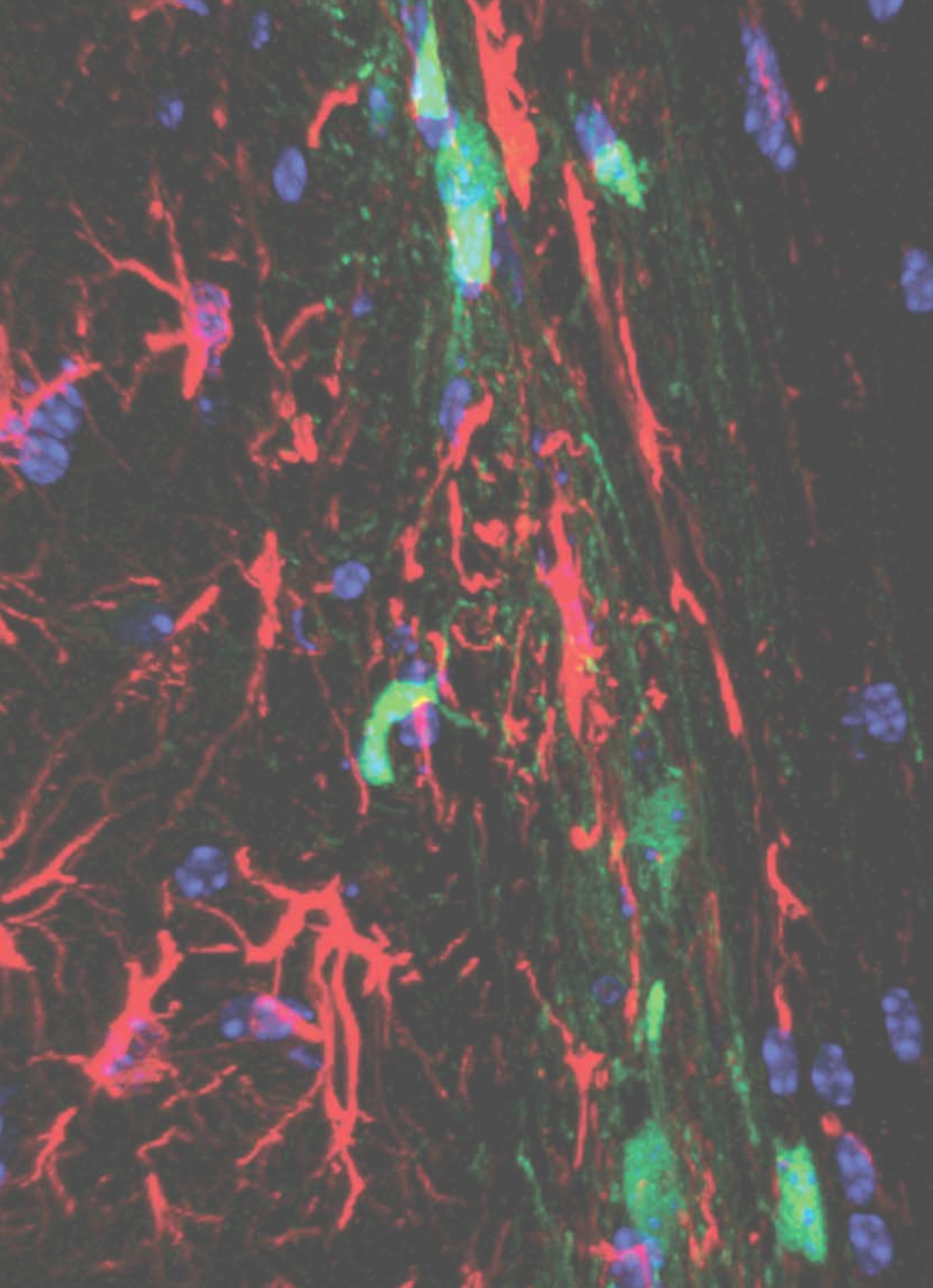


# Νευροανοσολογία

Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2021  
January - February - March 2021

Τόμος 2 - Τεύχος 1  
Vol. 2 - Issue 1

- ▶ **ΤΑ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**
- ▶ **ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**
- ▶ **ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΚΝΣ**
- ▶ **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**







# Νευροανοσολογία

Τόμος 2, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2021

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής  
Ακαδημίας Νευροανοσολογίας  
Πολυτεχνείου 23  
Τ.Κ. 546 25  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΕΛΛΑΔΑ  
Τηλ.: +30 2313 050 426  
www.helani.gr journal@helani.gr

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος  
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ  
Γ. Γραμματέας -  
Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης  
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης  
Δ. Καραγωγέως  
Γ. Κόλλιας  
Π. Παπαθανασόπουλος  
Σ. Περίδου  
Π. Σιδεράς  
Κ. Σταματόπουλος  
Γ. Χατζηγεωργίου

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 2<sup>ου</sup> ΤΟΜΟΥ - 1<sup>ου</sup> ΤΕΥΧΟΥΣ

Ι. Νικολαΐδης

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής  
Μ. Μποζίκη  
Ι. Νικολαΐδης  
Δ. Κίτσος  
Μ. Σαββάκη  
Β. Μαστοροδήμιος

## ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσης

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ  
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ  
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23,  
Θεσσαλονίκη  
Τ.Κ. 546 25

## ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.  
Ανδραβίδας 7  
Χαμόμυλο Αχαρνών  
Τ.Κ. 136 71  
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1  
Fax: 210.34.25.967  
www.lyhnia.com

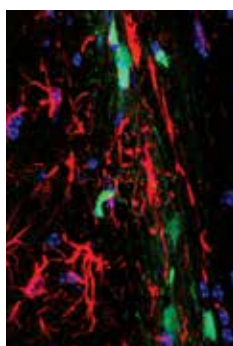
## ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

## Περιεχόμενα

### ΑΡΘΡΑ

- ▶ ΤΑ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ  
*Μπατζιλή Δήμητρα, Χρίστου Νάσια, Τσίγαλου Χριστίνα, Σπηλιώτου Μάρθα, Ηλιόπουλος Ιωάννης, Γρηγοριάδης Νικόλαος, Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα* 8
- ▶ ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ  
*Νασιός Κωνσταντίνος, Τερζούδη Αικατερίνη, Ζεκερίδου Anastasia, Μαυράκη Ελένη, Γρηγοριάδης Νικόλαος, Ηλιόπουλος Ιωάννης* 19
- ▶ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΚΝΣ  
*Ταλουμτζής Χαρίλαος, Κεσίδου Ευαγγελία, Μποζίκη Μαρίνα-Κλεοπάτρα, Μπακιρτζής Χρήστος, Νικολαΐδης Ιωάννης, Γρηγοριάδου Ελένη, Τζητηρίδου-Χατζοπούλου Μαρία, Σπάνδου Ευαγγελία, Συμεωνίδου Κωνσταντίνα, Γρηγοριάδης Νικόλαος* 30
- ▶ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ  
*Νουβάκης Δημήτριος, Νικολαΐδης Ιωάννης, Μπακιρτζής Χρήστος, Γρηγοριάδης Νικόλαος* 36

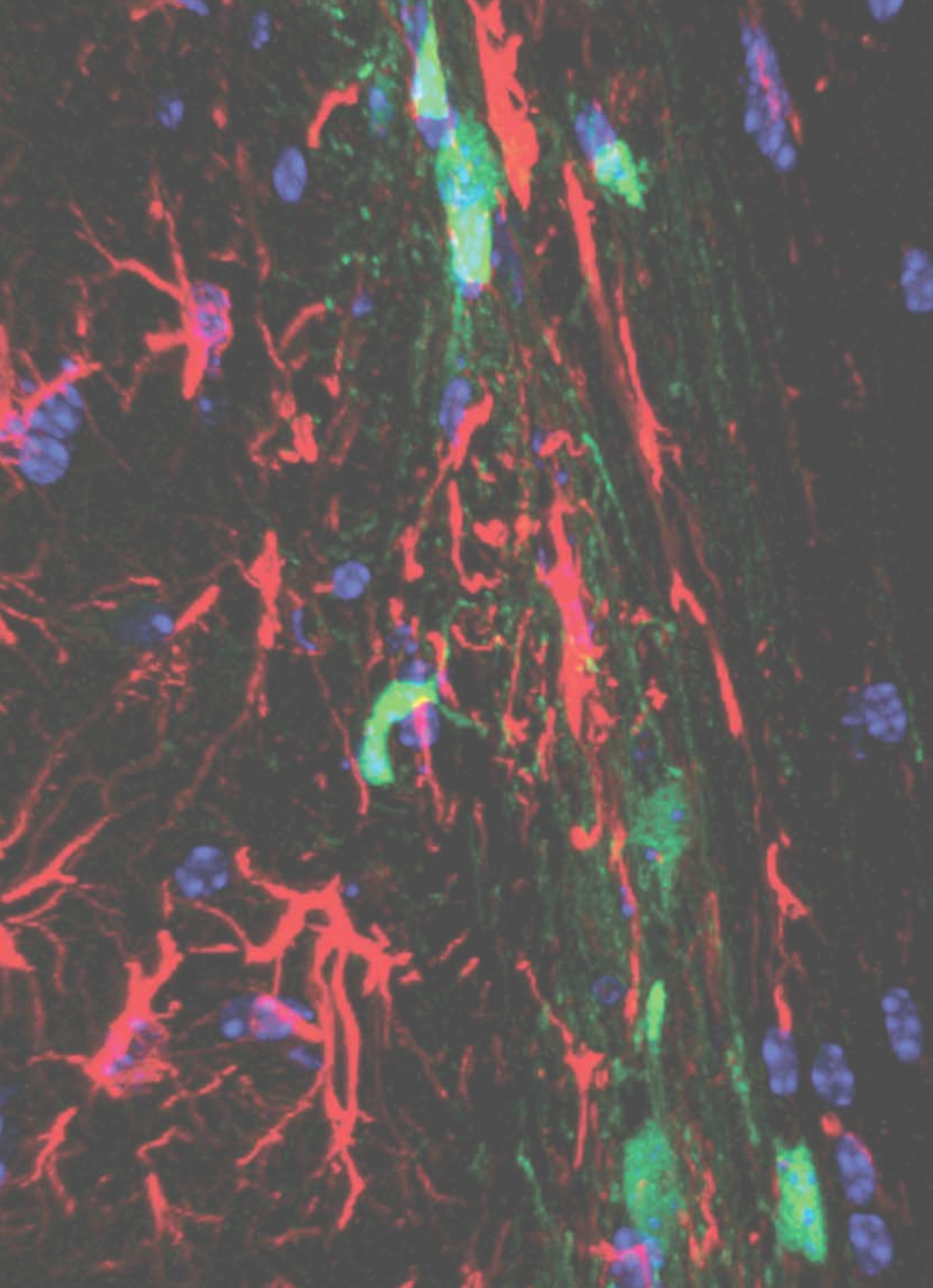


### Λεζάντα φωτογραφίας

**Ενδοεγκεφαλοκοιλιακά -μεταμοσχευμένα GFP+ Νευρικά πρόδρομα κύτταρα (ΝΠΚ) που μεταναστεύουν στη λευκή ύλη του μεσοεγκεφάλου.** Τα GFP θετικά κύτταρα φθορίζουν και εμφανίζονται με το πράσινο χρώμα, ενώ η κόκκινη φθοροχρωστική (ερυθρό της ροδαμίνης) χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση της γλοιακής ινιδικής όζινης πρωτεΐνης (GFAP) των αστροκυττάρων του αποδέκτη ιστού. Η αντίχρωση των πυρήνων πραγματοποιήθηκε με 4', 6-διαμιδινο-2-φαινοϋλινδόλη (DAPI) μια χημική ουσία που αντιδρά με το DNA.

Photo copyrights: Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology







## HELANI BOARD OF DIRECTORS

President:	I. Iliopoulos
Vice President:	L. Probert
G. Secretary -	
Treasurer:	N. Grigoriadis
Members:	K. Voumvourakis D. Karagozeos G. Kollias P. Papanthanasopoulos S. Pelidou P. Sideras K. Stamatopoulos G. Xatzigeorgiou

## EDITOR IN CHIEF

I. Iliopoulos

## EDITOR 2<sup>nd</sup> VOL. - 1<sup>st</sup> ISSUE

I. Nikolaidis

## ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis  
M. Boziki  
I. Nikolaidis  
D. Kitsos  
M. Savvaki  
V. Mastorodemos

## SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

## WED-EDITION

HELANI Secretariat

## OWNER

HELLENIC NEUROANOSIOLOGY SOCIETY  
Address: 23, Politechniou  
Thessaloniki - Greece  
P.C. 546 25

## PRINTED EDITION AND PDFS

Lyhnia S.A.  
7, Andravidas str., Athens  
Χαμόμυλο Αχαρνών  
P.C. 136 71, Hamomilo Aharnon  
Tel.: +30 210 34.10.436 - 1  
Fax: +30 210.34.25.967  
www.lyhnia.com

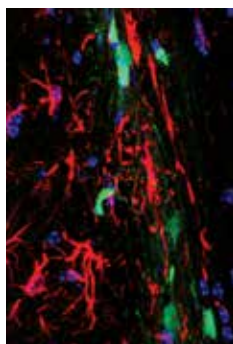
## SUBSCRIPTIONS FEES

Free

## Contents

### ARTICLES

- ▶ **B-LYMPHOCYTES IN NEUROLOGICAL DISEASES**  
*Batzili Dimitra, Christou Nasia, Tsigalou Christina, Spiliotou Martha, Iliopoulos Ioannis, Grigoriadis Nikolaos, Boziki Marina Kleopatra* 8
- ▶ **MONOCLONAL ANTIBODIES IN DEMYELINATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**  
*Natsis Konstantinos, Terzoudi Aikaterini, Zekeridou Anastasia, Mavraki Eleni, Grigoriadis Nikolaos, Iliopoulos Ioannis* 19
- ▶ **INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND CNS AUTOIMMUNITY**  
*Taloumtzis Charilaos, Kesidou Evangelia, Boziki Marina-Kleopatra, Bakirtzis Christos, Nikolaidis Ioannis, Grigoriadou Eleni, Tzitivridou-Chatzopoulou Maria, Spandou Evangelia, Symeonidou Constantina, Grigoriadis Nikolaos* 30
- ▶ **SLEEP DISORDERS IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS**  
*Nouvakis Dimitrios, Nikolaidis Ioannis, Bakirtzis Christos, Grigoriadis Nikolaos* 36



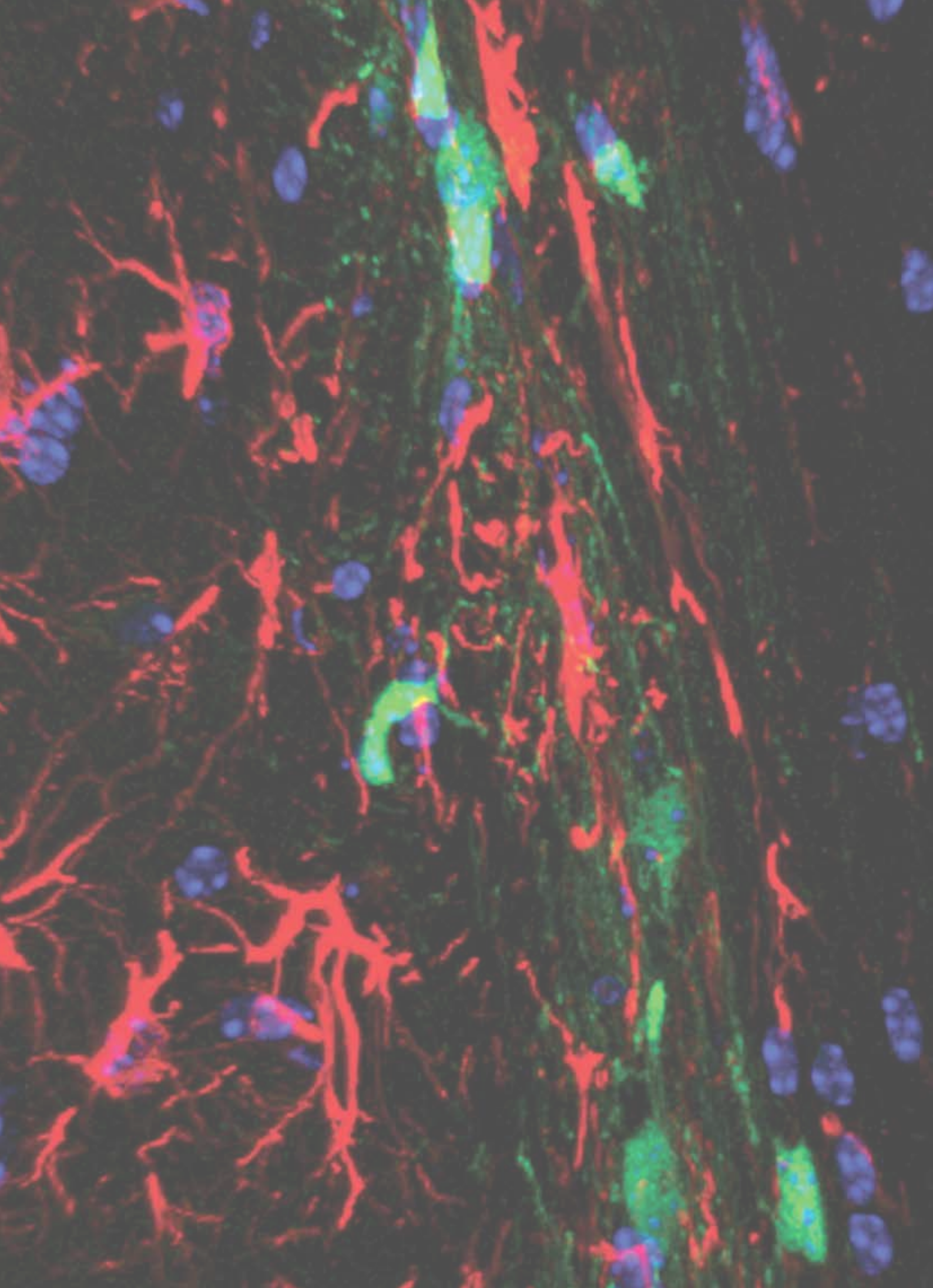
### Figure legend

**Intracerebroventricularly (ICV)-transplanted GFP+ Neural Precursor Cells (NPCs) migrating in the white matter of corpus callosum (CC).** The GFP+ cells are fluorescent, appearing with the green color, while Rhodamine-derived red fluorochrome was used to detect the glial fibrillary acidic protein (GFAP) of the astrocytes from the host tissue. All nuclei can be seen blue and were stained with 4', 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) a chemical that reacts with DNA.

Photo copyrights: Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology









## Πρόλογος

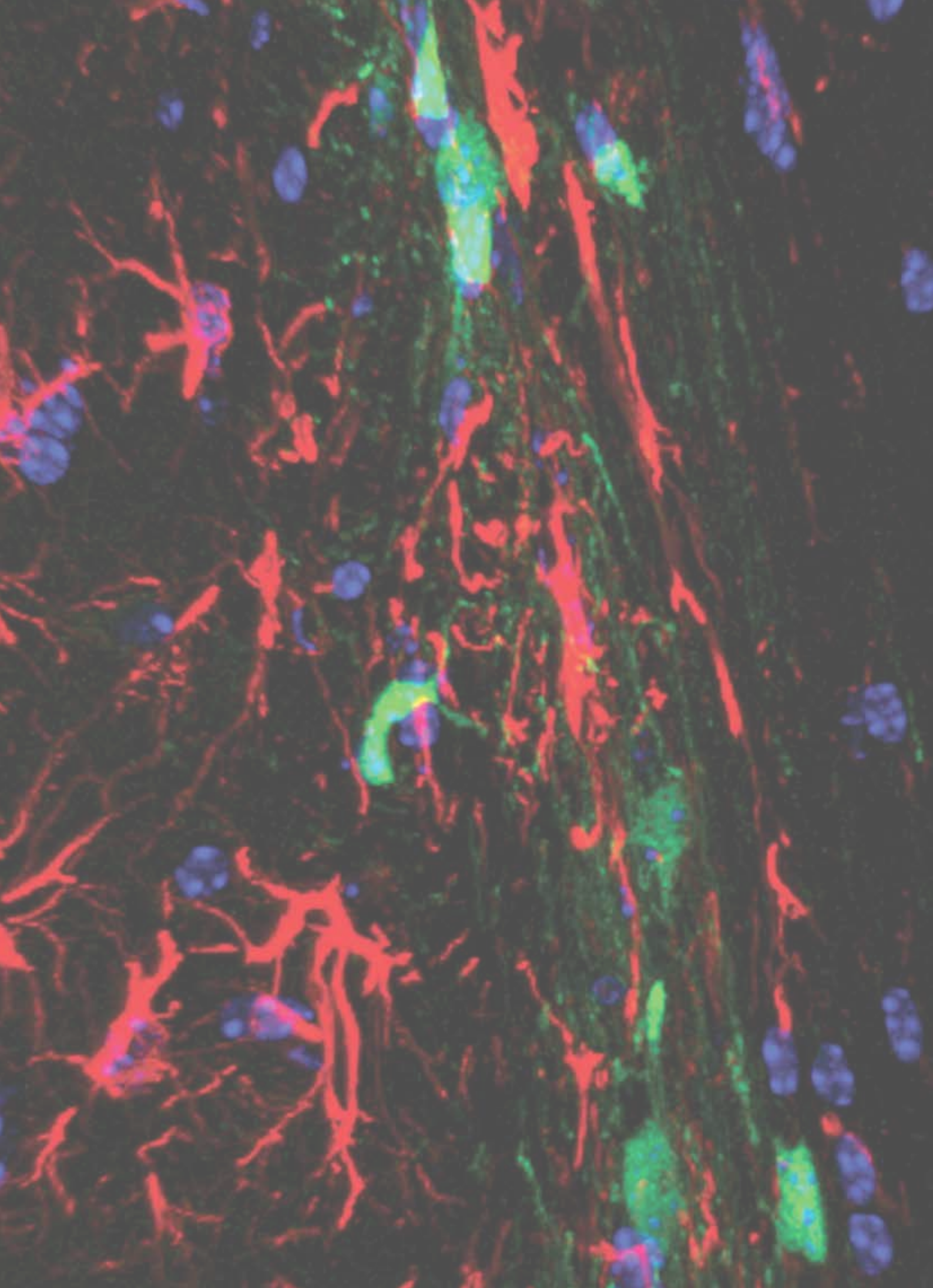
Η έκδοση του περιοδικού *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο για τον κλινικό Νευρολόγο όσο και για το βασικό Ερευνητή που δραστηριοποιείται στο πεδίο της Νευροανοσολογίας και Νευροβιολογίας. Για το λόγο αυτό η συντακτική ομάδα επιδιώκει σε κάθε τεύχος να αντιπροσωπεύονται άρθρα που αφορούν κλινικά ζητήματα διαγνωστικής και/ή θεραπευτικής στο πεδίο των ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νοσημάτων του Κεντρικού και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, καθώς επίσης και κείμενα τα οποία, με διατύπωση προσιτή και για τον κλινικό ιατρό, παρέχουν τις πλέον πρόσφατες γνώσεις στο πεδίο των βασικών ερευνών. Ταυτόχρονα, μέσω της συνδυαστικής αυτής προσέγγισης το περιοδικό *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* ελπίζουμε να φέρει κοντά επιστήμονες από συναφή επιστημονικά πεδία και οι οποίοι, με αφορμή τόσο την πρόσφατη ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νευρολογικών νοσημάτων, όσο και την ολοένα και ευρύτερα αναγνωρισμένη συνεισφορά ανοσοβιολογικών παραμέτρων στη σύγχρονη διαχείριση και θεραπευτική των νοσημάτων αυτών, συνεργάζονται με τον κλινικό Νευρολόγο. Στο πλαίσιο αυτό ο Πρόεδρος και το Δ.Σ. της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. με ιδιαίτερη χαρά καλούν κλινικούς ιατρούς και ερευνητές που δραστηριοποιούνται σε ιατρικές ειδικότητες και ευρύτερα επιστημονικά πεδία όπως, ενδεικτικά αναφέρονται, της Ρευματολογίας, Ανοσολογίας, της Λοιμωξιολογίας και της Αυτοάνοσης Νευρολογίας να συνεισφέρουν ως συγγραφείς και/ή κριτές στην έκδοση.

