino acid copolymers that inhibit autoantigen-specific T cell responses and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*, 2002; 109: 1635-1643.
 19. **Von Andrian UH, Engelhardt B** – Alpha 4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *NJ Med*, 2003; 348: 68-72.
 20. **Tubridy N et al** – The effect of anti-alpha 4 integrin antibody on brain lesions activity in M.S. The UK Antegren Study Group. *Neurology*, 1999; 53: 466-472.
 21. **Miller DH et al** – A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003; 348: 15-23.
 22. **Băjenaru O, Popescu CD, Țiu C, Marinescu D, Iana Gh** – Ghid de diagnostic și tratament pentru scleroza multiplă. *Revista Română de Neurologie*, 2004; 3-4:196-206.
 23. **Paolillo A et al** – Quantitative MRI in patients with secondary progressive treated with monoclonal antibody. Campath 1H *Neurology*, 1999; 53: 751-757.
 24. **Brundula V et al** – Targeting leukocyte MMP₉ and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. *Brain*, 2002; 108: 671-680.
 25. **Popovic N et al** – Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline. *Ann Neurol*, 2002; 52: 421-428.
 26. **Essayan DM** – Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: 671-680.
 27. **Makhlouf K et al** – Potential of beta 2-adrenoceptor agonists as add-on therapy for multiple sclerosis: focus on salbutamol (albuterol) *CNS Drugs*, 2002; 16: 1-8.
 28. **Youssef S et al** – The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promote TH2bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*, 2002; 420: 72-78.
 29. **Wong B et al** – Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation. *J Leukoc*, 2001; 69: 959-962.
 30. **Weitz-Schmidt G et al** – Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*, 2001; 7: 687-692.
 31. **Romano M et al** – Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest*, 2000; 80: 1095-1100.
 32. **Noseworthy JH et al** – IV immunoglobulin does not reverse establish weakness in MS. *Neurology*, 2000; 55:1135-1143
 33. **Noseworthy JH et al** – A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology*, 2001; 56: 1514-1522.
 34. **Noseworthy JH et al** – Linomide in relapsing and secondary progressive MS – Part I: trial design and clinical results. North American Linomide Investigators. *Neurology*, 2000; 54: 1726-1733.
 35. **Bebo BF Jr et al** – Low-dose estrogens therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse Study. *J Immunol*, 2001; 166: 2080-2089.
 36. **Sicote NL et al** – Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol*, 2002; 52: 421-428.
 37. **Feinstein DL et al** – Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol*, 2002; 51: 694-702.
 38. **Kalkers NF et al** – Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol*, 2002; 59: 1572-1576.
 39. **Munger KL et al** – Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004; 62: 60-65.
 40. **Achiron AY et al** – Alfacalcidol treatment in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2003; 26(2): 53-58.