Στο παρόν τεύχος παρουσιάζονται τέσσερα άρθρα ανασκόπησης. Το πρώτο, αφορά στην κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζουν τα Β-λεμφοκύτταρα σε νευρολογικά νοσήματα, αναδεικνύοντας έτσι και την ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν σε αυτά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία των νοσημάτων αυτών. Στο δεύτερο άρθρο, αναδεικνύεται ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων στις απομυελινωτικές παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία για τη δομή, τη λειτουργία και την παραγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων, καθώς επίσης και η χρησιμοποίησή τους στη θεραπευτική των απομυελινωτικών νευρολογικών παθήσεων του ΚΝΣ. Το τρίτο άρθρο αφορά την ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και την συσχέτισή της με την εκδήλωση αυτοανασίας στο ΚΝΣ, όπου η γενετική προδιάθεση, η διαταραχή της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας και το ανοσοποιητικό σύστημα της γαστρεντερικής οδού φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σχέση αυτή. Η αναγνώριση αυτής της σχέσης είναι σημαντική από τους κλινικούς ιατρούς, ώστε να μπορούν να αναγνωριστούν οι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο για την συνύπαρξη ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και αυτοάνοσου νοσήματος του ΚΝΣ. Τέλος το τέταρτο άρθρο αφορά τις διαταραχές ύπνου σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, με έμφαση στα επιδημιολογικά δεδομένα, σε στοιχεία της παθοφυσιολογίας και στις θεραπευτικές παρεμβάσεις, με στόχο την ενημέρωση των κλινικών νευρολόγων σε αυτό το συχνό και σύνθετο ζήτημα των ασθενών.

Ek της Σύνταξης









# δραστηριότητες συνεδρία

Άρθρα...

# ημερίδες νευροανοσολογία

# νεα

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

# ενημερωσή

## ΤΑ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Μπατζιλή Δήμητρα<sup>1\*</sup>, Χρίστου Νάσια<sup>1\*</sup>, Τσίγαλου Χριστίνα<sup>2\*</sup>, Σπηλιώτου Μάρθα<sup>4\*</sup>, Ηλιόπουλος Ιωάννης<sup>5\*</sup>, Γρηγοριάδης Νικόλαος<sup>1\*</sup>, Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ

<sup>2</sup> Εργαστήριο Μικροβιολογίας, ΠΓΝΑ, ΔΠΘ

<sup>3</sup> Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, USA

<sup>4</sup> Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ

<sup>5</sup> Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολη

\* Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΔΠΜΣ) «Νευροανοσολογία»

### Περίληψη

Τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγονται και διαφοροποιούνται στο μυελό των οστών σε πλάσματοκύτταρα και σε Β-κύτταρα μνήμης. Τα πλάσματοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων, διαδραματίζοντας ενεργό ρόλο στις ανοσοαποκρίσεις. Τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία ποικίλων νευρολογικών νοσημάτων. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στη κατανοηση του ρόλου των Β-λεμφοκυττάρων σε νευρολογικά νοσήματα, όπως η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), οι διαταραχές του φάσματος της Οπτικής Νευρομυελίτιδας (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder – NMOSD) και το φάσμα των διαταραχών με αντισώματα έναντι της μυελινικής γλυκοπρωτεΐνης των ολιγοδενδοκυττάρων (MOG Antibody Disease – MOGAD). Για την διεκπεραίωση της χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από την τρέχουσα βιβλιογραφία μέσω αναζήτησης στη διαδικτυακή βάση δεδομένων Pubmed. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι αναζήτησης “B-cells AND overview”, “B-cells”, “Multiple Sclerosis”, “Multiple Sclerosis AND B-cells”, “Neuromyelitis Optica”, “Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders”, “MOG Spectrum Disorders”, “Pathophysiology”, “Ocrelizumab”, “Ofatumumab” και συνδυασμός αυτών των όρων. Η παρούσα ανασκόπηση υποδεικνύει την έντονη ενεργότητα των Β-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ, τις NMOSD και στις MOGAD. Αρχικά, τα Β-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, που στις προαναφερθείσες νόσους NMOSD και MOGAD αποτελούν κλειδί για την παθοφυσιολογία τους. Επίσης, μέσω των υποδοχέων του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (Major Histocompatibility Complex – MHC-II), δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, καθώς αναγνωρίζουν αντιγόνα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και τα παρουσιάζουν στα αποκρινόμενα CD4+ Τ-κύτταρα. Παράλληλα, ρυθμίζουν την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση άλλων ανοσιακών κυττάρων, καθώς εκκρίνουν προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η ικανότητα τους να διαφοροποιούνται σε πλάσματοκύτταρα που παράγουν εκκριτικά αντισώματα, που οδηγούνται στο ΚΝΣ, συμβάλλει στην απομυελίνωση και τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω συμπληρωματικής κυτταροτοξικότητας. Συμπερασματικά, ο ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων στις παραπάνω νευρολογικές διαταραχές υποστηρίζει την αναγκαιότητα της χρήσης τους ως θεραπευτικό στόχο, ενισχύοντας την εξέλιξη και βελτίωση των θεραπευτικών μέσων για τα παρόντα νοσήματα.

**Λέξεις κλειδιά:** Β-λεμφοκύτταρα, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας, διαταραχές MOGAD

*Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια εκπόνησης 2 (δυο) διπλωματικών εργασιών του Διδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΔΠΜΣ) «Νευροανοσολογία»*





## B-LYMPHOCYTES IN NEUROLOGICAL DISEASES

Batzili Dimitra<sup>1\*</sup>, Christou Nasia<sup>1\*</sup>, Tsigalou Christina<sup>2\*</sup>, Spiliotou Martha<sup>4\*</sup>, Iliopoulos Ioannis<sup>5\*</sup>, Grigoriadis Nikolaos<sup>1\*</sup>, Boziki Marina Kleopatra<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, 2<sup>nd</sup> Neurological University Department, AHEPA General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>2</sup> Microbiology Laboratory, Alexandroupolis General Hospital, Democritus University of Thrace

<sup>3</sup> Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, USA

<sup>4</sup> 1<sup>st</sup> Neurological Department, AHEPA General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>5</sup> Neurological University Department, Alexandroupolis General Hospital, Democritus University of Thrace

\* Inter-institutional Programme of Postgraduate Studies (IPPS) "Neuroimmunology"

### Abstract

B-lymphocytes are cells of the immune system that are produced and differentiated in bone marrow into plasma cells and B- memory cells. Plasma cells are responsible for producing antibodies, playing an active role in immune responses. B-lymphocytes, thanks to their properties, participate in the pathophysiology of various neurological diseases. This review focuses on understanding the role of B-lymphocytes in neurological diseases, such as Multiple Sclerosis (MS), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) and the spectrum of MOG-antibody mediated (MOG Antibody Disease – MOGAD) disease. Data from the current literature were searched in the online database Pubmed for the review of the present study on the study of B-lymphocytes and their role in neurological diseases. The search was performed by using the following terms and a combination of those: "B-cells AND overview", "B-cells", "Multiple Sclerosis", "Multiple Sclerosis AND B-cells", "Neuromyelitis Optica", "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders", "MOGS spectrum Disorders", "Pathophysiology", "Ocrelizumab", "Ofatumumab". In order to find all the relevant publications, the year of publication was not limited, however, most of the reports come from the last 5 years. The intense activity of B-lymphocytes in MS, NMOSD and MOGAD has been demonstrated. Initially, B-lymphocytes are responsible for producing autoantibodies, which play a significant role in the pathophysiology of NMOSD and MOGAD. Also, through Major Histocompatibility Complex-class II (MHC-II) receptors, they act as antigen-presenting cells, as they recognize Central Nervous System (CNS) antigens and present them in the responding CD4+ T-cells. At the same time, they regulate the activation and differentiation of other immune cells, as they secrete pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Their ability to differentiate into plasma cells that produce secretory antibodies, which lead to the CNS, contributes to demyelination and the inflammatory response through complementary cytotoxicity. The role of B-lymphocytes in the above neurological disorders supports the need for their use as a therapeutic target, enhancing the development and improvement of therapeutic agents for these diseases.

**Key words:** B-lymphocytes, Plasma cells, Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, MOG-IgG-associated disease

*This review article was conducted in the frame of two (2) Theses of the Inter-institutional Programme of Postgraduate Studies (IPPS) "Neuroimmunology"*

### 1. Β-λεμφοκύτταρα και ΠΣ

Για πολλά χρόνια κυριαρχούσε η άποψη πως ο ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων περιορίζεται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων που οψωνοποιούν τη μυελίνη και μεσολαβούν στην απομυελίνωση μέσω κυτταροτοξικών μηχανισμών, όπως αυτός του συμπληρώματος.

Η άποψη ότι τα Β-κύτταρα είναι αναπόσπαστα συνδεδεμένα με την παθογένεση της ΠΣ έχει εδραιωθεί από την πρόσφατη επιτυχία της θεραπείας απαλοιφής (depletion treatment) των Β-κυττάρων μέσω αντι-CD20 αντισωμάτων. Με τη θεραπεία απαλοιφής Β-κυττάρων φαίνεται πως ο πολλαπλασιασμός και η



παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από CD4<sup>+</sup> T-κύτταρα τροποποιείται (1, 2). Κατά τη διάρκεια της αυτοανοσίας του ΚΝΣ, η αύξηση των αντιγονοειδικών B-κυττάρων ενισχύει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ B- και CD4<sup>+</sup> T-κυττάρων με αποτέλεσμα να οδηγεί ανεξάρτητα σε νευροφλεγμονή σε μεταγενέστερα στάδια νόσου. Αντιθέτως, η μείωση των B-κυττάρων μετά την επαγωγή του πειραματικού μοντέλου της ΠΣ, της Πειραματικής Αυτοάνοσης Εγκεφαλομυελίτιδας (ΠΑΕ) μπορεί να βελτιώσει την φλεγμονή και την κλινική νόσο.

Ειδικότερα, τα B-κύτταρα συμμετέχουν στην πειραματική νόσο μέσω πολλαπλών μηχανισμών που περιλαμβάνουν την παραγωγή κυτταροκινών και αντισωμάτων, αλλά και τη ρύθμιση της λειτουργίας των CD4<sup>+</sup> T-κυττάρων (1, 6-8). Τα B-κύτταρα συνεισφέρουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες του ΚΝΣ στην ΠΣ (9). Η πλειοψηφία των B-λεμφοκυττάρων έχουν φαινότυπο μνήμης, τα οποία μπορούν γρήγορα να ενεργοποιηθούν, ώστε να διαφοροποιηθούν σε πλάσματοκύτταρα που με τη σειρά τους εκκρίνουν αντισώματα και/ή σε βλάστες πλάσματος (10). Τα κύτταρα αυτά εντοπίζονται σε κυτταρικά θυλάκια που μοιάζουν με τριτοταγείς λεμφοειδείς δομές στην ΠΣ (11). Οι ασθενείς με ΠΣ παρουσιάζουν B-λεμφοκύτταρα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, στις μήνιγγες, στον πρωτογενή και δευτερογενή λεμφικό ιστό. Στις μήνιγγες ασθενών με προοδευτική ΠΣ εντοπίζονται θυλάκια B-κυττάρων τύπου βλαστικών κυττάρων ως εκτοπισμένοι λεμφοειδείς θύλακες, που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην επιβλαβή χυμική ανοσία και να συμβάλλουν ενδεχομένως στη φλοιοκίχαπομυελίνωση και στη νευροφλεγμονή (12). Αυτά τα θυλάκια περιέχουν αντισώματα που έχουν υποστεί μετάπτωση τάξης και που συμβάλλουν στην ανοσοαπόκριση. Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται ως ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY σε ασθενείς με ΠΣ (13). Η μη φυσιολογική παρουσία αντισωμάτων στο ΚΝΣ αποτελεί το πιο σύνηθες εργαστηριακό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΠΣ (9, 14). Μερικά από τα αντισώματα αυτά έχουν υποστεί κλωνική επέκταση, η οποία σχετίζεται ποσοτικά με το βαθμό απομυελίνωσης και αξονικής βλάβης στο ΚΝΣ, ενώ κάποια από αυτά αναγνωρίζουν επιτόπους της μυελίνης (8, 15, 16). Παρ' όλα αυτά, σαφής παθογενετικός ρόλος των αντισωμάτων που αποτελούν το χαρακτηριστικό μοτίβο της ολιγοκλωνικής διάσπασης IgG στο ENY και αιτιολογική τους συσχέτιση με την ιστική βλάβη εντός του ΚΝΣ δεν έχει αποδειχθεί. Με τη στόχευση των B-κυττάρων, μέσω του αντι-CD20 αντισώματος περιορίζονται οι υποτροπές στην ΠΣ, δίχως να παρουσιάζονται διαταραχές στην παραγωγή αντισωμάτων, φανερώνοντας πως ο ρόλος των B-κυττάρων στην ΠΣ να είναι ενδεχομένως ανεξάρτητος της λειτουργίας αυτής (17, 18). Επιπρόσθετα, σημαντικός είναι ο ρόλος των B-λεμφοκυττάρων που δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cells – APCs) στα αρχικά στάδια της ενεργοποίησης

των T-κυττάρων που εμφανίζονται στο ΚΝΣ και παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα μέσω του MHC τάξης II (13, 19, 20). Κρίνεται απαραίτητη η αναγκαιότητα της έκφρασης του MHCII των B-κυττάρων για την έναρξη μιας T-εξαρτώμενης απόκρισης κατά τη διάρκεια της νευροφλεγμονής (21, 22). Στο ίδιο πλαίσιο, η ικανότητά τους να εκκρίνουν αυτοαντισώματα μπορεί να περιληφθεί ως έμμεση ένδειξη της συμμετοχής τους στη διαδικασία παρουσίασης του αντιγόνου, καθώς αυτά φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στην εμπλοκή και άλλων APCs που σχετίζονται με το ΚΝΣ, όπως είναι τα μακροφάγα (23). Μάλιστα, η συνεργασία B-κυττάρων με τα δενδριτικά κύτταρα αυξάνει την σοβαρότητα της νόσου, όπως διαπιστώθηκε στο μοντέλο της ΠΑΕ (1). Τα B-κύτταρα μνήμης σε ασθενείς με ΠΣ μπορούν να παρουσιάσουν αποτελεσματικά νευρωνικά αντιγόνα στα T-κύτταρα. Παράλληλα, νέες έρευνες απέδειξαν πως ο παράγοντας RASGRP2 που εκφράζεται από τα B-κύτταρα και εμπλουτίζεται στον εγκέφαλο, δρα ως αυτοαντιγόνο που παρουσιάζεται στην περιφέρεια από τα B-κύτταρα μνήμης στα αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα που κατευθύνονται στον εγκέφαλο (24). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις B- και T-κυττάρων στην περιφέρεια μπορούν να επάγουν αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα από την περιφέρεια προς το ΚΝΣ (25).

Μια επιπρόσθετη λειτουργία των B-λεμφοκυττάρων είναι η παραγωγή κυτταροκινών. Τα B-κύτταρα εκκρίνουν την λεμφοτοξίνη α1-β2 (lymphotoxin α1-β2, LTα1β2) που είναι απαραίτητη για την επέκταση των λεμφοειδών και την ανάπτυξη του τριτοταγούς λεμφοειδούς ιστού. Επίσης, τα ενεργοποιημένα B-λεμφοκύτταρα παράγουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), καθώς και την IL-6, η οποία φαίνεται πως αυξάνει κατά τη διάρκεια της ΠΑΕ. Φαίνεται πως η απάλειψη B-κυττάρων που παράγουν IL-6 έχει ως αποτέλεσμα ελαττούμενη απόκριση T<sub>H</sub>17 και αξιολογείται μειωμένη σοβαρότητα της ΠΑΕ (26). Ταυτόχρονα, τα B-κύτταρα παράγουν IL-10 και IL-35, κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη δριμύτητα της ΠΑΕ (8,20), ενώ επίσης διαθέτουν έναν προ-φλεγμονώδη φαινότυπο (22). Για την θεραπευτική αποτελεσματικότητα είναι απαραίτητη η ισορροπία μεταξύ των αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών δράσεων των B-κυττάρων. Επίσης, τα B-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (Bregs) αποτελούν μια υποομάδα των B-λεμφοκυττάρων που εμφανίζουν κατασταλτικές λειτουργίες έναντι προφλεγμονωδών και αυτοαντιδραστικών ανοσοαποκρίσεων (27). Τα Bregs είναι υπεύθυνα για την έκκριση IL-10 και άλλων κυτταροκινών, όπως IL-35 και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της εξέλιξης της νόσου, καταστέλλοντας τη φλεγμονή στο ΚΝΣ και μειώνοντας τον αριθμό των προφλεγμονωδών κυττάρων που διηθούν (28,29). Παράλληλα, οι Bjarnadóttir *et al.*, 2016 έδειξαν πως ο αυξητικός παράγοντας TGF-β1 (transforming growth factor, TGF-β1) στα Bregs είναι ικανός να περιορίσει την επαγωγή της αυτοάνοσης







νευροφλεγμονής, περιορίζοντας τις αποκρίσεις  $T_H$ -κυττάρων, μέσω της αναστολής της δράσης των APCs (30). Στο ίδιο πλαίσιο, καθώς τα Bregs καταστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα δενδριτικά κύτταρα, αναστέλλεται η διαφοροποίηση των  $T_H1$  και  $T_H17$  (13, 27).

Στην ΠΑΕ, τα Β-κύτταρα διαθέτουν ξεχωριστές παθολογικές ή ρυθμιστικές λειτουργίες, ανάλογα με το στάδιο της ασθένειας. Σε μύες με έλλειψη Β-κυττάρων παρατηρείται επιδείνωση της πορείας της νόσου, λόγω της απώλειας των Bregs που παράγουν IL-10. Από την άλλη, η μείωση των Β-κυττάρων μετά από επαγωγή της ΠΑΕ βελτιώνει την σοβαρότητα της νόσου λόγω του παθογενετικού ρόλου των Bregs, που προάγει την επανενεργοποίηση των Τ-κυττάρων στα επερχόμενα στάδια της νόσου (1, 21, 31).

Ταυτόχρονα, τα Β1-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν τον επιφανειακό δείκτη CD5 είναι επίσης, ικανά να παράγουν IL-10 και μπορούν με τον τρόπο αυτό να λειτουργήσουν ως Bregs. Τα Β1-κύτταρα συσσωρεύονται στους λεμφαδένες αποστράγγισης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ΠΑΕ. Η μείωση αυτών των κυττάρων κατά τη διάρκεια της επαγωγής της ΠΑΕ επιδεινώνει την παθολογία της νόσου, ενώ κατά τη φάση της ανοσιακής απόκρισης μειώνει την παθολογία της ασθένειας (15, 32).

Τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν θεραπευτικό στόχο στην ΠΣ, με σκοπό την τροποποίηση υποτύπων των Β-λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια, την εξάλειψη τους χωρίς όμως να επηρεάζονται τα καλώς διαφοροποιημένα πλάσματοκύτταρα, καθώς και τη μείωση της αντιγονοπαρουσίασης μέσω των Β-λεμφοκυττάρων. Πολλές από τις θεραπείες ανοσοτροποποίησης που χρησιμοποιούνται ήδη στην ΠΣ δρουν άμεσα ή έμμεσα σε αυτά τα κύτταρα.

Η ιντερφερόνη-β είναι το πρώτο φάρμακο που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ΠΣ, η οποία διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση έναντι κυττάρων του ανοσιακού συστήματος. Η δράση της έναντι των Β-λεμφοκυττάρων έχει περιγραφεί πρόσφατα, καθώς παρατηρήθηκε μείωση των CD86 κυττάρων και C-χημειοκίνης υποδοχέα τύπου 5 (CCR5) που βρίσκονται στα άωρα Β-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΠΣ (33). Επιπλέον, τα CD27 Β-λεμφοκύτταρα μνήμης μειώνονται σε ασθενείς με ΠΣ υπό θεραπεία με ιντερφερόνη, πιθανώς με το μηχανισμό της απόπτωσης (προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου). Επίσης, στους ασθενείς αυτούς ανευρίσκεται αυξημένος αριθμός των Bregs που παράγουν IL-10 (34). Θεωρείται πως η δράση της ιντερφερόνης στα Β-λεμφοκύτταρα είναι η μετατροπή των προφλεγμονωδών Β-λεμφοκυττάρων προς τον αντιφλεγμονώδη φαινότυπο.

Η οξική γλατιραμέρη αποτελεί το δεύτερο φάρμακο το οποίο εγκρίθηκε ως ειδικό ανοσοτροποποιητικό φάρμακο για την ΠΣ και δρα σε κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η άμεση δράση της στα προφλεγμονώδη αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα έχει μελετηθεί διεξοδικά

(35,36) ενώ μπορεί να επηρεαστεί και ο φαινότυπος συγκεκριμένων υποπληθυσμών Β-λεμφοκυττάρων. Παρατηρείται αύξηση της παραγωγής IL-10 από τα Β-λεμφοκύτταρα και λιγότερο παραγωγή IL-6 και LT-α. Ωστόσο, αυτό δεν κατάφερε να αποδειχθεί *in vitro* (37), έτσι θεωρείται ότι η οξική γλατιραμέρη δρα έμμεσα, μέσω μυελοειδών ή Τ-κυττάρων (38). Επιπλέον, στην Διαλείπουσα Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση έχει διαπιστωθεί η μείωση της μετανάστευσης Β-λεμφοκυττάρων εντός του ΚΝΣ (39).

Η φιγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Είναι ένα φάρμακο χορηγούμενο από του στόματος στην ΠΣ το οποίο μειώνει τα Β-λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα (40). Επίσης, τροποποιεί τη λειτουργία των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων, με τα Bregs να είναι αυξημένα σε αριθμό, ενώ το προφίλ των παραγόμενων κυτταροκινών αποκτά αντιφλεγμονώδη φαινότυπο (41,42). *In vitro*, τα Bregs έπειτα από έκθεση στη φιγκολιμόδη παρουσιάζουν αύξηση (42). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε πρόσφατη μελέτη, φάνηκε πως η φιγκολιμόδη περιορίσε τη δημιουργία οργανωμένων κέντρων Β-λεμφοκυττάρων στις μήνιγγες σε μια επαγόμενη από Β-λεμφοκύτταρα ΠΑΕ. Εντούτοις, ο αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων και πλάσματοκυττάρων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα δεν μεταβλήθηκε (43).

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας αποτελεί επιπρόσθετα ένα φάρμακο χορηγούμενο από του στόματος στην ΠΣ. Από ένα αριθμό πρόσφατων μελετών σε ασθενείς με ΠΣ, που λάμβαναν φουμαρικό διμεθυλεστέρα διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού των Β-λεμφοκυττάρων και κυρίως των Β-λεμφοκυττάρων μνήμης στο περιφερικό αίμα (44-46), ενδεχομένως μέσω απόπτωσης των ώριμων Β-λεμφοκυττάρων (46). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μετατρέπει το προφίλ των παραγόμενων κυτταροκινών σε λιγότερο προφλεγμονώδεις (μείωση GM-CSF, TNF-α και IL-6) και περισσότερο με ρυθμιστικό φαινότυπο, *in vivo* και *in vitro* (45).

Το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του α4 τμήματος της ιντεγκρίνης (VLA-4) natalizumab αποτελεί ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τη θεραπεία της ΔΥΠΣ με υψηλή ενεργότητα, καθώς αποτρέπει την είσοδο των λεμφοκυττάρων εντός του ΚΝΣ. Στους ασθενείς που λαμβάνουν natalizumab διαπιστώνεται αύξηση των Β-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και μείωση τους στο ΕΝΥ (47-50). Επίσης, μειώνει τον αριθμό των γ-σφαιρινών στο ΕΝΥ και την ενδοθηλική παραγωγή κλάσματος IgG (48), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει και στην εξαφάνιση των ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ (51). Η παραμονή των Β-λεμφοκυττάρων με αύξηση των Β-κυττάρων μνήμης (49, 50) στο περιφερικό τμήμα του Αιματο-Εγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της νόσου, μετά τη διακοπή της θεραπείας με natalizumab. Από πειραματικές μελέτες φαίνεται πως το κλινικό όφελος



της θεραπείας με natalizumab συμβαίνει εν μέρει, λόγω του αποκλεισμού της μετανάστευσης των B-λεμφοκυττάρων εντός του ΚΝΣ, επιπροσθέτως της μείωσης των ανοσο-δραστικών κυττάρων, όπως των Th-17 και μακροφάγων (52).

Το alemtuzumab αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα εγκεκριμένο για τη θεραπεία της ΔΥΠΣ(53) και δρα έναντι του CD52, το οποίο εκφράζεται σε B- και T-λεμφοκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό σε άλλα λευκοκύτταρα, όπως μονοκύτταρα και άλλα κοκκιοκύτταρα. Οι θεραπείες έναντι του CD52 οδηγούν σε ταχεία και σημαντική μείωση των T- και B-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, η μείωση των T-λεμφοκυττάρων διαρκεί περισσότερο από τη μείωση των B-κυττάρων (54). Ειδικότερα, μετά από θεραπεία έναντι CD52 υπάρχει υπερπληθυσμός ανώριμων και κατόπιν ώριμων B-λεμφοκυττάρων, ενώ τα B-κύτταρα μνήμης και όλοι οι υπότυποι των B-λεμφοκυττάρων παραμένουν μειωμένοι. Η παρατεταμένη αυτή μείωση εμπλέκεται πιθανώς στη μείωση της ενεργότητας της νόσου, ενώ η αύξηση των ανώριμων B-λεμφοκυττάρων οδηγεί στην εμφάνιση δευτεροπαθών αυτοάνοσων νοσημάτων, γεγονός που αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης θεραπείας (54).

Κύριο θεραπευτικό μέσο για την εξάλειψη των B-λεμφοκυττάρων αποτελούν τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD20, διαμεμβρανικής πρωτεΐνης των B-λεμφοκυττάρων. Το Rituximab αποτελεί ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20 που δρα μέσω κυτταροτοξικότητας-εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα (CDC, complement dependent cytotoxicity) καθώς και μέσω της εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (Antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC). Έχει δοκιμασθεί σε ποικίλες κλινικές μελέτες και αποτελεί μια από τις κύριες off-label θεραπείες. Στο ίδιο πλαίσιο, το Ocrelizumab αποτελεί ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20 το οποίο έχει λάβει πρόσφατα έγκριση για την ΔΥΠΣ, αλλά αποτελεί και το πρώτο φάρμακο το οποίο έχει πάρει έγκριση για την προοδευτική ΠΣ (55). Πιο συγκεκριμένα, Το Ocrevus ενδείκνυται (i) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργό νόσο, η οποία καθορίζεται βάσει των κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (ii) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΠΠΣ), όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου και στο επίπεδο της αναπηρίας, και με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλέπε παράγραφο 5.1 από το SPC του Ocrelizumab) (56). Το ocrelizumab εγκρίθηκε το Μάρτιο του 2017 για τη θεραπεία της ΔΥΠΣ και ΠΠΠΣ. Η χορήγηση 600mg ενδοφλεβίως ανά 6 μήνες είναι το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα. Ακόμη ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιείται για την απαλοιφή των B-λεμφοκυττάρων είναι το Ofatumumab, το οποίο είναι πλήρως ανθρώπινο και

έχει εγκριθεί πρόσφατα από τον FDA στην ΔΥΠΣ και στην ενεργό ΔΠΠΣ, αλλά και για το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Αύγουστος 2020) (13).

## 2. B-λεμφοκύτταρα και NMOSD

Πολλαπλοί μηχανισμοί που διέπουν την ανοσοπαθολογία των NMOSD σχετίζονται με τα B-λεμφοκύτταρα. Η παραγωγή αυτοαντισώματος που στοχεύει στο ΚΝΣ συνεπάγεται την παρουσία ανοσοπαθολογικών Τ<sub>H</sub>κυττάρων, καθώς και έναν καταρράκτη κυτταροκινών στην περιφέρεια και εντός του ΚΝΣ (57, 58). Τα B-κύτταρα προσελκύονται, επίσης, στο ΚΝΣ από χημειοκίνες που εκκρίνονται σε θέσεις φλεγμονής (59). Η αντιγονοπαρουσίαση, η παραγωγή αυτοαντισωμάτων αντι-AQP4 και η ενίσχυση της προφλεγμονώδους δραστηριότητας των B-κυττάρων αποτελούν δραστηριότητες του φάσματος των φυσιολογικών λειτουργιών τους (60). Σε αυτοάνοσες διαταραχές, ο ρόλος τους μπορεί να διαφοροποιηθεί μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την επέκταση κλώνων πλάσματοβλάστων που εκκρίνουν AQP4, την αποτυχία εξάλειψης των αυτοαντιδραστικών υπομονάδων B-λεμφοκυττάρων, την ανεπάρκεια αντιγονοειδικών ρυθμιστικών B-κυττάρων και τελικά την απώλεια της ανοσολογικής ανοχής (61). Μελέτες εντόπισαν σε περιφερικό αίμα ασθενών πρόσφατα δημιουργημένους πλάσματοβλάστες που είναι πιθανώς πρόδρομοι για πλάσματοκύτταρα που εδράζουν στον μυελό των οστών και στο ΚΝΣ (62). Έχει αναγνωριστεί ένας συγκεκριμένος πληθυσμός B-κυττάρων που αυξάνεται επιλεκτικά στο περιφερικό αίμα ασθενών με NMO που φαινοτυπικά ομοιάζει με πλάσματοβλάστες, κύτταρα τα οποία εκκρίνουν AQP4-IgG μετά από διέγερση με IL-6 *in vitro* και αλληλεπικαλύπτονται φαινοτυπικά με παρόμοια καθορισμένο πληθυσμό B-κυττάρων στο ENY (63). Τα B-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή και έκκριση κυτταροκινών που διαμεσολαβούν στη νόσο μέσω αντιγονοειδικής ή πολυκλωνικής διέγερσης (64). Πιο συγκεκριμένα, οι IL-5, IL-6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (Tumor Necrosis Factor-α – TNF-α), ο παράγοντας ενεργοποίησης B-κυττάρων (B-cell Activating Factor – BAFF) και ένας συνδέτης που προκαλεί πολλαπλασιασμό (APRIL) είναι κρίσιμοι για την επιβίωση πλάσματοκυττάρων (65). Ταυτόχρονα, ασθενείς φαίνεται πως εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα B-κυττάρων μνήμης που συνεκφράζουν τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor – GM-CSF). Η έκκριση IL-6 από προφλεγμονώδη B-κύτταρα μνήμης διαδραματίζει υποστηρικτικό ρόλο στη διαφοροποίηση και την επιβίωση των πλάσματοκυττάρων, ενώ παράλληλα προάγει τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων προς T<sub>H</sub>17, επιδεινώνοντας τη δραστηριότητα της νόσου (66, 67). Παράλληλα, οι παράγοντες BAFF και APRIL με πηγή έκκρισής τα B-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στην επιβίωση των πλάσματοβλαστών







και των πλάσματοκυττάρων (68). Επίσης, ο TNF-α και η IL-17, που παράγονται από διάφορα υποσύνολα λεμφοκυττάρων ενεργοποιούν την προφλεγμονώδη δράση των Β-κυττάρων και Τ-κυττάρων, αντίστοιχα, ενώ η IL-17 προάγει τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων και την επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων (59, 61). Τα Β-κύτταρα μπορεί να διεκπεραιώσουν την απόκριση της νόσου, διεγείροντας τις παθογόνες αποκρίσεις των Τ-κυττάρων μέσω αντιγονοπαρουσίασης ή έκκρισης κυτταροκινών (57). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η αντιγονοπαρουσίαση επιτυγχάνεται μέσω των MHC-II, μόρια τα οποία επίσης συμβάλλουν στην ανάπτυξη των  $T_{FH}$ -κυττάρων που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση Β-κυττάρων και στην αλληλαγή ιστύπου της ανοσοσφαιρίνης (67, 69). Η παρουσία ειδικών Β-κυττάρων για την AQP4 μπορεί να προάγει τις παθογόνες Τ-κυτταρικές αποκρίσεις έναντι της AQP4 που συμβάλλουν σε βλάβη των ιστών (58, 60).

Τα Bregs που εκκρίνουν IL-10 ρυθμίζουν αρνητικά τις κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις, καθώς και τη φλεγμονή (Kalampokis, Yoshizaki and Tedder, 2013). Η IL-35 που αποτελεί προϊόν των πλάσματοβλαστών και των πλάσματοκυττάρων είναι απαραίτητη για την ανοσοκατασταλτική λειτουργία των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων και των Β-λεμφοκυττάρων, ενώ είναι κρίσιμη για την επαγωγή των Bregs (61,70). Τα Bregs μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην καταστολή της ειδικής AQP4 και της έμφυτης ανοσοαπόκρισης στη νόσο (60). Η ανοσοολογική αέργεια (anergy) των Β-κυττάρων είναι ένας άλλος μηχανισμός που συμβάλλει στη σίγαση της χυμικής αυτοανοσίας και στην ανοσοολογική ανοχή. Σε συνδυασμό με κεντρική ή περιφερική ανεπάρκεια ανοσοολογικής ανοχής των Β-κυττάρων, η ανενεργική διαφυγή (anergy escape) μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των αυτοδραστικών Β-κυττάρων (61).

Στις διαταραχές NMOSD, στην περιφέρεια μετά την εμφάνιση του αντιγόνου, τα Β-κύτταρα αλληλεπιδρούν με άλλα ανοσοκύτταρα και προάγουν τη διαφοροποίησή τους και την ωρίμανση τους (71). Με τη σειρά της, η ενεργοποίηση των περιφερικών Β-κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα μια πολύ ισχυρή αντιγονοειδική απόκριση έναντι του αντιγόνου του ΚΝΣ. Πέρα από την παραγωγή αντισωμάτων, οι κυτταρικές ιδιότητες των Β-λεμφοκυττάρων, όπως η παρουσίαση του αντιγόνου και η παραγωγή κυτταροκινών διαμορφώνουν την απόκριση άλλων ανοσοκυττάρων, όπως Τ-λεμφοκύτταρα και μυελοειδή κύτταρα (57,67). Μελέτες σε ασθενείς με χορήγηση αντι-CD20 θεραπείας καταδεικνύουν πως τα μονοκύτταρα της περιφέρειας εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση και προφλεγμονώδη διαφοροποίηση (72), υποδηλώνοντας ότι τα Β-λεμφοκύτταρα ελέγχουν φυσιολογικά τη δραστηριότητα των μυελοειδών κυττάρων (73).

Στην οξεία φάση της νόσου θεραπεία αποτελούν τα κορτικοστεροειδή σε υψηλή δόση (1g/d) σε πενήμερο σχήμα και κατόπιν αγωγή με πρεδνιζόνη σε σχήμα

μείωσης, ωστόσο χρησιμοποιείται και η πλάσμαφαίρεση σε ανθεκτικές ώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή. Η βελτίωση μέσω της πλάσμαφαίρεσης οφείλεται στη μείωση των φλεγμονωδών μεσολαβτών (αυτοαντισώματα, συμπλήρωμα, κυτταροκίνες). Αναφέρεται σε μελέτη ασθενών με σοβαρή αναπηρία επί της υποτροπής πως η αρχική αντιμετώπιση με γλυκοκορτικοειδή και πλάσμαφαίρεση παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα από την καθυστερημένη έναρξη της πλάσμαφαίρεσης (74). Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί η γ-σφαιρίνη για τη μείωση των υποτροπών σε χρόνια φάση (75). Λόγω της χρόνιας φυσικής ιστορίας των NMOSD που εμφανίζει υποτροπές και καταλείπει μη αναστρέψιμη αναπηρία παραδοσιακά απαιτείται χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή, εφόσον γίνει η διάγνωση της νόσου (76, 77). Η αζαθειοπρίνη χορηγείται σε δοσολογία 2-3 mg/kg και η πλήρης δράση του φαρμάκου εμφανίζεται σε 3-6 μήνες (78). Επιπλέον έχουν χρησιμοποιηθεί mycophenolatemofetil, rituximab, μεθοτρεξάτη, μιτοξανδρόνη και από του στόματος γλυκοκορτικοειδή. Πιο δραστικές από αυτές τις θεραπείες θεωρούνται η αζαθειοπρίνη, rituximab και mycophenolate mofetil (79, 80).

Η διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής συνιστάται για τουλάχιστον 5 χρόνια σε ασθενείς με θετικά αντισώματα έναντι AQP4 περιλαμβανομένων και των ασθενών με εμφάνιση ενός μόνο επεισοδίου, λόγω του υψηλού κινδύνου εμφάνισης υποτροπής (81). Ενίοτε υποστηρίζεται η μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία λόγω της σοβαρότητας της φυσικής πορείας της νόσου, ωστόσο, προτείνεται και η χορήγηση ανάλογα με τη σοβαρότητα των επεισοδίων και της εξέλιξης της αναπηρίας.

Με στόχο την καταστολή παραγωγής αντισωμάτων έναντι AQP4, πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε η ριτουξιμάπη με θετικά αποτελέσματα. Παρά τη βελτίωση, η μείωση του αριθμού των αντισωμάτων έναντι AQP4-IgG δε φαίνεται να συσχετίζεται με την κλινική βελτίωση και δε συνιστάται η παρακολούθησή τους για την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Σε μελέτη 100 ατόμων με ΝΜΟ, αναφέρεται μείωση σε ποσοστό 96% της ετήσιας συχνότητας υποτροπών σε σύγκριση προ θεραπείας (82). Παρά τα θεαματικά αποτελέσματα με τη χορήγηση του rituximab, αναφέρεται επανεμφάνιση υποτροπών μετά τη διακοπή της θεραπείας με rituximab στα 2/3 των ασθενών, ενώ ένας αριθμός ασθενών αναφέρεται πως δε βελτιώνεται καθόλου (83,84). Επίσης, έχει περιγράψει η αύξηση των επιπέδων του BAFF κατά την έναρξη της θεραπείας και πριν τη μείωση των CD27<sup>+</sup> Β-λεμφοκυττάρων μήνης, γεγονός που ενδεχομένως ερμηνεύει την αύξηση των αντισωμάτων έναντι AQP4-IgG που παρατηρείται σε κάποιους ασθενείς, η οποία εντούτοις δε σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου (40).

Το eculizumab αποτελεί ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει το τμήμα του



συμπληρώματος C5. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με 143 ασθενείς με NMOSD με θετικά αντισώματα έναντι AQP4-IgG αναφέρεται η μείωση των υποτροπών οφειλόμενη στη λήψη eculizumab(85).

Το inebilizumab και το satralizumab είναι δύο υποσχόμενα εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα. Το inebilizumab, αντι-CD19 μονοκλωνικό αντίσωμα, έχει πάρει πρόσφατα έγκριση από τον FDA (U.S. Food and Drug Administration) (τον Ιούνιο 2020) για τη θεραπεία της νόσου στο φάσμα της NMO (86). Από την άλλη, το satralizumab που αποτελεί ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 και είναι το πρώτο αυτοχορηγούμενο υποδόριας χορήγησης φάρμακο για την NMOSD έχει πάρει πρόσφατα έγκριση από τον FDA (Αύγουστος 2020) (87).

### 3. Β-λεμφοκύτταρα και MOGAD

Προς το παρόν, οι γνώσεις αναφορικά με το ρόλο των Β-λεμφοκυττάρων στις διαταραχές που σχετίζονται με το αντίσωμα MOG-IgG είναι περιορισμένες. Μελέτες με χρήση μυών που εμφάνιζαν ανεπάρκεια Β-λεμφοκυττάρων σε μοντέλο ΠΑΕ κατόπιν ανοσοποίησης με MOG απέδειξαν ότι Β-κύτταρα είναι απαραίτητα για την ανάρρωση μετά από την επαγωγή της ΠΑΕ μέσω της παραγωγής IL-10 και την έκφραση του CD40 (88). Επιπρόσθετα, σε γενεές διαγονιδιακών μυών όπου τα Τ- και τα Β-κύτταρα εξέφραζαν τον ειδικό υποδοχέα τους έναντι της MOG φαίνεται πως ανέπτυξαν αυθόρμητα μια μορφή της ΠΑΕ με βλάβες στο οπτικό νεύρο και στη σπονδυλική στήλη που χαρακτηριζόταν από έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση (21, 89). Εντούτοις, στα μοντέλα αυτά φαίνεται ότι οι κυτταρικά διαμεσολαβούμενες ιδιότητες των Β-λεμφοκυττάρων είναι αυτές που συνιστούν ανοσογονικότητα, σε αντίθεση με την παραγωγή αντι-MOG αντισωμάτων. Επιπροσθέτως, υποστηρίζεται πως ο ρόλος των αντιγονοειδικών για τη MOG Β-λεμφοκυττάρων που παράγονται δεν περιορίζεται στην αντιγονοπαρουσίαση. Η υψηλή έκφραση του MHC II και τα συνδιεγερτικά μόρια των ενεργοποιημένων Β-κυττάρων υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην προαγωγή προφλεγμονωδών Τ-κυτταρικών αποκρίσεων ως αποτέλεσμα της αντιγονοπαρουσίασης (1,90). Επίσης, σημαντική κρίνεται και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο GM-CSF (91). Παράλληλα, ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα εναντίον της MOG που ενεργοποιούνται από την ίδια την MOG μπορούν να οδηγήσουν τα Β-κύτταρα σε διαφοροποίηση είτε προς πλάσματοκύτταρα, είτε σε Β-κύτταρα μνήμης και κατ' επέκταση σε μαζική παραγωγή αντιγονοειδικών αντισωμάτων IgG1. Σε πειραματικό μοντέλο αυτόματης ΠΑΕ σε μύες τροποποιημένους μόνο για TCR<sup>MOG</sup>T-λεμφοκύτταρα, τα ειδικά αυτά Τ-λεμφοκύτταρα προάγουν τον πολλαπλασιασμό Β-κυττάρων από το ενδογενές ανοσιακό ρεπερτόριο, τα οποία παράγουν περαιτέρω ειδικά αυτοαντισώματα που συνδέονται με ένα δομικό

επίτοπο της πρωτεΐνης MOG (92) και τα οποία όμως σχετίζονται με κλινικό φαινότυπο πειραματικής νόσου που ομοιάζει την RRMS. Η αλληλεπίδραση μεταξύ Τ- και Β-κυττάρων ρυθμίζει την ωρίμανση συγγένειας, την μετάπτωση τάξης των αντισωμάτων σε IgG1 και την ανάπτυξη φλεγμονώδους απομυελίνωσης (89, 93). Επιπρόσθετα, η παρουσία των ειδικών Β-κυττάρων για τη MOG φαίνεται πως προάγει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των ειδικών Τ-κυττάρων. Τα Β-λεμφοκύτταρα εμπλέκονται ενεργά σε αυτές τις αυτοάνοσες διαταραχές, κυρίως λόγω της ικανότητάς τους να παράγουν συγκεκριμένα αυτοαντισώματα (93). Πρόσφατη μελέτη υποστήριξε τη διαφορετική συγκέντρωση αυτοαντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης MOG και των κυκλοφορούντων Β-κυττάρων έναντι της MOG, γεγονός που αποδεικνύει τις διαφορετικές πηγές παραγωγής των αντι MOG αντισωμάτων: (i) τα πλάσματοκύτταρα μακράς διάρκειας (CD20<sup>-</sup>) και (ii) τα Β-κύτταρα μνήμης (CD20<sup>+</sup>) που διαφοροποιούνται εύκολα σε αντι-MOG εκκριτικά κύτταρα (94, 95). Τα Β-κύτταρα αποτελούν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που εσωτερικεύουν επιλεκτικά το αντιγόνο τους και το παρουσιάζουν στα Τ-κύτταρα σε συγκεντρώσεις 10<sup>3</sup>- έως 10<sup>4</sup> φορές χαμηλότερες που αυτές που απαιτεί η παρουσίασή του από μη ειδικά Β-κύτταρα ή μονοκύτταρα (90).

Η πρώτη γραμμή θεραπεία στην οξεία φάση της νόσου που έχει σκοπό την απομάκρυνση των αυτοαντισωμάτων και την ανοσοκαταστολή είναι η αγωγή με κορτικοστεροειδή -μεθυλπρεδνιζολόνη 1g για 3-5 μέρες, η γ σφαιρίνη (σύνολο 2g/kg σε 2-5 μέρες) και η πλάσμαφαίρεση (5-7 συνεδρίες). Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη φλεγμονή, μειώνουν τη διαπερατότητα του ΑΕΦ και οδηγούν στη μείωση παραγωγής των αυτοαντισωμάτων. Η θεραπεία συντήρησης και η απόφαση για χρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία στηρίζεται στην πιθανότητα υποτροπής. Επίσης, βασίζεται στην ανταπόκριση στις πρώτες γραμμές θεραπείας καθώς και τη σοβαρότητα και τη βελτίωση μετά το πρώτο επεισόδιο. Παρά τη θεωρία για συγκεκριμένη θεραπεία έναντι Β-λεμφοκυττάρων αυξάνονται τα περιστατικά τα οποία υποτροπιάσαν μετά τη χορήγηση rituximab. Καλή ανταπόκριση αναφέρεται μετά από συστηματική χορήγηση γ-σφαιρίνης ανά 4 βδομάδες ως θεραπεία συντήρησης (96).

Συμπερασματικά, το ΚΝΣ ασθενών με αυτοάνοσες διαταραχές, όπως η ΠΣ, η NMOSD και η MOGAD παρέχει ένα ευνοϊκό περιβάλλον ανάπτυξης Β-λεμφοκυττάρων με απόρροια την άμεση εμπλοκή τους στην παθογένεση της νόσου. Συνεπώς, με τη μελέτη της ανοσολογίας τους σε αυτοάνοσες διαταραχές επιτυγχάνεται η ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν τα Β-λεμφοκύτταρα με σκοπό τη δυνατότητα βελτίωσης των θεραπευτικών επιλογών με τον καταλληλότερο τρόπο και τη διεύρυνση του θεραπευτικού οπλοστασίου. Μελλοντικές έρευνες θα







έχουν ως στόχο τον εντοπισμό δεικτών διαφορετικών υπομονάδων των Β-λεμφοκυττάρων, την κατανόηση των ανασταλτικών και ανοσοδιεγερτικών επιδράσεών τους, αλλά και την εξατομικευμένη θεραπεία ασθενών με βάση την ποσότητα και την ποιότητα εμπλοκής των Β-λεμφοκυττάρων και του ανοσολογικού τους προφίλ.

## Βιβλιογραφία

- Parker Harp CR, Archambault AS, Sim J, Ferris ST, Mikesell RJ, Koni PA, et al. B Cell Antigen Presentation Is Sufficient To Drive Neuroinflammation in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *J Immunol*. 2015.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
- Grigoriadis N, Tselios T, Deraos S, Orologas A, Deraos G, Matsoukas J, et al. Animal models of central nervous system immune-mediated diseases: therapeutic interventions with bioactive peptides and mimetics. *Curr Med Chem*. 2005;12(13):1513-9.
- Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*. 2011;164(4):1079-106.
- Litzenburger T, Fässler R, Bauer J, Lassmann H, Linington C, Wekerle H, et al. B lymphocytes producing demyelinating autoantibodies: Development and function in gene-targeted transgenic mice. *J Exp Med*. 1998.
- 't Hart BA, Dunham J, Faber BW, Laman JD, van Horsen J, Bauer J, et al. A B cell-driven autoimmune pathway leading to pathological hallmarks of progressive multiple sclerosis in the marmoset experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Front Immunol*. 2017;8(JUL):1-14.
- Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. Vol. 50, *Autoimmunity*. 2017. p. 57-60.
- Agahozo MC, Peferoen L, Baker D, Amor S. CD20 therapies in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis - Targeting T or B cells? [Internet]. Vol. 9, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier; 2016. p. 110-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.011>
- Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R, Somers V. B cells are multifunctional players in multiple sclerosis pathogenesis: Insights from therapeutic interventions. *Frontiers in Immunology*. 2015.
- von Büdingen HC, Bar-Or A, Zamvil SS. B cells in multiple sclerosis: Connecting the dots. *Current Opinion in Immunology*. 2011.
- Pikor NB, Prat A, Bar-Or A, Gommerman JL. Meningeal Tertiary Lymphoid Tissues and Multiple Sclerosis: A Gathering Place for Diverse Types of Immune Cells during CNS Autoimmunity. *Front Immunol*. 2016;
- Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130(4):1089-104.
- Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Annals of Neurology*. 2018.
- Staun-Ram E, Miller A. Effector and regulatory B cells in Multiple Sclerosis. *Clin Immunol [Internet]*. 2017;184:11-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.014>.
- Van Kaer L, Postoak JL, Wang C, Yang G, Wu L. Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE [Internet]. Vol. 16, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer US; 2019. p. 531-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-019-0221-5>.
- Blauth K, Owens GP, Bennett JL. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6(NOV):1-7.
- Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52-week phase II trial. *Neurology*. 2010;74(23):1860-7.
- James ML, Hoehne A, Mayer AT, Lechtenberg K, Moreno M, Gowrishankar G, et al. Imaging B cells in a mouse model of multiple sclerosis using<sup>64</sup>Cu-rituximab PET. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1845-51.
- Parker Harp CR, Archambault AS, Sim J, Shlomchik MJ, Russell JH, Wu GF. B cells are capable of independently eliciting rapid reactivation of encephalitogenic CD4 T cells in a murine model of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2018;13(6):1-20.
- Kinzel S, Weber MS. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence. *CNS Drugs*. 2016;30(12):1137-48.
- Molnarfi N, Schulze-Topphoff U, Weber MS, Patarroyo JC, Prod'homme T, Varrin-Doyer M, et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. *J Exp Med*. 2013;210(13):2921-37.
- Kinzel S, Weber MS. The role of peripheral CNS-directed antibodies in promoting inflammatory CNS demyelination. *Brain Sci*. 2017;7(7):1-11.
- Waisman A, Johann L. Antigen-presenting cell diversity for T cell reactivation in central nervous system autoimmunity. *J Mol Med*. 2018;96(12):1279-92.
- Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas



- R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell*. 2018.
25. Ransohoff RM. Immune-cell crosstalk in multiple sclerosis. *Nature*. 2018.
26. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med*. 2012.
27. Vasileiadis GK, Dardiotis E, Mavropoulos A, Tsouris Z, Tsimourtou V. Regulatory B and T lymphocytes in multiple sclerosis : friends or foes ? *Autoimmun Highlights [Internet]*. 2018;9(1):1-15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13317-018-0109-x>.
28. Zhang J, Lapato A, Bodhankar S, Vandembark AA, Offner H. Treatment with IL-10 producing B cells in combination with E2 ameliorates EAE severity and decreases CNS inflammation in B cell-deficient mice. *Metab Brain Dis*. 2015.
29. Pennati XA, Ng S, Wu Y, Murphy JR, Deng XJ, Rangaraju XS, et al. Regulatory B Cells Induce Formation of IL-10-Expressing T Cells in Mice with Autoimmune Neuroinflammation. 2016;36(50):12598-610.
30. Bjarnadóttir K, Benkhoucha M, Merkler D, Weber MS, Payne NL, Bernard CCA, et al. B cell-derived transforming growth factor- $\beta$ 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation. *Sci Rep [Internet]*. 2016;6(September):1-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep34594>.
31. Xiong Y, Cheng S, Wu X, Ren Y, Xie X. Changes of B cell subsets in central pathological process of autoimmune encephalomyelitis in mice. *BMC Immunol*. 2019;20(1):1-11.
32. Batoulis H, Wunsch M, Birkenheier J, Rottlaender A, Gorboulev V, Kuerten S. Central nervous system infiltrates are characterized by features of ongoing B cell-related immune activity in MP4-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Immunol [Internet]*. 2015;158(1):47-58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.03.009>.
33. Niino M, Hirotsu M, Miyazaki Y, Sasaki H. Memory and naïve B-cell subsets in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2009;464(1):74-8.
34. Rizzo F, Giacomini E, Mechelli R, Buscarinu MC, Salvetti M, Severa M, et al. Interferon- $\beta$  therapy specifically reduces pathogenic memory B cells in multiple sclerosis patients by inducing a FAS-mediated apoptosis. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(9):886-94.
35. Weber MS, Starck M, Wagenpfeil S, Meinl E, Hohlfeld R, Farina C. Multiple sclerosis: Glatiramer acetate inhibits monocyte reactivity in vitro and in vivo. *Brain*. 2004;127(6):1370-8.
36. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber MS. Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis—towards specific targeting of pathogenic function. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):1-18.
37. Ireland SJ, Blazek M, Harp CT, Greenberg B, Frohman EM, Davis LS, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting Multiple Sclerosis: Clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity*. 2012;45(5):400-14.
38. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: Emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
39. Sellner J, Koczi W, Harrer A, Oppermann K, Obregon-Castrillo E, Pilz G, et al. Glatiramer acetate attenuates the pro-migratory profile of adhesion molecules on various immune cell subsets in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(3):381-9.
40. Kowarik MC, Pellkofer HL, Cepok S, Korn T, Kümpfel T, Buck D, et al. Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS. *Neurology*. 2011;76(14):1214-21.
41. Blumenfeld S, Staun-Ram E, Miller A. Fingolimod therapy modulates circulating B cell composition, increases B regulatory subsets and production of IL-10 and TGF $\beta$  in patients with Multiple Sclerosis. *J Autoimmun*. 2016;70:40-51.
42. Grützke B, Hucke S, Gross CC, Herold MVB, Posevitz-Fejfar A, Wildemann BT, et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(2):119-30.
43. Bail K, Notz Q, Rovituso DM, Schampel A, Wunsch M, Koeniger T, et al. Differential effects of FTY720 on the B cell compartment in a mouse model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-15.
44. Smith MD, Martin KA, Calabresi PA, Bhargava P. Dimethyl fumarate alters B-cell memory and cytokine production in MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(5):351-5.
45. Lundy SK, Wu Q, Wang Q, Dowling CA, Taitano SH, Mao G, et al. Dimethyl fumarate treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis influences B-cell subsets. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(2).
46. Li R, Rezk A, Ghadiri M, Luessi F, Zipp F, Li H, et al. Dimethyl Fumarate Treatment Mediates an Anti-Inflammatory Shift in B Cell Subsets of Patients with Multiple Sclerosis. *J Immunol*. 2017;198(2):691-8.
47. Krumbholz M, Meinl I, Kümpfel T, Hohlfeld R, Meinl E. Natalizumab disproportionately increases







- circulating pre-B and B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(17):1350-4.
48. Warnke C, Stettner M, Lehmsiek V, Dehmel T, Mausberg AK, Von Geldern G, et al. Natalizumab exerts a suppressive effect on surrogates of B cell function in blood and CSF. *Mult Scler*. 2015;21(8):1036-44.
  49. Mellergård J, Edström M, Jenmalm MC, Dahle C, Vrethem M, Ernerudh J. Increased B cell and cytotoxic NK cell proportions and increased T cell responsiveness in blood of natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2013;8(12):1-11.
  50. Planas R, Jelčić I, Schippling S, Martin R, Sospedra M. Natalizumab treatment perturbs memory- and marginal zone-like B-cell homing in secondary lymphoid organs in multiple sclerosis. *Eur J Immunol*. 2012;42(3):790-8.
  51. Von Glehn F, Farias AS, De Oliveira ACP, Damasceno A, Longhini ALF, Oliveira EC, et al. Disappearance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands after natalizumab treatment of multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2012;18(7):1038-41.
  52. Lehmann-Horn K, Sagan SA, Bernard CCA, Sobel RA, Zamvil SS. B-cell very late antigen-4 deficiency reduces leukocyte recruitment and susceptibility to central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol*. 2015;77(5):902-8.
  53. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
  54. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Giovannoni G, Schmierer K. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):961-9.
  55. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ocrevus (ocrelizumab) [Bula]. 2017.
  56. Syed YY. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2018.
  57. Mitsdoerffer M, Kuchroo V, Korn T. Immunology of neuromyelitis optica: A T cell-B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1283(1):57-66.
  58. Steinman L, Bar-Or A, Behne JM, Benitez-Ribas D, Chin PS, Clare-Salzler M, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(5):e276.
  59. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):12970-93.
  60. Bar-Or A, Steinman L, Behne JM, Benitez-Ribas D, Chin PS, Clare-Salzler M, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(5):e277.
  61. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2(3):e104.
  62. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KGC, Dörner T, et al. Competence and competition: The challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nature Reviews Immunology*. 2006.
  63. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011.
  64. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: Clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(2):149-64.
  65. Cassese G, Arce S, Hauser AE, Lehnert K, Moewes B, Mostarac M, et al. Plasma Cell Survival Is Mediated by Synergistic Effects of Cytokines and Adhesion-Dependent Signals. *J Immunol*. 2003.
  66. Içöz S, Tüzün E, Kürtüncü M, Durmuş H, Mutlu M, Eraksoy M, et al. Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients. *Int J Neurosci*. 2010.
  67. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The role of B cells and antibodies in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. *Front Immunol*. 2019;10(FEB).
  68. Chu VT, Fröhlich A, Steinhäuser G, Scheel T, Roch T, Fillatreau S, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol*. 2011.
  69. Deenick EK, Chan A, Ma CS, Gatto D, Schwartzberg PL, Brink R, et al. Follicular Helper T Cell Differentiation Requires Continuous Antigen Presentation that Is Independent of Unique B Cell Signaling. *Immunity*. 2010.
  70. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*. 2014.
  71. Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC, Molnarfi N, Karnezis T, Lehmann-Horn K, et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol*. 2010.
  72. Lehmann-Horn K, Schleich E, Hertenberg D, Hapfelmeier A, Kümpfel T, von Bubnoff N, et al. Anti-CD20 B-cell depletion enhances monocyte reactivity in neuroimmunological disorders. *J Neuroinflammation*. 2011.
  73. Häusler D, Häusser-Kinzel S, Feldmann L, Torke S, Lepennetier G, Bernard CCA, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(39):9773-8.



74. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé J-L, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51.
75. Viswanathan S, Wong AHY, Quek AML, Yuki N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2015 May;282:92-6.
76. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology*. 2010.
77. Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Nov;17(11):48.
78. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurology*. 2007.
79. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1-16.
80. Stellmann J-P, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):639-47.
81. Carroll WM, Fujihara K. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 May;12(3):244-55.
82. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung AR, Jo HJ, Hwang SH, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: Influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):989-95.
83. Radaelli M, Moiola L, Sangalli F, Esposito F, Barcella V, Ferrè L, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients. *Mult Scler*. 2016;22(4):511-9.
84. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: Multicenter Study of Treatment Efficacy. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):324-30.
85. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug;381(7):614-25.
86. Frampton JE. Inebilizumab: First Approval. *Drugs*. 2020 Aug;80(12):1259-64.
87. Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020 Nov;31(6):462-8.
88. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002.
89. Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, Holz A. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest*. 2006.
90. Lanzavecchia A. Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature*. 1985.
91. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med*. 2015.
92. Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, Lassmann H, Bösl MR, Dunn R, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med*. 2009.
93. Bettelli E, Baeten D, Jäger A, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2006;116(9):2393-402.
94. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science* (80). 2002.
95. Winklmeier S, Schlüter M, Spadaro M, Thaler FS, Vural A, Gerhards R, et al. Identification of circulating MOG-specific B cells in patients with MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2019.
96. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov;75(11):1355-63.





## ΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Natsis Konstantinos<sup>1,2</sup>, Terzoudi Aikaterini<sup>3</sup>, Zekeridou Anastasia<sup>4</sup>, Mavraki Eleni<sup>3</sup>, Grigoriadis Nikolaos<sup>5</sup>, Iliopoulos Ioannis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Διδρυματικό μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Νευροανοσολογία»

<sup>2</sup> Νευρολογική κλινική ΓΝ Σερρών

<sup>3</sup> Πανεπιστημιακή Νευρολογική κλινική ΔΠΘ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

<sup>4</sup> Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, USA

<sup>5</sup> Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική κλινική ΑΠΘ ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

### Περίληψη

Τα μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο στη θεραπευτική διαφόρων νοσημάτων. Τα τελευταία χρόνια η χρήση τους στις νευρολογικές παθήσεις είναι αληθινά κλάμα που οδήγησε σε νέες θεραπευτικές επιλογές ειδικά στην κατηγορία των απομυελινωτικών παθήσεων του ΚΝΣ. Το παρόν άρθρο αποτελεί μια προσπάθεια εκτενούς ανασκόπησης της βιβλιογραφίας για τη χρήση των θεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων στις απομυελινωτικές νευρολογικές παθήσεις. Περιλαμβάνει το σύνολο των διαφορετικών μονοκλωνικών αντισωμάτων που έχουν δοκιμαστεί σε αυτή την κατηγορία νευρολογικών παθήσεων, ανεξαρτήτως από το αν έχουν λάβει επίσημη ένδειξη για τη χορήγησή τους ή όχι. Επίσης γίνεται αναλυτική αναφορά σε ορισμένες βασικές έννοιες που αφορούν τα μονοκλωνικά αντισώματα όπως είναι η δομή, ο μηχανισμός δράσης και η ονοματολογία τους.

**Λέξεις κλειδιά:** μονοκλωνικά αντισώματα, απομυελινωτικές παθήσεις, πολλαπλή σκλήρυνση, οπτική νευρομυελίτιδα, natalizumab, alemtuzumab, rituximab

## MONOCLONAL ANTIBODIES IN DEMYELINATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Natsis Natsis Konstantinos<sup>1,2</sup>, Terzoudi Aikaterini<sup>3</sup>, Zekeridou Anastasia<sup>4</sup>, Mavraki Eleni<sup>3</sup>, Grigoriadis Nikolaos<sup>5</sup>, Iliopoulos Ioannis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Inter-institutional Programme of Postgraduate Studies (IPPS) "Neuroimmunology"

<sup>2</sup> Department of Neurology, General Hospital of Thrace

<sup>3</sup> Department of Neurology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

<sup>4</sup> Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, USA

<sup>5</sup> Β' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

### Abstract

Monoclonal antibodies are increasingly used in the treatment of various diseases. Their use in neurological diseases increases rapidly, leading to new treatment options, especially in the category of demyelinating diseases of central nervous system. The aim of this study is to provide an extensive review of the literature on the use of therapeutic monoclonal antibodies in demyelinating neurological diseases. Numerous monoclonal antibodies that have been used in demyelinating diseases of central nervous system are included, regardless of whether they have received official approval for their administration or not. There is also a detailed reference to basic concepts of monoclonal antibodies such as their structure, mechanism of action and nomenclature.

**Key words:** monoclonal antibodies, demyelinating diseases, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, natalizumab, alemtuzumab, rituximab





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1975 οι Georges Köhler και César Milstein δημοσίευσαν ένα άρθρο στο οποίο περιέγραφαν την παραγωγή αντισωμάτων προκαθορισμένης ειδικότητας που παραγόταν από ένα συγκεκριμένο κλώνο κυττάρων [1]. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1984, τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για τη συγκεκριμένη ανακάλυψή τους. Το συγκεκριμένο άρθρο ήταν η απαρχή της δημιουργίας μιας νέας γενιάς φαρμάκων, των μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία σύντομα βρήκαν πολλαπλές εφαρμογές σε πολλούς τομείς της ιατρικής όπως η διάγνωση και η θεραπευτική πολλών νοσημάτων.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία για τη δομή, τη λειτουργία και την παραγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων, καθώς επίσης και οι θεραπευτικές επιλογές που προσφέρουν στις απομυελινωτικές νευρολογικές παθήσεις του ΚΝΣ, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και το φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας.

## ΔΟΜΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Όπως λέει και η ονομασία τους είναι αντισώματα που προέρχονται από έναν συγκεκριμένο κλώνο Β λεμφοκυττάρων. Πρόκειται ουσιαστικά για αντισώματα που έχουν την τυπική δομή των ανοσοσφαιρινών. Αποτελούνται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (2 ελαφρές και 2 βαριές) που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς σε σχήμα Υ.

Η βάση του σχηματιζόμενου Υ αποτελεί το σταθερό τμήμα (Fc – fragment crystallizable) το οποίο δεν συνδέεται με κάποιο αντιγόνο αλλά κατά κάποιον τρόπο τροποποιεί και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού καθορίζοντας αν το αντίσωμα προσδεθεί σε κάποιο υποδοχέα κυττάρου ή αν ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα.

Τα δύο σκέλη του Υ αποτελούν το μεταβλητό τμήμα (Fv – fragment variable) το οποίο αποτελείται από τις περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας (Complementarity Determining Regions – CDRs) και φυσικά περιέχει το τμήμα Fab (fragment antigen binding) το οποίο αποτελεί την ειδική περιοχή σύνδεσης με το αντιγόνο και καθορίζει το βαθμό συγγένειας με αυτό.

## ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα πρώτα μονοκλωνικά αντισώματα που παρήχθησαν ήταν εξολοκλήρου, δηλαδή και το σταθερό και το μεταβλητό τμήμα, από ποντίκια (murine). Αυτό όμως είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονταν στην αντίδραση του ανθρώπινου οργανισμού στις πρωτεΐνες ποντικού που περιείχε το μονοκλωνικό αντίσωμα. Αυτό προκάλεσε την ανάγκη δημιουργίας νέων και λιγότερο αλλεργιογόνων μονοκλωνικών αντισωμάτων και έτσι δημι-

ουργήθηκαν τα χιμαιρικά μονοκλωνικά αντισώματα που αποτελούνται από σταθερό τμήμα παρόμοιο του ανθρώπου και μεταβλητό τμήμα παρόμοιο του ποντικού (34% ποντικού 66% ανθρώπου). Πήραν το όνομά τους από το τέρας της ελληνικής μυθολογίας Χίμαιρα που είχε σώμα κασίκας, κεφάλι λιονταριού και ουρά φιδιού. Η γενετική δανείστηκε τον όρο Χίμαιρα από την ελληνική μυθολογία για να περιγράψει την ένωση δύο διαφορετικών και ετερόκλητων στοιχείων σε ένα. Το επόμενο βήμα ήταν να μειωθεί ακόμη περισσότερο η παρουσία πρωτεϊνικού υλικού από ποντίκια και έτσι δημιουργήθηκαν τα ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα που περιέχουν μόνο τα CDRs ποντικού ενώ όλο το υπόλοιπο είναι παρόμοιο του ανθρώπου (10% ποντικού 90% ανθρώπου). Πρόσφατα άρχισαν να δημιουργούνται και τα πρώτα εξολοκλήρου παρόμοια του ανθρώπου μονοκλωνικά αντισώματα (100% ανθρώπου).

Η ονομασία του κάθε μονοκλωνικού αντισώματος μας φανερώνει την προέλευσή του καθώς επίσης και το όργανο ή σύστημα στόχο του. Όλα έχουν την κατάληξη -mab (Monoclonal AntiBody) και πριν από αυτή υπάρχει μια συλλαβή που υποδηλώνει την προέλευσή του, -mo- αν πρόκειται για 100% αντισώματα ποντικού, -xi- αν είναι χιμαιρικά, -zu- αν είναι ανθρωποποιημένο, -u- αν είναι εξολοκλήρου παρόμοιο του ανθρώπου. Η αμέσως προηγούμενη συλλαβή φανερώνει το σύστημα στόχο ή την κατηγορία παθήσεων για την οποία δημιουργήθηκε το κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα όπως για παράδειγμα -li- αν ο στόχος είναι το ανοσοποιητικό σύστημα, -tum- ή -tu- αν στοχεύει σε νεοπλασίες, -ner- αν αφορά νευρολογικές νόσους [2].

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Η δράση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στους στόχους τους γίνεται μέσω διαφόρων μηχανισμών, οι οποίοι θα μπορούσαν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία αφορά τις περιπτώσεις όπου το μονοκλωνικό αντίσωμα αλληλεπιδρά μέσω του τμήματος Fab με τα μόρια στόχους. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να γίνεται μέσω σύνδεσης, αναστολής ή σηματοδότησης. Στη σύνδεση, το μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται στο μόριο στόχο και χωρίς να παρουσιάζει καμία επίδραση στη λειτουργικότητά του, εμποδίζει τη σύνδεση ενός μορίου επιδρώντας έτσι στη βιολογική του ιδιότητα [2]. Στην αναστολή το μονοκλωνικό αντίσωμα αναστέλλει συγκεκριμένους επιτόπους εμποδίζοντας έτσι το μόριο στόχο να ενεργοποιήσει ή να αναστείλει τη σηματοδότηση χωρίς όμως να το καταστρέφει. Παράδειγμα τέτοιου είδους αλληλεπίδρασης αποτελούν τα fremanezumab, erenumab και galcanezumab. Στη σηματοδότηση, το μονοκλωνικό αντίσωμα επάγει τη σηματοδότηση διαφόρων μορίων μέσω του μηχανισμού της μίμησης.





Η δεύτερη κατηγορία αφορά τη δράση των μονοκλωνικών αντισωμάτων μέσω της λύσης και καταστροφής των κυττάρων στόχων ενεργοποιώντας κυτταροτοξικές ανοσοολογικές αποκρίσεις. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω τριών δρόμων, ανάλογα με το είδος του σταθερού τμήματος Fc του μονοκλωνικού αντισώματος. Ο πρώτος είναι η εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (complement dependent cytotoxicity, CDC) όπου μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος έχουμε καταστροφή του κυττάρου στόχου. Το μονοπάτι της CDC ενεργοποιείται κυρίως όταν το τμήμα Fc του μονοκλωνικού αντισώματος είναι της τάξης IgG1 ή IgG3 [3]. Ο δεύτερος δρόμος είναι η εξαρτώμενη από αντίσωμα κυτταρομεσολαβητική κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) όπου το μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται μέσω του Fc τμήματός του σε κύτταρα του ανοσοποιητικού (μονοκύτταρα, μακροφάγα ή κύτταρα φυσικούς φονείς) τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν την καταστροφή του κυττάρου στόχου [4]. Ο τρίτος δρόμος είναι μέσω της φαγοκυττάρωσης όπου το μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που έχουν την ικανότητα φαγοκυττάρωσης (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα ή δενδριτικά κύτταρα) και προκαλείται έτσι η καταστροφή των κυττάρων στόχων [4]. Η ADCC και η φαγοκυττάρωση ενεργοποιούνται κυρίως όταν το τμήμα Fc είναι κυρίως IgG3 ή IgG1 και λιγότερο IgG4 ή IgG2. Τέτοιου είδους δράση έχουν για παράδειγμα το alemtuzumab και το rituximab.

Η τρίτη κατηγορία αφορά τη μεταφορά μέσω των μονοκλωνικών αντισωμάτων διαφόρων ουσιών μέσα στα κύτταρα στόχο.

## ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η συχνότερη φλεγμονώδης νόσος του ΚΝΣ είναι η πολλαπλή σκλήρυνση και μάλιστα αποτελεί τη συχνότερη αιτία μόνιμης νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες [5]. Είναι λογικό και αναμενόμενο λοιπόν η έρευνα να στρέφεται προς την κατεύθυνση της ανεύρεσης ολοένα και περισσότερων νέων φαρμάκων για την καταπολέμησή της. Από το 2009 και την έγκριση του natalizumab μέχρι και σήμερα η φαρμακευτική φαρέτρα έναντι της πολλαπλής σκλήρυνσης έχει ενισχυθεί σημαντικά με μια πληθώρα μονοκλωνικών αντισωμάτων, στοχεύοντας ουσιαστικά στην καταπολέμηση της νόσου και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

## Natalizumab

**Μηχανισμός δράσης:** Η μετανάστευση των λεμφοκυττάρων από την περιφέρεια προς το ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού πιστεύεται ότι αποτελεί ένα από τα πρωταρχικά στάδια της παθοφυσιολογίας της πολλαπλής σκλήρυνσης [6]. Η μετανάστευση αυτή διαμεσολαβείται μέσω μορίων

προσκόλλησης όπως η α4β1-ιντεγκρίνη, η οποία είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων πλην των πολυμορφοπύρηνων [7]. Η αλληλεπίδραση της α4β1-ιντεγκρίνης με τον υποδοχέα VCAM-1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγειακών σχηματισμών του ΚΝΣ, διαμεσολαβεί τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων στις περιοχές της φλεγμονής εντός του ΚΝΣ [8-11].

Το natalizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα του οποίου το σταθερό τμήμα είναι IgG4κ παρόμοιο του ανθρώπου, ενώ το μεταβλητό τμήμα του προέρχεται από αντι-α4β1 αντίσωμα παρόμοιο του ποντικού [11]. Έτσι προσδέεται στην α4 υποομάδα της α4β1-ιντεγκρίνης (αλλά και της α4β7 ιντεγκρίνης) και αναστέλλει την πρόσδεσή της με τον υποδοχέα VCAM-1 εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την μετανάστευση των λεμφοκυττάρων προς το ΚΝΣ [12]. Το έμμεσο αποτέλεσμα αυτής της δράσης φυσικά είναι η εξασθένιση της φλεγμονής εντός του ΚΝΣ [13].

**Κλινικές μελέτες:** Το 2006 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα από δύο κλινικές μελέτες φάσης III, που ουσιαστικά έφεραν την επανάσταση στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης, εισάγοντας τα μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπευτική φαρέτρα των νευρολόγων. Στη μελέτη SENTINEL τυχαιοποιήθηκαν 1196 ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση που ελάμβαναν αγωγή με ιντερφερόνη β-1α για τουλάχιστον ένα έτος και παρουσίασαν τουλάχιστον μια υποτροπή. Από αυτούς οι 589 ασθενείς έλαβαν συμπληρωματικά natalizumab 300mg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για χρονικό διάστημα μέχρι 116 εβδομάδες ενώ οι υπόλοιποι 582 ασθενείς έλαβαν συμπληρωματικά placebo.

Η ομάδα που έλαβε συμπληρωματικά natalizumab παρουσίασε μείωση του σχετικού κινδύνου εξέλιξης της αναπηρίας κατά 24% καθώς επίσης και μια σχετική μείωση της ετήσιας συχνότητας των υποτροπών [14]. Στη μελέτη AFFIRM τυχαιοποιήθηκαν 942 ασθενείς, 627 από τους οποίους έλαβαν natalizumab 300mg ενδοφλεβίως, ενώ οι υπόλοιποι placebo, κάθε 4 εβδομάδες για χρονικό διάστημα μέχρι 116 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Μείωση του ρυθμού εξέλιξης της αναπηρίας στα 2 χρόνια κατά 42% (σχεδόν το διπλάσιο σε σχέση με τα αποτελέσματα της SENTINEL) και μείωση της ετήσιας συχνότητας των υποτροπών κατά 68% στην ομάδα που ελάμβανε natalizumab [15]. Επιπλέον, σε μια αναδρομική μελέτη της AFFIRM, το 64% των ασθενών που ελάμβαναν natalizumab σε σχέση με το 39% όσων λάμβαναν placebo, δεν παρουσίαζαν σημεία ενεργότητας της νόσου (NEDA) [16].

**Ενδείξεις:** Στις μέρες μας το natalizumab είναι μια από τις δραστηρότερες θεραπευτικές επιλογές για την πολλαπλή σκλήρυνση, ειδικά σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα της νόσου, συχνές κλινικές υποτροπές και μεγάλο φορτίο απομυελινωτικών πλακών στη μαγνητι-



κή τομογραφία. Ειδικότερα ενδείκνυται για ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου παρά την πλήρη και επαρκή αντιμετώπιση με τουλάχιστον μια νοσοτροποποιητική θεραπεία ή για ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη κλινική εικόνα που ορίζεται από 2 ή περισσότερες σοβαρού βαθμού υποτροπές σε χρονικό διάστημα ενός έτους και 1 ή περισσότερες εμπλουτιζόμενες εστίες στη μαγνητική τομογραφία ή σημαντική αύξηση του αριθμού των απομυελινωτικών εστιών.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ο τρόπος δράσης του όμως σε συνδυασμό με την υψηλή του δραστικότητα οδηγούν σε ένα μεγάλο μειονέκτημα: την μειωμένη ανοσοεπιτήρηση εντός του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προϊούσας πολλαπλασιαστικής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) [2]. Η μακροχρόνια χορήγηση natalizumab μπορεί να επιφέρει μακράς διάρκειας ελάττωση των λεμφοκυττάρων στο ΕΝΥ, ακόμα και για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά τη διακοπή του [17]. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην προκαλούμενη μείωση του αριθμού των δενδριτικών κυττάρων στους περιαγγειακούς χώρους που οδηγεί σε μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση [18]. Η PML είναι η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που προκαλείται από αναζωπύρωση του ιού JC εντός του ΚΝΣ, με συχνά θανατηφόρο έκβαση. Ο κίνδυνος εμφάνισης PML σε ασθενείς αρνητικούς για αντι-JCV αντισώματα που έλαβαν natalizumab για 1 έως και 24 μήνες και δεν είχαν λάβει άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή κατά το παρελθόν είναι της τάξης του 5,6%. Το ποσοστό αυτό εκτινάσσεται στο 11% όταν πρόκειται για θετικούς στα αντι-JCV αντισώματα ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και λαμβάνουν natalizumab για 25-48 εγχύσεις. Για αυτό το λόγο θα πρέπει η χορήγησή του να γίνεται με προσοχή τηρώντας ορισμένους κανόνες ασφαλείας όπως η τακτική μέτρηση του τίτλου των αντι-JCV αντισωμάτων των ασθενών, έτσι ώστε να αναγνωριστούν εκείνοι οι ασθενείς που έχουν υψηλό τίτλο αντισωμάτων και είναι ευάλωτοι να αναπτύξουν PML και στους οποίους θα πρέπει να συστηθεί η διακοπή του φαρμάκου. Ένα ακόμη σημείο που θα πρέπει να προσεχθεί ιδιαίτερα είναι ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με natalizumab αναπτύσσουν αντισώματα έναντι του φαρμάκου κάτι που οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών σχετιζόμενων με την έγχυσή του [19].

## Alemtuzumab

**Μηχανισμός δράσης:** Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα με σταθερή περιοχή IgG1κ που στοχεύει εκλεκτικά εναντίον του CD52. Η αρχική του ένδειξη ήταν για την αντιμετώπιση αιματολογικών κακοηθειών αλλά πλέον κυκλοφορεί σε νέα μορφή με ένδειξη την υποτροπιάζουσα μορφή της πολλαπλαστικής σκλήρυνσης. Το CD52 είναι ένα γλυκοπρωτεϊνικό μόριο που υπερεκφράζεται σε αρκετά

στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα T και B λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK), τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα αλλά όχι στα ουδετερόφιλα [20]. Το alemtuzumab προκαλεί σχεδόν πλήρη εξάλειψη αυτών των κυττάρων επιτυγχάνοντας σε σύντομο χρονικό διάστημα πλήρη λεμφοπενία [21]. Η αναγέννηση των B λεμφοκυττάρων ξεκινά μετά από χρονικό διάστημα περίπου 3 μηνών ενώ αντίθετα τα T λεμφοκύτταρα αργούν πολύ περισσότερο μένοντας πρακτικά σε μηδενικά επίπεδα για 12-18 μήνες [22]. Η χορήγησή του γίνεται σε δύο στάδια με μεσοδιάστημα ενός έτους. Στο πρώτο στάδιο χορηγείται 12mg ημερησίως για 5 μέρες και ακολουθεί το δεύτερο στάδιο ένα έτος αργότερα που χορηγείται στην ίδια δοσολογία αλλά για 3 ημέρες. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ο ονομαζόμενος επανεποικισμός του ανοσοποιητικού συστήματος από B και T λεμφοκύτταρα.

**Ενδείξεις:** Το alemtuzumab αρχικά δοκιμάστηκε σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλαστική σκλήρυνση χωρίς ουσιαστικά αποτελέσματα. Αυτό ενδεχομένως να εξηγείται από το γεγονός ότι είναι ένα φάρμακο που στοχεύει σε ανοσολογικό επίπεδο ενώ αντίθετως οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλαστική σκλήρυνση έχουν πλέον περάσει στο στάδιο της νόσου που χαρακτηρίζεται κυρίως από νευροεκφύλιση και όχι από νευροφλεγμονή [23].

**Κλινικές μελέτες:** Το 2012 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα δύο κλινικών μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα του alemtuzumab σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλαστική σκλήρυνση. Στη μελέτη CARE-MS1 μελετήθηκαν ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία είτε έλαβαν alemtuzumab είτε ιντερφερόνη β1α. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν μια μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση του ετήσιου αριθμού υποτροπών μετά από 2 χρόνια στην ομάδα που έλαβε το alemtuzumab. Εκεί που υπήρξε στατιστική σημαντικότητα ήταν το ποσοστό των ασθενών που παρέμενε ελεύθερο συμπτωμάτων που ήταν 74% για την ομάδα του alemtuzumab έναντι 56% για την ομάδα της ιντερφερόνης β1α [24]. Στη δεύτερη μελέτη CARE-MS2 συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλαστική σκλήρυνση και ταχεία κλινική επιδείνωση που ελάμβαναν ήδη άλλη φαρμακευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου υποτροπής, βελτίωση των επιδόσεων στην κλίμακα EDSS καθώς επίσης και βελτίωση των απεικονιστικών παραμέτρων στην μαγνητική τομογραφία [25]. Σε μία post-hoc ανάλυση των δεδομένων των δύο αυτών κλινικών μελετών βρέθηκε ότι το 80% των ασθενών που έλαβαν τις δύο ετήσιες δόσεις του alemtuzumab παρέμειναν ελεύθεροι ενεργότητας της νόσου [26]. Τα στοιχεία που προκύπτουν από την μελέτη των ασθενών των μελετών CARE-MS1 και 2 σε βάθος 5ετίας δείχνουν χαμηλό ποσοστό ετήσιου αριθμού υποτροπών, υψηλό ποσοστό ασθενών που παρέμειναν χωρίς ενεργότητα της νόσου, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών (70% στην CARE-







MS1 και 60% στην CARE-MS2) δεν χρειάστηκε να λάβουν επαναληπτική δόση μετά από ένα έτος λόγω πολύ καλής ανταπόκρισης [27, 28]. Επιπλέον σε μία άλλη μελέτη το alemtuzumab βρέθηκε να είναι η πιο καλή θεραπευτική αγωγή σε σχέση κόστους-οφέλους σε σύγκριση με τις υπόλοιπες θεραπείες δεύτερης γραμμής [29].

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του alemtuzumab είναι εκδηλώσεις αυτοανοσίας όπως η νόσος του Graves, το σύνδρομο Goodpasture και η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα. Επίσης συχνά αναφέρεται και μια οξεία φλεγμονώδης υπεραντίδραση κατά την έγχυση του φαρμάκου με πυρετό κεφαλαλγία και εξάνθημα που πιθανώς να οφείλεται σε απελευθέρωση κυτταροκινών. Πέρα από αυτές τις πιο συχνές έχουν αναφερθεί και άλλες σπανιότερες όπως μελάνωμα [30], ογκόμορφη απομυελίνωση [31], μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα [32], σαρκοείδωση [33, 34], αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία [35] και σοβαρές λοιμώξεις από CMV και λιστέρια [36, 37].

### Daclizumab (αποσύρθηκε)

**Μηχανισμός δράσης:** Το daclizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα με παρόμοιο του ανθρώπου IgG1 σταθερό τμήμα και έχει την ιδιότητα να προσδέεται στην α υπο-ομάδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 (IL2-Rα ή CD25) τροποποιώντας τη σηματοδότηση της ιντερλευκίνης 2 οδηγώντας έτσι σε επέκταση των CD56 φυσικών φονέων κυττάρων που επηρεάζουν με τη σειρά τους τη δράση των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων [38, 39]. Σε αντίθεση με άλλα μονοκλωνικά αντισώματα το daclizumab δεν προκαλεί την πλήρη εξάλειψη όλων των κυττάρων που φέρουν το CD25 και έτσι πολλά Τ λεμφοκύτταρα παραμένουν στην κυκλοφορία έχοντας προσδεμένο το daclizumab στην επιφάνειά τους [39].

**Κλινικές μελέτες:** Η μελέτη φάσης 3 DECIDE τυχαιοποίησε 1841 ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα έλαβε daclizumab 150mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες και η δεύτερη ιντερφερόνη β1α ενδομυϊκά κάθε εβδομάδα. Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο ετήσιος αριθμός υποτροπών όπου η ομάδα του daclizumab έδειξε μείωση κατά 45% σε σχέση με την ομάδα της ιντερφερόνης. Επίσης παρατηρήθηκε σαφής ελάττωση των απομυελινωτικών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία στην ομάδα που έλαβε daclizumab κατά 54%, ενώ ο κίνδυνος νέων εμπλουτιζόμενων εστιών μειώθηκε κατά 65% [40].

**Ενδείξεις:** Με βάση τα παραπάνω δεδομένα το daclizumab είχε λάβει έγκριση στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση το 2016.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Το 2018 όμως λόγω πολλών αναφορών σοβαρής ηπατοτοξικότητας και 8

αναφορών για σοβαρή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα η άδειά του ανακλήθηκε και αποσύρθηκε [41].

### Rituximab

**Μηχανισμός δράσης:** Το rituximab είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντι-CD20 αντίσωμα με σταθερό τμήμα ανθρώπινο IgG1κ. Το CD20 εκφράζεται στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων αλλά μόνο στα στάδια των προ-Β κυττάρων, ανώριμων Β κυττάρων, ώριμων Β κυττάρων, Β κυττάρων μνήμης και ελάχιστων Τ κυττάρων [42, 43]. Αντίθετα δεν εκφράζεται καθόλου στα βλαστοκύτταρα και τα πλάσματοκύτταρα. Για αυτό το λόγο το rituximab δεν επηρεάζει τον επανεποικισμό των Β λεμφοκυττάρων, την παραγωγή αντισωμάτων από τα πλάσματοκύτταρα και την παραγωγή ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY αλλά έχει δράση έναντι των αντισωμάτων που παράγονται από τα Β κύτταρα μνήμης [2]. Η εξάλειψη των Β κυττάρων που εκφράζουν το CD20 από το rituximab γίνεται ταχέως εντός 2 εβδομάδων και διαρκεί για περίπου 6 μήνες [44].

**Κλινικές μελέτες:** Η πρώτη προσπάθεια χρήσης του rituximab στην πολλαπλή σκλήρυνση έγινε το 2008 με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα [45]. Σε αυτή τη διπλή τυφλή μελέτη φάσης 2 (HERMES) 104 ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν αγωγή με rituximab σε δύο δόσεις του 1gr ενδοφλεβίως με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων ή placebo. Παρατηρήθηκε πολύ σημαντική μείωση του αριθμού των προσλαμβανόμενων εστιών στη μαγνητική τομογραφία στην ομάδα του rituximab κατά 91% σε σχέση με το placebo. Αντίθετως μια άλλη πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση δεν ικανοποίησε το πρωτεύων καταληκτικό σημείο και κρίθηκε αποτυχημένη, αν και μια αναδρομική ανάλυση έδειξε ότι συγκεκριμένες υπο-ομάδες νεότερων ασθενών μπορούν να οφηληθούν [46]. Υπάρχουν όμως πολλές μικρότερες μελέτες που δείχνουν την υψηλή αποτελεσματικότητα του rituximab ακόμα και σε επιθετικές μορφές της νόσου καθώς και την υψηλή απόδοση κόστους-οφέλους [47-49].

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προσεχθεί ιδιαίτερα ο κίνδυνος αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β και για αυτό το λόγο ενδεχομένως να χρειάζεται προφυλακτικός εμβολιασμός [50, 51]. Οι ασθενείς που λαμβάνουν rituximab θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για λευκοπενία ή υπογαμμασφαιριναιμία, καταστάσεις που θα μπορούσαν να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις και PML. Έχουν αναφερθεί πάνω από 10 περιπτώσεις PML σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο που έλαβαν αγωγή με rituximab αλλά καμία σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

### Ocrelizumab

**Μηχανισμός δράσης:** Είναι ένα ανθρωποποιημέ-



νο αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα με παρόμοιο του ανθρώπου IgG1 σταθερό τμήμα και μηχανισμό δράσης παρόμοιο με το rituximab. Έτσι προκαλεί εξάλειψη των κυκλοφορούντων Β λεμφοκυττάρων που φέρουν το πρωτεϊνικό μόριο CD20 μέσω δύο μηχανισμών, της εξαρτώμενης από αντίσωμα κυτταρομεσολαβητικής κυτταροτοξικότητας (ADCC) και της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC).

**Ενδείξεις:** Είναι το μόνο μονοκλωνικό αντίσωμα με ένδειξη τόσο στην υποτροπιάζουσα αλλήλα και στην πρώιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση.

**Κλινικές μελέτες:** Η αποτελεσματικότητά του στην υποτροπιάζουσα μορφή φάνηκε σε δύο μελέτες OPERA 1 και 2 όπου τυχαιοποιήθηκαν 821 και 835 ασθενείς αντίστοιχα, να λάβουν είτε ενδοφλέβια ocrelizumab σε δόση 600mg κάθε 24 εβδομάδες είτε ιντερφερόνη β1α 44μg υποδορίως τρεις εβδομαδιαίως για χρονικό διάστημα μέχρι 96 εβδομάδες, με πρωτεύουσα καταληκτικό σημείο τον ετησιοποιημένο ρυθμό υποτροπών. Και στις δύο αυτές μελέτες η ομάδα του ocrelizumab έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή όσον αφορά τον ετησιοποιημένο ρυθμό υποτροπών αλλήλα και τον μέσο αριθμό προσλαμβανόμενων εστιών στη μαγνητική τομογραφία σε σχέση με την ομάδα της ιντερφερόνης [52]. Στη μελέτη για την πρώιμη πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση έγινε σύγκριση μεταξύ ασθενών που έλαβαν ocrelizumab και placebo. Παρατηρήθηκε μικρότερη εξέλιξη της αναπηρίας στους ασθενείς με ocrelizumab (32,9% έναντι 39,3% στο placebo) καθώς επίσης και μείωση του συνολικού όγκου των εστιών στη μαγνητική τομογραφία κατά 3,4% (αντίστοιχα η ομάδα του placebo παρουσίασε αύξηση κατά 7,4%) [53].

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Μέχρι στιγμής δεν έχουν προκύψει σημαντικά θέματα ασφάλειας με το ocrelizumab αν και θα πρέπει να μελετηθεί σε βάθος χρόνου το ενδεχόμενο ανάπτυξης νεοπλασιών ή σοβαρών λοιμώξεων.

## Ofatumumab

**Μηχανισμός δράσης:** Ακόμη ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, με τη διαφορά ότι είναι πλήρως παρόμοιο του ανθρώπου και η οδός χορήγησης είναι υποδορίως.

**Κλινικές μελέτες:** Η μελέτη MIRROR είναι μια διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη που μελέτησε την αποτελεσματικότητα του ofatumumab, σε διάφορα δοσολογικά σχήματα, έναντι του placebo σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Αυτό που φάνηκε ήταν ότι οι ασθενείς που έλαβαν ofatumumab σε δόση 60mg κάθε 12 εβδομάδες παρουσίασαν μείωση των προσλαμβανόμενων εστιών στη μαγνητική τομογραφία κατά 90% σε σχέση με το placebo. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι δεν ήταν αναγκαίο να υπάρχει πλήρης εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων για

να επιτευχθεί αυτή η μείωση στις προσλαμβανόμενες εστίες [54]. Ακόμη δύο κλινικές μελέτες φάσης 3 βρίσκονται υπό εξέλιξη μελετώντας την αποτελεσματικότητα του ofatumumab έναντι της περιφλουνομίδης.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Μέχρι στιγμής οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν δεν ήταν σοβαρές και αφορούσαν κυρίως προσωρινές αντιδράσεις μετά την πρώτη χορήγηση [54]. Μένει να επιβεβαιωθεί και σε μελλοντικές μελέτες η αποτελεσματικότητα και η μακροχρόνια ασφάλειά του.

## ΦΑΣΜΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

Η οπτική νευρομυελίτιδα και το ευρύτερο φάσμα της (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) είναι ακόμη μια απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ όπου έχουν δοκιμαστεί μονοκλωνικά αντισώματα για την πρόληψη των υποτροπών. Πρόκειται για ένα ευρύτερο φάσμα παθήσεων όπου υπάρχει διαταραχή της χυμικής ανοσίας και παραγωγή παθογόνων IgG αυτοαντισωμάτων, των αντισωμάτων έναντι της ακουαπορίνης 4 (AQP4) [55]. Η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων του συμπληρώματος στον ορό επιβεβαιώνει τη διαταραχή της χυμικής ανοσίας. Διάφορες αντι-Β λεμφοκυττάρων θεραπείες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με NMOSD [56]. Νεότερα δεδομένα για την παθοφυσιολογία της νόσου δείχνουν ότι ενδεχομένως να υπάρχει και συνοδός διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας [57, 58]. Πέντε είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν κυρίως μελετηθεί και έχουν δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα στους ασθενείς με NMOSD.

## Rituximab

**Μηχανισμός δράσης:** Το rituximab ένα αντι-CD20 χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ήταν από τα πρώτα που δοκιμάστηκαν σε περιπτώσεις ασθενών με NMOSD. Η δράση του έγκειται στην εξάλειψη των Β κυττάρων μέσω της ADCC και της CDC.

**Κλινικές μελέτες:** Το 2005 δοκιμάστηκε για πρώτη φορά σε 8 ασθενείς με NMOSD, με αποτέλεσμα οι 6 από αυτούς να παραμείνουν ελεύθεροι υποτροπής και να παρουσιάσουν βελτίωση στην αναπηρία τους [59]. Μια άλλη μελέτη παρακολούθησης 30 ασθενών που έλαβαν rituximab, σε βάθος 5ετίας έδειξε μείωση του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών, ενώ 18 ασθενείς παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπής. Οι 28 από τους 30 ασθενείς επιπλέον παρουσίασαν βελτίωση ή τουλάχιστον σταθεροποίηση του βαθμού αναπηρίας τους [56]. Η αποτελεσματικότητα του έχει αναφερθεί επίσης και σε περιπτώσεις συνοσηρότητας με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ή σύνδρομο Sjogren [60, 61]. Υπάρχουν αναφορές για χορήγησή του με ασφάλεια και ενθαρρυντικά κλινικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης [62], ή ακόμη και σε παιδιατρικούς ασθενείς [63]. Για τους παιδιατρικούς ασθενείς μάλιστα που έλαβαν rituximab βρέθηκε ότι ο





μέσος χρόνος επαναφοράς των Β λεμφοκυττάρων ήταν περίπου 7 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου [64]. Ο χρόνος επαναφοράς του πληθυσμού των Β λεμφοκυττάρων ενδεχομένως παρουσιάζει συσχέτιση με την εμφάνιση υποτροπών και για αυτό το λόγο προτείνεται προσεκτική παρακολούθηση του επιπέδου των CD19 και CD20 κυττάρων. Σε μία από τις σειρές ασθενών η χορήγηση επαναληπτικής δόσης rituximab έγινε όταν άρχισαν και πάλι να ανιχνεύονται CD19 Β λεμφοκύτταρα [59]. Βέβαια δεν λείπουν και λιγότες όμως αναφορές για έλλειψη αποτελεσματικότητάς του [65, 66].

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι συχνότερες ήταν αντιδράσεις σχετικές με την έγχυση, ενώ δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σε ασθενή που έλαβε rituximab για NMOSD.

## Eculizumab

**Μηχανισμός δράσης:** Το eculizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG2 και IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το συμπλήρωμα C5 και εμποδίζει την κάθαρσή του στα κλάσματα C5a και C5b με αποτέλεσμα την αποτροπή σχηματισμού των συμπλεγμάτων C5b-9 που έχουν καταστροφική δράση εναντίον της κυτταρικής μεμβράνης.

**Κλινικές μελέτες:** Σε μια ανοιχτή μελέτη 14 ασθενών θετικών στα αντισώματα AQP4 χορηγήθηκε eculizumab σε δόση 600mg εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες, 900mg την πέμπτη εβδομάδα και εν συνεχεία 900mg δύο φορές εβδομαδιαίως μέχρι τη συμπλήρωση 48 εβδομάδων. Ένα έτος μετά την έναρξη του eculizumab οι 12 ασθενείς παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπής, η μετρούμενη αναπηρία των ασθενών βελτιώθηκε και ο μέσος αριθμός υποτροπών έπεσε στο 0 σε σχέση με το 3 που ήταν πριν την έναρξη της αγωγής. Επίσης παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων των αντισωμάτων AQP4. Μετά το τέλος της χορήγησης του eculizumab 5 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπές με επιδείνωση της κλίμακας αναπηρίας τους [67]. Το 2019 η μελέτη PREVENT έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με NMO που έλαβαν eculizumab. Συγκεκριμένα σε χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων το 97,9% των ασθενών που έλαβαν eculizumab ήταν ελεύθεροι υποτροπής σε αντίθεση με το 63,2% των ασθενών που έλαβαν placebo.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του eculizumab σε ασθενείς με NMOSD, αν και στη μελέτη PREVENT όλοι οι ασθενείς είχαν εμβολιαστεί για στελέχη του μηνιγγιτιδόκοκκου, αποφεύγοντας έτσι την σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του eculizumab που είναι η ενεργοποίηση μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων.

## Tocilizumab

**Μηχανισμός δράσης:** Πρόκειται για ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα με σταθερό τμήμα IgG1 παρόμοιο του ανθρώπου, που συνδέεται με την υποομάδα IL-6R- $\alpha$ 130 του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 [68].

**Κλινικές μελέτες:** Η πρώτη φορά που το tocilizumab δοκιμάστηκε στην NMOSD ήταν σε έναν μεμονωμένο ασθενή ο οποίος έλαβε 8mg ανά κιλό ΒΣ κάθε 4 εβδομάδες για 6 μήνες και οποίος εκτός από μια πολύ ήπια υποτροπή 4 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας παρέμεινε μέχρι το τέλος της παρακολούθησής του σε κλινική βελτίωση της μετρούμενης αναπηρίας του [69]. Σε μια άλλη μελέτη 7 ασθενείς έλαβαν αγωγή με tocilizumab για 12 μήνες με αποτέλεσμα οι 5 από αυτούς να μείνουν ελεύθεροι υποτροπής ενώ οι υπόλοιποι 2 παρουσίασαν πολύ ήπιες υποτροπές [70]. Υπάρχουν αναφορές επίσης για ασθενείς που είχαν λάβει διάφορες θεραπείες χωρίς κανένα αποτέλεσμα (PLEX, alemtuzumab, rituximab) και παρουσίασαν σημαντική βελτίωση με tocilizumab [71, 72]. Εκτός όμως από τον τομέα της κινητικής αναπηρίας, το tocilizumab φαίνεται ότι έχει ευεργετική επίδραση και στον νευροπαθητικό πόνο που παρουσιάζουν οι ασθενείς με NMOSD [73, 74]. Η ιντερλευκίνη 6 θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της αποτελεσματικότητας της αγωγής με tocilizumab αφού έχουν βρεθεί αυξημένα τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών που έλαβαν tocilizumab [69].

## Inebilizumab

**Μηχανισμός δράσης:** Το inebilizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντι-CD19 αντίσωμα που οδηγεί σε εξάλειψη των CD19 Β-λεμφοκυττάρων μέσω κυτταρόλυσης.

**Κλινικές μελέτες:** Στη μελέτη N-MOmentum τυχαιοποιήθηκαν 230 ασθενείς με NMO να λάβουν inebilizumab ή placebo σε αναλογία 3:1. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν αντι-AQP4 θετικοί (91%). Σε σύγκριση με το placebo οι ασθενείς που έλαβαν inebilizumab παρουσίασαν μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά 73% (77% στους αντι-AQP4 θετικούς ασθενείς). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, το 89% των αντι-AQP4 θετικών ασθενών ήταν ελεύθεροι υποτροπής σε αντίθεση με το 58% των ασθενών που έλαβαν placebo. Τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν στην έγκριση του φαρμάκου από τον FDA το 2020 για τη θεραπεία αντι-AQP4 θετικών ασθενών με NMO [75, 76].

## Satralizumab

**Μηχανισμός δράσης:** Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6.





**Κλινικές μελέτες:** Δύο κλινικές μελέτες απέδειξαν την αποτελεσματικότητα του satralizumab οδηγώντας σε έγκριση του φαρμάκου σε ΗΠΑ και Ιαπωνία για τη θεραπεία αντι-AQP4 θετικών ασθενών. Στη μελέτη SAKuraStar οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε satralizumab ως μονοθεραπεία είτε placebo. Μέσα στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 96 εβδομάδων το 76,5% των ασθενών υπό satralizumab ήταν ελεύθεροι υποτροπής σε αντίθεση με το 41% των ασθενών με placebo [77]. Στη μελέτη SAKuraSky οι ασθενείς έλαβαν είτε satralizumab είτε placebo σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Το 91% των ασθενών που έλαβαν satralizumab παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπής σε αντίθεση με το 56,8% των ασθενών με placebo [78].

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό άνω του 15% ήταν οι ρινοϊώσεις του ανώτερου αναπνευστικού, οι ρινοφαρυγγίτιδες, η εμφάνιση εξανθημάτων, η ναυτία και η κόπωση.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι ένα σχετικά καινούριο όπλο στη φαρέτρα του νευρολόγου, αλλά δεν είναι πανάκεια. Πρέπει να χρησιμοποιηθούν με σύνεση και πάντα με στόχο το καλό του ασθενούς σεβόμενοι τις ιδιαιτερότητες και τις ανάγκες του.

Αυτό που σίγουρα είναι απαραίτητο είναι περισσότερες κλινικές μελέτες έτσι ώστε να αποδειχτεί η ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ολοένα και περισσότερων μονοκλωνικών αντισωμάτων στις νευρολογικές νόσους. Το παράδειγμα της πολλαπλής σκλήρυνσης όπου τα τελευταία χρόνια πολλαπλασιάστηκαν οι διαθέσιμες θεραπείες, κυρίως λόγω των μονοκλωνικών αντισωμάτων, ας γίνει εφαλτήριο για την ανάδειξη και άλλων καινοτόμων θεραπειών για τις νευρολογικές παθήσεις.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύοντας συγκεκριμένους στόχους και μονοπάτια στην παθοφυσιολογία κάθε ασθένειας μας έφεραν ένα βήμα πιο κοντά στην εξετομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση που υπαγορεύει η ιατρική της ακριβείας. Και αυτός είναι ο μεγάλος στόχος του μέλλοντος, η εύρεση της κατάλληλης θεραπευτικής επιλογής για τον κάθε ασθενή με βάση τα δικά του χαρακτηριστικά, τα δικά του γονίδια, τη δική του μορφή της νόσου έτσι ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256, 495-497 (1975).
2. Bibiana Bielekova, Brenda L. Becker Monoclonal antibodies in MS, Mechanisms of action. *Neurology* Jan 2010, 74 (1 Supplement 1) S31-S40.
3. Tao MH, Smith RI, Morrison SL. Structural fea-

tures of human immunoglobulin G that determine isotype-specific differences in complement activation. *J Exp Med* 1993; 178:661-667.

4. Cohen-Solal JF, Cassard L, Fridman WH, Saute's-Fridman C. Fc gamma receptors. *Immunol Lett* 2004;92:199 -205.
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1622-36.
6. Ffrench-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 1994;343:271-5.
7. Maria Stamou, Paulos Ntalos, Ioannis Heliopoulos. Therapeutic monoclonal antibodies and multiple sclerosis. *Νευρολογία* 22: 3-2013, 6-14.
8. Lobb RR, Hemler ME. The pathophysiologic role of alpha 4 integrins in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:1722-8.
9. Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA Jr. Surface expression of  $\alpha 4$  integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J Exp Med* 1993;177:57-68.
10. Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990;76:965-70.
11. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990;60:577-84.
12. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004;4:571-580.
13. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against  $\alpha 4 \beta 1$  integrin. *Nature* 1992;356:63.
14. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
15. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354: 899-910.
16. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefanoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8:254-60.
17. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006;59:743-747.
18. del Pilar Martin M, Cravens PD, Winger R, et al. Decrease in the numbers of dendritic cells and





- CD4 T cells in cerebral perivascular spaces due to natalizumab. *Arch Neurol* 2008;65:1596-1603.
19. Calabresi, P.A.; Giovannoni, G.; Confavreux, C.; Galetta, S.L.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; Miller, D.H.; O'Connor, P.W.; Phillips, J.T.; Polman, C.H.; Radue, E.W.; Rudick, R.A.; Stuart, W.H.; Lublin, F.D.; Wajgt, A.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D.R.; Lynn, F.; Panzara, M.A. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*, 2007, 69, 1391-140.
  20. Ratzinger G, Reagan JL, Heller G, Busam KJ, Young JW. Differential CD52 expression by distinct myeloid dendritic cell subsets: implications for alemtuzumab activity at the level of antigen presentation in allogeneic graft-host interactions in transplantation. *Blood* 2003;101:1422-1429.
  21. Ioannis Heliopoulos, Athanasia Patousi. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Multiple Sclerosis: The Essentials. Medicinal Chemistry, 2018, 14, 144-154.
  22. Zhang X, Tao Y, Chopra M, Ahn M, Marcus KL, Choudhary N, et al. Differential reconstitution of T cell subsets following immunodepleting treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol*. 2013;191:5867-74.
  23. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46: 296-304.
  24. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. (CARE-MS I investigators). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
  25. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-39.
  26. Hartung H-P, Aktas O. Evolution of multiple sclerosis treatment: next generation therapies meet next generation efficacy criteria. *Lancet Neurol*. 2011;10:293-5.
  27. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89:1107-16.
  28. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89:1117-26.
  29. Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, Seidner M, Loos AM, Liu S, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a cost-utility analysis. *CNS Drugs*. 2018.
  30. Pace AA, Zajicek JP. Melanoma following treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16: e70 - e71.
  31. Barton J, Hardy TA, Riminton S, Reddel SW, Barnett Y, Coles A, Barnett MH. Tumefactive demyelination following treatment for relapsing multiple sclerosis with alemtuzumab. *Neurology*. 2017;88:1004-6.
  32. Sauer E-M, Schliep S, Manger B, Lee D-H, Linker RA. Microscopic polyangiitis after alemtuzumab treatment in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e488
  33. Graf J, Ringelstein M, Lepka K, Schaller J, Quack H, Hartung H-P, et al. Acute sarcoidosis in a multiple sclerosis patient after alemtuzumab treatment. *Mult Scler*. 2018;24(13):1776-8.
  34. Willis MD, Hope-Gill B, Flood-Page P, Joseph F, Needham E, Jones J, et al. Sarcoidosis following alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(13):1779-82.
  35. Meunier B, Rico A, Seguier J, Boutiere C, Ebbo M, Harle JR, et al. Life-threatening autoimmune warm hemolytic anemia following treatment for multiple sclerosis with alemtuzumab. *Mult Scler*. 2018;24:811-3.
  36. Clerico M, de Mercanti S, Artusi CA, Durelli L, Naismith RT. Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler*. 2017;23:874-6.
  37. Canham LJW, Manara A, Fawcett J, Rolinski M, Mortimer A, Inglis KEA, et al. Mortality from *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis following escalation to alemtuzumab therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:38-4135.
  38. Bielekova B. Daclizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10:55-67.
  39. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scrivner S, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R alpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5941-5946.
  40. Kappos L, Havrdova E, Giovannoni G, Khatri BO, Gauthier SA, Greenberg SJ, et al. No evidence of disease activity in patients receiving daclizumab versus intramuscular interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis in the DECIDE study. *Mult Scler*. 2017;23:1736-47.
  41. Lancet T. End of the road for daclizumab in multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1000.
  42. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, Feil K, Meinel I, Lahm H, et al. Features of human CD3+CD20+ T cells. *J Immunol*. 2016;197:1111-7.



43. Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, Derstine M, Abounasr A, Hauser SL, et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20- expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2014;193:580-6.
44. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2377-2386.
45. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al.; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358: 676-688.
46. Genentech and Biogen Idec. Genentech and Biogen Idec Announce Top-Line Results from a Phase II/III Clinical Trial of Rituxan in Primary-Progressive Multiple Sclerosis [Press Release]. South San Francisco and Cambridge, MA: Genentech and Biogen Idec; 2008.
47. Alcalá C, Gascón F, Pérez-Mirallas F, Gil-Perotín S, Navarré A, Boscá I, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *J Neurol* 2018;265:1690-7.
48. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler*. 2018.
49. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, Piehl F. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018;75:320-7.
50. Mitka M. FDA: increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA* 2013;310:1664.
51. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study. *PLoS One* 2017;12:e0184550.
52. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:221-34.
53. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-20.
54. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology* 2018;90:e1805-14.
55. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364(9451): 2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551.
56. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2013;70(9): 1110-7.
57. Li Y, Wang H, Long Y, et al. Increased memory Th17 cells in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011;234(1-2): 155-60.
58. Wang HH, Dai YQ, Qiu W, et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci* 2011;18(10): 1313-7.
59. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64(7): 1270-2.
60. Nasir S, Kerr DA, Birnbaum J. Nineteen episodes of recurrent myelitis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 2009;66(9): 1160-3.
61. Birnbaum J, Kerr D. Optic neuritis and recurrent myelitis in a woman with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(7): 381-6.
62. Ringelstein M, Harmel J, Distelmaier F, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum. *Mult Scler* 2013;19(11): 1544-7.
63. Mahmood NA, Silver K, Onel K, et al. Efficacy and safety of rituximab in pediatric neuromyelitis optica. *J Child Neurol* 2011;26(2): 244-7.
64. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3(1): e188.
65. Kim SH, Kim HJ. Lack of response to rituximab therapy in patients with neuromyelitis optica: true non-responders or insufficient treatment. *J Neurol Sci* 2012;319(1-2): 171; author reply 172.
66. Capobianco M, Malucchi S, di SA, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 2007;28(4): 209-11.
67. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013;12(6): 554-62.
68. Fujimoto K, Ida H, Hirota Y, et al. Intracellular Dynamics and Fate of a Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody, Tocilizumab. *Mol Pharmacol* 2015;88(4): 660-75.







69. Araki M, Aranami T, Matsuoka T, et al. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2013;23(4): 827-31.
70. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 2014;82(15): 1302-6.
71. Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 2013;70(3): 390-3.
72. Azyzenberg I, Kleiter I, Schröder A, et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol* 2013;70(3): 394-7.
73. Kaplin AI, Deshpande DM, Scott E, et al. IL-6 induces regionally selective spinal cord injury in patients with the neuroinflammatory disorder transverse myelitis. *J Clin Invest* 2005;115(10): 2731-41.
74. Ringelstein M, Azyzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol* 2015;72(7): 756-63.
75. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495497.
76. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Williams IM, Drappa J, She D, Cimbora D, Rees W, Ratchford JN, Katz E. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD. *Mult Scler*. 2021 Feb 4:1352458521988926. doi: 10.1177/1352458521988926. Epub ahead of print. PMID: 33538237.
77. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.
78. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956.



## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΚΝΣ

Ταλουμτζής Χαρίλαος<sup>1,4</sup>, Κεσίδου Ευαγγελία<sup>2,3</sup>, Μποζίκη Μαρίνα-Κλεοπάτρα<sup>1,2</sup>, Μπακιρτζής Χρήστος<sup>1</sup>, Νικολαΐδης Ιωάννης<sup>1</sup>, Γρηγοριάδου Ελένη<sup>1</sup>, Τζητηρίδου-Χατζοπούλου Μαρία<sup>5</sup>, Σπάνδου Ευαγγελία<sup>3</sup>, Συμεωνίδου Κωνσταντίνα<sup>3</sup>, Γρηγοριάδης Νικόλαος<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>3</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Τομέας Φυσιολογίας και Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>4</sup> 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης, Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη

<sup>5</sup> Τμήμα Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας

### Περίληψη

Η εκδήλωση αυτοανοσίας απαιτεί έναν συνδυασμό γενετικών, ορμονικών, περιβαλλοντικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν με το ανοσιακό σύστημα. Οι σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση μιας πλειάδας αυτοάνοσων παθήσεων που μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Αν και υπάρχει καταίγισμός πληροφοριών στη βιβλιογραφία, ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί τα αίτια που πυροδοτούν διαδικασίες αυτοανοσίας και φλεγμονής στο νευρικό σύστημα. Στο παρόν ανασκοπικό άρθρο επιδιώκεται η συσχέτιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου με την αυτοανοσία στο ΚΝΣ.

**Λέξεις κλειδιά:** αυτοανοσία, ΙΦΝΕ, Crohn, ελκώδη κολίτιδα, πολλαπλή σκλήρυνση, μικροβίωμα

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND CNS AUTOIMMUNITY

Taloumtzis Charilaos<sup>1,4</sup>, Kesidou Evangelia<sup>2,3</sup>, Boziki Marina-Kleopatra<sup>1,2</sup>, Bakirtzis Christos<sup>1</sup>, Nikolaidis Ioannis<sup>1</sup>, Grigoriadou Eleni<sup>1</sup>, Tzitiindou-Chatzopoulou Maria<sup>5</sup>, Spandou Evangelia<sup>3</sup>, Symeonidou Constantina<sup>3</sup>, Grigoriadis Nikolaos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>2</sup> Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>3</sup> Laboratory of Experimental Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

<sup>4</sup> 424 General Military Hospital of Thessaloniki, Department of Gastroenterology, Thessaloniki, Macedonia, Greece

<sup>5</sup> Midwifery Department, University of Western Macedonia

### Abstract

The manifestation of autoimmunity requires a coalition of genetic, hormonal and environmental factors that interact with the immune system. Modern diagnostic methods lead to early diagnosis of numerous autoimmune diseases that share common pathophysiological mechanisms. Although there is a plethora of data in the literature, the causes that trigger autoimmune and inflammatory processes in the nervous system have not yet been clarified. This review has as an objective to correlate idiopathic inflammatory bowel disease with autoimmunity in the CNS.

**Key words:** autoimmunity, IBD, Crohn, ulcerative colitis, multiple sclerosis, microbiome





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### Ποληλαπή Σκλήρυνση και Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του εντέρου.

#### Πόσο σχετίζονται τελικά σε ανοσολογικό επίπεδο;

Το ανοσιακό σύστημα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής εξασφαλίζει μια λεπτή ισορροπία μεταξύ ισχυρής ανοσολογικής απάντησης και ταυτόχρονης ισχυρής ρύθμισης και καταστολής αυτής, για αποφυγή πιθανής καταστροφικής δράσης σε δομικά μέρια του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με την εξάλειψη κλώνων Β- και Τ- λεμφοκυττάρων που στοχεύουν εαυτά αντιγόνα του οργανισμού. Οι σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση μιας πλειάδας αυτοάνοσων παθήσεων που μοιράζονται κάποιους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Τα φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν επίκεντρο της βασικής και κλινικής έρευνας. Οι παθήσεις αυτές μοιραζονται εμφανίζουν ετερογένεια καθώς εκδηλώνονται σε διαφορετικούς ιστούς, πολλές φορές διαθέτουν ομοιότητες και κοινά μονοπάτια.

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) διακρίνεται σε δύο αυτοάνοσες παθήσεις του εντέρου, τη νόσο του Crohn (NC) και την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα και διακρίνονται μεταξύ τους από την εντόπιση και τα χαρακτηριστικά της φλεγμονής. Με τον όρο αταξινόμητη ΙΦΝΕ περιγράφεται η διαταραχή του πεπτικού σωλήνα, της οποίας τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά καθιστούν αδύνατη την κατάταξη της σε ένα από τα δύο παραπάνω νοσήματα. Οι νόσοι είναι αυτοάνοσες αρχής με συναφή παθοφυσιολογία, κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, κοινές εξωεντερικές εκδηλώσεις, αλληλά διαφορετική ιστολογία και εντόπιση καθώς η NC μπορεί να προσβάλλει όλο το πεπτικό σύστημα, συννηθέστερα τον τελικό ειλεό και όλους τους χιτώνες του εντερικού τοιχώματος, ενώ η ΕΚ περιορίζεται στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι πάθηση με παγκόσμιο επιπολασμό 84,3 ανά 100.000 κατοίκους, αλλά με υψηλότερο επιπολασμό στις προηγμένες χώρες του δυτικού κόσμου π.χ. 422 ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική. Στον Ελληναϊκό χώρο ο επιπολασμός είναι περίπου 60 με 80 ανά 100.000<sup>1</sup>. Η Ποληλαπή Σκλήρυνση (ΠΣ) ως η συχνότερη αυτοάνοση πάθηση του ΚΝΣ εμφανίζει επιπολασμό υψηλότερο επίσης στις προηγμένες χώρες, στις οποίες περιλαμβάνεται και η χώρα μας. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα και μετα-αναλύσεις καταδεικνύεται ότι ο επιπολασμός της ΠΣ στον Ελληναϊκό χώρο είναι 198/100.000<sup>2, 3</sup>.

Αναφορικά με την ΙΦΝΕ, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε κλινικές μελέτες, έχει καταδειχθεί διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού που σε συνδυασμό με λοιπούς παράγοντες (γενετικούς και

επιγενετικούς)<sup>4, 5</sup>, οδηγεί σε διαταραγμένες ανοσοαποκρίσεις με αποτέλεσμα τη διαιώνιση της φλεγμονής στο εντερικό τοίχωμα. Τα μέρια και οι υποδοχείς που συμμετέχουν αποτελούν και τους στόχους των φαρμακευτικών θεραπειών. Η NC συνοδεύεται από τοπική απελευθέρωση κυτταροκινών: IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$ , και IFN- $\gamma$ . Η παραγωγή IL-12 και IL-18 από APC και μακροφάγα δημιουργεί στροφή της ανοσοαπόκρισης προς Th1 λεμφοκυτταρικό φαινότυπο, με επάνοδο των Τ λεμφοκυττάρων μετά από κλώνικό ποληλαπλασιασμό στα δευτερογενή λεμφικά όργανα στο επιθήλιο μέσω πρόσδεσης στην  $\alpha 4\beta 7$  integrin και τον υποδοχέα χημειοκινών CCR9 με έκκριση προφλεγμονωδών TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , με περαιτέρω διέγερση των APC προς έκκριση IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, και IL-18. Επίσης, ενεργοποιούνται κυτταροτοξικοί Τ- λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί. Συνυπάρχει και ενεργοποίηση ενός 2<sup>ου</sup> υποπληθυσμού Th17, με έκκριση IL-17 και IL-22<sup>6</sup>. Στην Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) επισυμβαίνει έκκριση IL-13, TNF- $\alpha$ , και IFN- $\gamma$  με σημαντικό ρόλο της  $\alpha 4\beta 7$  integrin. Συνυπάρχει και Th2 ανοσοαπόκριση με έκκριση IL-4, IL-5. Οι Th17 σχετιζόμενες κυτταροκίνες είναι επίσης αυξημένες στην ΕΚ<sup>7</sup>.

Όσον αφορά την παθοφυσιολογία της ΠΣ, αυτοαντιδρώντα Τ- λεμφοκυττάρια στην περιφέρεια διέρχονται μέσω του διαταραγμένου αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) εντός του ΚΝΣ, επανενεργοποιούνται και με συμμετοχή κυτταροκινών και κυτταροτοξικών CD8<sup>+</sup> Τ- λεμφοκυττάρων ενεργοποιούν τη μικρογλοία/ μακροφάγα προς καταστροφή του συμπλέγματος ολιγοδενδροκυττάρων/ μυελίνης<sup>8</sup>. Και εδώ όπως στην ΙΦΝΕ έχουμε Th1 που εκκρίνουν IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-15, IL-17 και IL-23. Επίσης, η IL-17 που παράγεται από τα Th17 κύτταρα, έναν υποπληθυσμό των CD4+ κυττάρων, προάγει τη φλεγμονή μέσω διαταραχής του ΑΕΦ και ενισχύει τη μετανάστευση CD4+ Τ- λεμφοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου<sup>9</sup>. Παρουσία IL-4 τα Τ- λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται προς Th2 και εκφράζουν το μεταγραφικό παράγοντα GATA-3 και εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10)<sup>10</sup>. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και τα Β- κύτταρα που λόγω διαταραχής του ΑΕΦ, τα Β- λεμφοκύτταρα μαζί με άλλα αντισώματα και παράγοντες του συμπληρώματος εισβάλλουν στο ΚΝΣ. Εκεί, εκτός ότι μπορούν να δράσουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, διαφοροποιούνται από ενεργοποιημένα Τ- λεμφοκύτταρα εναντίον αντιγόνων μυελίνης και παράγουν αντισώματα έναντι των αντιγόνων αυτών<sup>11</sup>.

Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει τη συμμετοχή των Th17 κυττάρων τόσο στην ΠΣ, όσο και στις ΙΦΝΕ. Αυτά τα κύτταρα όπως προαναφέρθηκε παράγουν ιντερλευκίνη (IL) -17 και IL-22 που είναι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και προάγουν τη φλεγμονή των ιστών<sup>12</sup>. Αυτός είναι ένας σημαντικός ανοσολογικός μηχανισμός που ενισχύει τη σύνδεση μεταξύ ΠΣ και ΙΦΝΕ που ενώ είναι εντελώς δύο διαφορετικές ασθένειες με την πρώτη ματιά, έχουν πολλά κοινά: Έχουν πορεία με





εξάρσεις και υφέσεις, ανταποκρίνονται στα στεροειδή στην οξεία φάση, έχουν προτίμηση σε ασθενείς νεαρής ηλικίας (υπάρχουν και παιδιατρικές μορφές των νόσων) και έχουν παρόμοια γεωγραφική κατανομή με υψηλό επιπολασμό στις προηγμένες χώρες κυρίως του δυτικού κόσμου. Τόσο οι ασθενείς με ΙΦΝΕ όσο και με ΠΣ έχουν 50% περισσότερη πιθανότητα εμφάνισης της μίας ή άλλης νόσου, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, χωρίς διαφορές στους ασθενείς με ΝΚ ή ΕΚ<sup>13, 14</sup>.

Πολλοί ασθενείς με ΙΦΝΕ, εμφανίζουν αλληλώσεις λευκής ουσίας σε T2 ακολουθίες, συνοδευόμενες ή όχι από κλινικά συμπτώματα, που μπορούν να μιμηθούν την ΠΣ. Όταν χρησιμοποιούνται ακόμα υψηλότερα μαγνητικά πεδία, μπορούν να εντοπιστούν ακόμη περισσότερες βλάβες και να πραγματοποιηθεί πιο έγκαιρη διάγνωση ή αναγνώριση ακτινολογικής υποτροπής που μπορεί να προηγείται κάποιας κλινικής υποτροπής<sup>15</sup>.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ανθρώπινου σώματος και των ενδοαυλικών εντερικών μικροβίων πραγματοποιούνται μέσω του επιθηλίου του εντέρου και συμβάλλουν στις λειτουργίες του έμφυτου και επίκτητου ανοσιακού συστήματος<sup>16</sup>. Αυτή η αλληλεπίδραση ρυθμίζει συνεχώς την ανθρώπινη ανοσοαπόκριση κατά τη διάρκεια της ζωής. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ισορροπία κοινών βακτηρίων του εντέρου στην ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών σε συνδυασμό με την επιθηλιακή διαπερατότητα. Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές στη φυσιολογία του εντέρου μπορούν να οδηγήσουν σε αυτοάνοσες ασθένειες, όχι μόνο στο πεπτικό αλλά και σε άλλα όργανα και ιστούς όπως το ΚΝΣ<sup>17</sup>. Αντίστροφα, έχει αποδειχθεί ότι ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός μπορούν να ρυθμίσουν τη φλεγμονή στις ΙΦΝΕ<sup>18, 19</sup>.

Μία ακόμη φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) είναι η οπτική νευρομυελίτιδα (NMOSD). Τ και Β Κύτταρα έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση του NMOSD. Μελέτες δείχνουν ότι οι σχετιζόμενες με Th17- και Th2 ανοσοαπαντήσεις είναι αυξημένες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή στον ορό ασθενών<sup>20</sup>. Οι IL-17A και IL-6 είναι δύο κυτταροκίνες του άξονα Th17 και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη βλαβών της νόσου. Οι IL-25, IL-31 και IL-33 είναι πρόσφατα ανακαλυφθείσες κυτταροκίνες που σχετίζονται με Th2 ανοσοαπόκριση και εμπλέκονται στην ανοσοπαθολογία διαταραχών, όπως άσθμα, ηπατίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) και αρθρίτιδα. Ωστόσο, οι ρόλοι τους στην NMOSD δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς<sup>21</sup>.

Μέχρι σήμερα, σε μελέτες δειγμάτων που ελήφθησαν από ασθενείς με ΠΣ και υγιή άτομα καταδείχτηκε ότι η σχετική αφθονία συγκεκριμένων μικροβίων του εντέρου διαφέρει σημαντικά<sup>22</sup>. Πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσουν την ανοσοποιητική, ενδοκρινική και νευρική λειτουργία. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η

εντερική διαταραχή προηγείται της έναρξης της νόσου του ΚΝΣ ή οι αλλαγές συμβαίνουν όταν η ανοσολογική δυσλειτουργία βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη<sup>23</sup>. Θεραπείες που στοχεύουν το ανοσιακό σύστημα θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αλληλεπίδρασή του με το μικροβίωμα. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις που σχετίζονται με ασθένειες, είναι επίσης ικανές να επηρεάσουν το εντερικό οικοσύστημα, με μεταβολές στη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού για παράδειγμα, οδηγώντας σε ταυτόχρονη επίδραση στη λειτουργία των ανοσοκυττάρων. Επιπλέον, τα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν μια άμεση επίδραση των μικροβίων στο ενδοκρινικό και το νευρωνικό σύστημα. Από την άλλη πλευρά, οι αλλαγές στη διάθεση, το άγχος, η κατάθλιψη και άλλοι παράγοντες συμπεριφοράς που εμφανίζονται στην ΠΣ θα μπορούσαν τελικά να επηρεάσουν τη σύνθεση των μικροβίων<sup>24, 25</sup>.

### Ρύθμιση του εντερικού μικροβιώματος από τα δύο σκέλη του ανοσιακού συστήματος

Το σύστημα αμφίδρομης επικοινωνίας ΚΝΣ και πεπτικού σωλήνα, ο επονομαζόμενος Gut-Brain Axis, περιλαμβάνει νευρωνικές, νευροενδοκρινικές και ανοσολογικές συνδέσεις, επιτρέποντας τη διαμόρφωση των δραστηριοτήτων του ΚΝΣ από το έντερο και αντίστροφα<sup>26</sup>. Ο έλεγχος της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος από το ΚΝΣ, προκαλείται από τον τεράστιο αριθμό νευρικών κυττάρων και ανοσοκυττάρων στο έντερο<sup>27</sup>. Το πεπτικό σύστημα και ο εγκέφαλος παρουσιάζουν κάποια παράλληλη έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χρησιμοποιούν νευροπεπτίδια, χολοκυστοκίνη (CCK), λεπτίνη καθώς και νευροδιαβιβαστές όπως ντοπαμίνη (DA), σεροτονίνη (5-HT), GABA, ακετυλοχολίνη (ACh) και γλουταμινικό<sup>28, 29</sup>.

Το μικροβίωμα διαμορφώνει, από τη γέννηση και για όλη τη ζωή, το ανοσιακό σύστημα προς συγκεκριμένες ανοσιακές αποκρίσεις μέσω υποδοχέων αναγνώρισης μικροβιακών μοριακών προτύπων (PRRs), παραγωγής εκκριτικής IgA από Β- λεμφοκύτταρα, ενεργοποίησης ειδικών πληθυσμών Τ- λεμφοκυττάρων που αποκρίνονται σε μικροβιακά αντιγόνα όπως CD1d+ αδιαφοροποίητα φυσικά φονικά Τ- λεμφοκύτταρα (invariant natural killer T-cells – iNKT) και γδ ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (intraepithelial lymphocytes – γδ IELs)<sup>26, 30</sup>.

Οι κύριοι κυτταρικοί πληθυσμοί της έμφυτης ανοσίας του εντέρου που έρχονται σε αέναη συμβιωτική επαφή και ελεγχόμενη αλληλεπίδραση με το μικροβίωμα είναι οι ακόλουθοι:

Α) Ουδετερόφιλα, νωσινόφιλα, μαστοκύτταρα που συμμετέχουν στην άμεση αντιμετώπιση παθογόνων αλλά και στην ιστική επιδιόρθωση (νωσινόφιλα) καθώς και στην αλληλεπίδραση με το εντερικό νευρικό σύστημα (μαστοκύτταρα)<sup>30</sup>.





Β) Δενδριτικά κύτταρα ή μακροφάγα, τα οποία διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή «πρώτης γραμμής» και στη διαμόρφωση της επίκτητης ανοσίας ενεργοποιώντας την IL-1β και είναι υπεύθυνα για τη διάκριση μεταξύ παθογόνων μικροβίων, προστατευτικών μικροβίων, καθώς και συστατικών της τροφής<sup>31</sup>.

Γ) Τα Κύτταρα Φυσικοί φονείς που εκφράζουν αντιμικροβιακή δραστηριότητα και αυξημένη έκφραση συνδιεγερτικών μορίων ως απόκριση σε μικροβιακή μόλυνση, είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση άλλων ανοσοκυττάρων και τον συντονισμό της συνολικής ανοσοαπόκρισης του ξενιστή. Παράγουν IL-4, IL-13 και IFNγ και διεγείρουν παραγωγή χημειοκίνης CXCL16 από επιθηλιακά κύτταρα<sup>32</sup>.

Δ) Τα λεμφοκύτταρα MAIT (Mucosa associated invariant T cells) του βλεννογόνου που παράγουν διάφορες προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως IL-17, IFNγ και TNFα. Επιπλέον, εκφράζοντας διάφορους υποδοχείς χημειοκινών, τα κύτταρα MAIT εμφανίζουν μεταναστευτική ικανότητα σε απομακρυσμένους ιστούς<sup>31</sup>.

Η επίκτητη ανοσία στο έντερο είναι επίσης εξαιρετικά σημαντική για την ικανότητά της να ανέχεται έναν τεράστιο αριθμό μικροβίων που σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του σώματος θα προκαλούσαν ενεργοποίηση φλεγμονής. Τα κύτταρα Th17 επικρατούν στο έντερο και είναι σημαντικά για την άμυνα του οργανισμού, εκκρίνουν κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της φλεγμονής (IL-17A, IL-17F και IL-22)<sup>33, 34</sup>. Τα κύτταρα Treg, των οποίων η αναλογία είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερη στον πεπτικό σωλήνα σε σύγκριση με άλλους ιστούς. Η εξάλειψή τους σε πειραματικά μοντέλα οδηγεί σε εξασθένηση της αντιφλεγμονώδους έκκρισης κυτταροκινών, ειδικά της IL-10<sup>35</sup>.

Τα Β-κύτταρα συμμετέχουν στην αντιγονοπαρουσίαση και στην έκκριση της ανοσοσφαιρίνης Α (IgA) στα βλεννογόνα κέντρα του GALT (π.χ. πλάκες Peyer). Ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης (LPS) διεγείρει τα Β κύτταρα προς την παραγωγή IgA<sup>36</sup>.

Πολύ σημαντικό βήμα αποτέλεσε η ανάλυση ολικού γονιδιώματος των μικροβιακών πληθυσμών του πεπτικού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΠΣ πάντα συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, ανευρίσκοντας διαταραχές και στροφή του πληθυσμού προς συγκεκριμένες κατηγορίες. Όπως έχει παρατηρηθεί υπάρχει μεγάλη ετερογένεια και στις δύο παθήσεις με επικράτηση πρωτεοβακτηρίων και εντεροβακτηρίων και ελαττωμένα κλωστηριδία στην ΙΦΝΕ και ακτινοβακτηρίων, κλωστηριδίων και E.coli στην ΠΣ<sup>37, 38</sup>. Η επικράτηση κλωστηριδίων ανευρέθη και σε μελέτες άλλων αυτοάνοσων παθήσεων του ΚΝΣ, όπως η οπτική νευρομυελίτιδα σε σχέση με τους μάρτυρες<sup>39, 40</sup>.

## Βιολογικοί παράγοντες ως θεραπείες

Με βάση την παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ και της

ΠΣ, έχουν αναπτυχθεί βιολογικές θεραπείες που δείχνουν να είναι ωφέλιμες και για τις δύο αυτοάνοσες καταστάσεις.

### Natalizumab

Το μονοκλωνικό αντίσωμα natalizumab συνδέεται με την α4-υπομονάδα των α4β1 και α4β7 ιντεγκρινών, αποτρέπει την προσκόλληση και την εξαγγείωση των λευκοκυττάρων και ο μη επιλεκτικός αποκλεισμός της ιντεγκρίνης οδηγεί σε αλληλαγές στον τρόπο με τον οποίο τα λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν και με τον εντερικό ιστό. Οι θεραπευτικές του ιδιότητες στην ΠΣ θα μπορούσαν να εξαρτώνται τουλάχιστον εν μέρει, και από αυτές τις εντερικές επιδράσεις, εκτός από εκείνες που φυσικά παρατηρούνται στον ΑΕΦ, δηλαδή την παρεμπόδιση της μεταφοράς λεμφοκυττάρων μέσω ιντεγκρινών εντός του ΚΝΣ.

### Vedolizumab

Με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου και τη δράση του natalizumab, αναπτύχθηκε το vedolizumab που είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά με την α4β7 ιντεγκρίνη που βρίσκεται στο έντερο και όχι στο ΚΝΣ και μπλοκάρει την αλληλεπίδραση της α4β7 ιντεγκρίνης με το βλεννογονικό μόριο προσκόλλησης MAdCAM-1. Έτσι, αναστέλλει τη μετανάστευση των Τ-λεμφοκυττάρων μνήμης διαμέσου του ενδοθηλίου στο φλεγμαίνοντα εντερικό ιστό. Δεν δεσμεύεται, ούτε αναστέλλει τη λειτουργία των α4β1 ιντεγκρινών και δεν ανταγωνίζεται την αλληλεπίδραση α4 ιντεγκρινών με το μόριο-VCAM1. Συνεπώς, δεν έχει καμία επίδραση στη φλεγμονή του ΚΝΣ.

### Ozanimod

Το ozanimod είναι ρυθμιστής του υποδοχέα σφιγγοσίνης-1. Καθιστά τα Β- και Τ- λεμφοκύτταρα ανίκανα να μεταναστεύσουν από τα δευτερογενή λεμφικά όργανα, γεγονός που οδηγεί σε αναστρέψιμη μείωση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων στο αίμα και μείωση της μετανάστευσης λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Εγκρίθηκε για υποτροπιάζουσες μορφές ΠΣ, συμπεριλαμβανομένου του Μεμονωμένου Κλινικού συνδρόμου, της Διαλείπουσας-Υποτροπιάζουσας ΠΣ και της Δευτεροπαθούς Προϊούσας ΠΣ. Είναι υπό μελέτη στις ΙΦΝΕ και πολύ πιθανόν να προστεθεί σύντομα στις θεραπευτικές επιλογές, εμποδίζοντας τη δράση των αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων στο έντερο.

### Συμπέρασμα

Γενικότερα, οι φλεγμονώδεις διαταραχές του πεπτικού που διαταράσσουν τόσο το μικροβίωμα όσο και τις ανοσιακές απαντήσεις μπορούν να συσχετιστούν με τη νευροεκφύλιση του εντερικού νευρικού ιστού, καθώς και αλληλαγές στον gut-brain axis και κατ' επέ-



κταση να επηρεάσουν το ΚΝΣ. Απώτεροι στόχοι αποτελούν η περαιτέρω διερεύνηση των ομοιοτήτων των ΙΦΝΕ και των αυτοάνοσων νοσημάτων του ΚΝΣ, όπως και η ανάπτυξη οικονομικά αποδοτικών τεχνικών για την χαρτογράφηση του πλήρους μικροβιώματος των ασθενών ανά πάσα χρονική στιγμή για να βοηθήσει στη δημιουργία κατάλληλων θεραπευτικών σχημάτων που πλέον θα στοχεύουν τόσο τους ανοσιακούς μηχανισμούς όσο και τους μικροβιακούς πληθυσμούς που τους διαμορφώνουν.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alatab, S. *et al.* The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* **5**, 17-30 (2020).
- Wallin, M. T. *et al.* Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* **18**, 269-285 (2019).
- Bakirtzis, C. *et al.* The Administrative Prevalence of Multiple Sclerosis in Greece on the Basis of a Nationwide Prescription Database. *Frontiers in Neurology* **11**, (2020).
- Mateos, B. *et al.* Epigenetics of Inflammatory Bowel Disease: Unraveling Pathogenic Events. *Crohn's & Colitis* **360** **1**, (2019).
- Graham, D. B. & Xavier, R. J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature* **578**, 527-539 (2020).
- Lee, S. H., Kwon, J. E. & Cho, M.-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal research* **16**, 26-42 (2018).
- Zhang, Y.-Z. & Li, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology* **20**, 91-99 (2014).
- Salou, M., Nicol, B., Garcia, A. & Laplaud, D.-A. Involvement of CD8+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology* **6**, 604 (2015).
- Kebir, H. *et al.* Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature Medicine* **13**, 1173-1175 (2007).
- Kanhere, A. *et al.* T-bet and GATA3 orchestrate Th1 and Th2 differentiation through lineage-specific targeting of distal regulatory elements. *Nature Communications* **3**, 1268 (2012).
- Crayton, H. J. & Rossman, H. S. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. *Clinical Therapeutics* **28**, 445-460 (2006).
- Tabarkiewicz, J., Pogoda, K., Karczmarczyk, A., Pozarowski, P. & Giannopoulos, K. The Role of IL-17 and Th17 Lymphocytes in Autoimmune Diseases. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* **63**, 435-449 (2015).
- Kosmidou, M. *et al.* Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* **264**, 254-259 (2017).
- Lin, C. H., Kadakia, S. & Frieri, M. New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews* vol. 13 114-116 (2014).
- Louapre, C. Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis. *Revue Neurologique* vol. 174 391-397 (2018).
- Xu, H. *et al.* The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *Journal of immunology research* **2019**, 7546047 (2019).
- Li, B., Selmi, C., Tang, R., Gershwin, M. E. & Ma, X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cellular & Molecular Immunology* **15**, 595-609 (2018).
- Alkhwajah, M. M., Caminero, A. B., Freeman, H. J. & Oger, J. J. F. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know! *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **19**, 259-65 (2013).
- Kirby, T. O. & Ochoa-Repáraz, J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* **6**, 69 (2018).
- Lin, J., Li, X. & Xia, J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *The International journal of neuroscience* **126**, 1051-1060 (2016).
- Zhang, Y. *et al.* Th2 axis-related cytokines in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *CNS Neuroscience and Therapeutics* **24**, 64-69 (2018).
- Takewaki, D. *et al.* Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **117**, 22402 LP - 22412 (2020).
- Jangi, S. *et al.* Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature Communications* **7**, 12015 (2016).
- Ochoa-Reparaz, J., Magori, K. & Kasper, L. H. The chicken or the egg dilemma: Intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Annals of Translational Medicine* vol. 5 (2017).
- Cryan, J. F. & Dinan, T. G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 13 701-712 (2012).
- Fleck, A. K., Schuppan, D., Wiendl, H. & Klotz, L. Gut-CNS-axis as possibility to modulate inflam-







- matory disease activity – Implications for multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 18 (2017).
27. Ghaisas, S., Maher, J. & Kanthasamy, A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology and Therapeutics* vol. 158 52-62 (2016).
  28. Galland, L. The Gut Microbiome and the Brain. *Journal of Medicinal Food* **17**, 1261-1272 (2014).
  29. Chesné, J., Cardoso, V. & Veiga-Fernandes, H. Neuro-immune regulation of mucosal physiology. *Mucosal Immunology* **12**, 10-20 (2019).
  30. Rossjohn, J., Pellicci, D. G., Patel, O., Gapin, L. & Godfrey, D. I. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nature reviews. Immunology* **12**, 845-857 (2012).
  31. Franchi, L. *et al.* NLRC4-driven production of IL-1 $\beta$  discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nature Immunology* **13**, 449-456 (2012).
  32. Olszak, T. *et al.* Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* **336**, 489-493 (2012).
  33. Shaw, M. H., Kamada, N., Kim, Y. G. & Núñez, G. Microbiota-induced IL-1 $\beta$ , but not IL-6, is critical for the development of steady-state T H17 cells in the intestine. *Journal of Experimental Medicine* **209**, 251-258 (2012).
  34. Sano, T. *et al.* An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell* **163**, 381-393 (2015).
  35. Tanoue, T., Atarashi, K. & Honda, K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology* vol. 16 295-309 (2016).
  36. Kim, M. & Kim, C. H. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut microbes* **8**, 392-399 (2017).
  37. Ventura, R. E. *et al.* Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course. *Scientific Reports* **9**, 16396 (2019).
  38. Zhou, Y. *et al.* Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *mSystems* **3**, 188-205 (2018).
  39. Zamvil, S. S., Spencer, C. M., Baranzini, S. E. & Cree, B. A. C. The Gut Microbiome in Neuromyelitis Optica. *Neurotherapeutics* vol. 15 92-101 (2018).
  40. Cree, B. A. C., Spencer, C. M., Varrin-Doyer, M., Baranzini, S. E. & Zamvil, S. S. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*. *Annals of Neurology* **80**, 443-447 (2016).





## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Νουβάκης Δημήτριος<sup>1,2</sup>, Νικολαΐδης Ιωάννης<sup>1</sup>, Μπακιρτζής Χρήστος<sup>1</sup>, Γρηγοριάδης Νικόλαος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

### Περίληψη

Ολοένα και περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν την σημαντική σχέση μεταξύ της πολλαπλής σκλήρυνσης (Multiple Sclerosis-MS) και των διαφόρων διαταραχών του ύπνου. Αυτές οι διαταραχές εμφανίζονται σε περίπου 60% των ατόμων με MS και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής, καθώς και την λειτουργική κατάσταση τους. Η συχνότερη εξ' αυτών είναι η αϋπνία η οποία συνήθως είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να συνεισφέρουν στο πρόβλημα όπως κατάθλιψη, φαρμακευτικές παρενέργειες, πόνος, σπαστικότητα, ορθοκυστικές διαταραχές, μειωμένη κινητικότητα καθώς και απευθείας απομυελινωτική προσβολή σε συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου. Η προσβολή δομών του υποθαλάμου ή του εγκεφαλικού στελέχους μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης απορύθμισης του κιρκάδιου ρυθμού και διαταραχών αναπνοής κατά τον ύπνο, αντίστοιχα. Μέσα από επιδημιολογικές μελέτες, διαπιστώθηκε ότι οι διαταραχές κινητικότητας κατά τον ύπνο (π.χ. σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων) εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Η συσχέτιση των διαταραχών συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο και της ναρκοληψίας με την MS είναι λιγότερο ξεκαθαρισμένη, ωστόσο όταν είναι παρούσες μπορούν να οδηγήσουν σε έντονη ημερήσια υπνηλία και επιδείνωση της κόπωσης (fatigue). Παρ' όλη την αυξημένη συχνότητα τους, οι διαταραχές του ύπνου δεν ανιχνεύονται συχνά και δεν αντιμετωπίζονται κατάλληλα σε άτομα με MS, επιδεινώντας με αυτό τον τρόπο περαιτέρω το πρόβλημα της ήδη δύσκολης διαχείρισης αυτών των ανθρώπων. Στο άρθρο αυτό θα γίνει μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πάνω στην σχέση διαταραγμένου ύπνου και πολλαπλής σκλήρυνσης, με έμφαση σε επιδημιολογικά δεδομένα, στοιχεία παθοφυσιολογίας, καθώς και σε βασικές θεραπευτικές παρεμβάσεις που κάθε νευρολόγος οφείλει να γνωρίζει.

**Λέξεις κλειδιά:** Πολλαπλή σκλήρυνση, διαταραχές ύπνου, κόπωση, αϋπνία

## SLEEP DISORDERS IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Nouvakis Dimitrios<sup>1,2</sup>, Nikolaidis Ioannis<sup>1</sup>, Bakirtzis Christos<sup>1</sup>, Grigoriadis Nikolaos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

<sup>2</sup> Department of Neurology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

### Abstract

Growing evidence in the literature points out a critical relationship between multiple sclerosis and various sleep disorders. These disorders affect approximately 60% of people with MS and have a significant negative impact on quality of life and functional status. Insomnia is the most common sleep abnormality encountered in multiple sclerosis and tends to be multifactorial. Important factors that aggravate insomnia in MS are depression, pain, spasticity, bladder symptoms, adverse events of certain immunomodulatory therapies and direct demyelinating damage to brain networks. Injury to the hypothalamus and brainstem can increase the risk of circadian rhythm disorders and sleep-disordered breathing, respectively. Epidemio-





logical data suggest that sleep-related movement disorders (with restless legs syndrome being the most common) have a higher incidence in people with multiple sclerosis, compared to general population. The relationship between REM Behavior Disorder (RBD), narcolepsy and MS is less well defined, however, when present, these disorders can lead to excessive daytime sleepiness and exacerbate fatigue. Despite their high frequency, sleep disorders are underrecognized and undertreated in the MS population, further worsening the already difficult management of these patients. This review highlights the relationship between sleep disorders and multiple sclerosis, with emphasis on epidemiological data, pathophysiology and treatment approaches that every neurologist ought to be familiar with.

**Key words:** multiple sclerosis, sleep disorders, insomnia, fatigue

## Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μια ανοσολογικά μεσολαβούμενη νευροφλεγμονώδη-νευροεκφυλιστική νόσο του ΚΝΣ. Χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο εύρος σημείων και συμπτωμάτων που επηρεάζουν τόσο την φυσική κατάσταση, όσο και το γνωστικό-συμπεριφορικό προφίλ των ατόμων με τη νόσο. Η παθοφυσιολογία της χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διήθηση του ΚΝΣ από ανοσοκύτταρα, οδηγώντας πρωτογενώς σε απομυελίνωση και δευτερογενώς σε αξονική βλάβη και γλιόωση [1]. Η αιτιοπαθογένεια της παραμένει άγνωστη. Θεωρείται ότι προκαλείται από σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων οι οποίοι δεν έχουν ξεκαθαριστεί πλήρως [2-3]. Η επίπτωση της υπολογίζεται σε 5,5 νέα περιστατικά ανά 100,000 και ο επιπολασμός της σε 112/100.000 [4]. Προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο (αναλογία Γ/Α=2,6) και εμφανίζεται συνηθέστερα σε νεαρούς ασθενείς (μέση ηλικία προσβολής τα 30 έτη) [4]. Αποτελεί ένα ολοένα και αυξανόμενο πεδίο ενδιαφέροντος, καθότι παρουσιάζει μια αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια τόσο στην επίπτωση όσο και στον επιπολασμό της [5].

Οι διαταραχές ύπνου αποτελούν ένα εξαιρετικά συχνό πρόβλημα που συναντάται στον γενικό πληθυσμό. 4% και 2 % των μεσήλικων ανδρών και γυναικών, αντίστοιχα, πληρούν τα ελάχιστα απαιτούμενα διαγνωστικά κριτήρια της αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου [6]. Η αϋπνία προσβάλλει το 6-18 % του γενικού πληθυσμού, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής [7], ενώ ο επιπολασμός του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων υπολογίζεται σε 10,7% [8].

Εύλογα προκύπτει το συμπέρασμα ότι λόγω της υψηλής συχνότητας τους, οι διαταραχές ύπνου αναπόφευκτα θα προσβάλλουν και άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και φαίνεται ότι οι διαταραχές αυτές συναντώνται συχνότερα στα άτομα αυτά, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Δύνανται να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής τους, με αύξηση του κινδύνου κατά-

θλιψης, γνωστικής έκπτωσης και εμφάνισης κόπωσης (fatigue) [9]. Παρότι η τελευταία αποτελεί ένα βασικό σύμπτωμα σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, φαίνεται ότι σε πολλές περιπτώσεις η κόπωση αυτή αποτελεί σύμπτωμα υποκείμενης διαταραχής ύπνου. Δυστυχώς οι διαταραχές αυτές δεν αναζητώνται και υποδιαγιγνώσκονται σε μεγάλο ποσοστό [10]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω επιδείνωση της ποιότητας ζωής, με περιορισμό της σωματικής και πνευματικής λειτουργικότητας. Οι διαταραχές ύπνου που συναντώνται συχνότερα σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι η αϋπνία, οι διαταραχές κινητικότητας κατά τον ύπνο, οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο και οι διαταραχές του κερκάρδιου ρυθμού.

Σε αυτό το άρθρο αναφέρονται οι βασικές διαταραχές ύπνου που συναντώνται σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Επιπλέον γίνεται αναφορά στην συχνότητα τους, στους πιθανούς μηχανισμούς αλληλεπιδράσης μεταξύ των δύο αυτών νόσων, καθώς και στην επίδραση των διάφορων μεθόδων θεραπείας στην πρόγνωση και στην συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ανθρώπων.

## Γενικά Στοιχεία

Η εμφάνιση των διαφόρων διαταραχών ύπνου σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό και σύνθετο ζήτημα, με τις διαταραχές αυτές να υποδιαγιγνώσκονται και να υποθεραπεύονται σε μεγάλο βαθμό. Γενικά υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός τους σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση (ΑμπΣ) ανέρχεται σε 62% [11], ενώ οι υπεύθυνοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση τους παραμένουν ως επί το πλείστον αδιευκρίνιστοι.

Δεν είναι γνωστό αν κάποιος συγκεκριμένος κλινικός υπότυπος της πολλαπλής σκλήρυνσης προδιαθέτει σε εμφάνιση Restless Leg Syndrome (RLS). Ορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η πρωτοπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης RLS [12], ενώ άλλες μελέτες αναδεικνύουν ότι η κλασική





μορφή με εξάρσεις και υφέσεις (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) και η δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο επιπολασμό RLS [13-14]. Οι διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού, δρώντας συνεργικά με διάφορες προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου σε ΑμπΣ [15]. Άλλοι παράγοντες, όπως οι διάφορες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και το συνολικό φορτίο της νόσου (lesion load) διαταράσσουν επιπλέον τα φυσιολογικά μοτίβα ύπνου [15]. Η θεραπεία των υποκείμενων διαταραχών ύπνου φαίνεται να βελτιώνει την ποιότητα ζωής, αντιμετωπίζοντας παράλληλα συννοσηρότητες όπως κατάθλιψη, κόπωση και πόνο που συχνά συνυπάρχουν [16].

## Αϋπνία

Ως αϋπνία ορίζεται η δυσκολία έναρξης-διατήρησης του ύπνου ή η αφύπνιση νωρίτερα από το επιθυμητό. Αυτή η δυσκολία έχει σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινότητα των ασθενών, μειώνοντας την συγκέντρωση και την μνήμη, επηρεάζοντας την απόδοση στην δουλειά όπως επίσης και τις διαπροσωπικές – ενδοοικογενειακές σχέσεις [17]. Η χρόνια αϋπνία (> 3 μήνες) αποτελεί την συχνότερη διαταραχή ύπνου στον γενικό πληθυσμό (10%) και επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό τις γυναίκες [17].

Αν και δεν υπάρχουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα, είναι γενικά αποδεκτό ότι η αϋπνία συναντάται σε ποσοστά 40-50% των ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση [18]. Η εμφάνιση της οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως διαταραχές ούρησης, κατάθλιψη, φάρμακα (ιντερφερόνες, SSRIs) ή ακόμα και σε άλλες πρωτοπαθείς διαταραχές ύπνου όπως RLS και OSA (Obstructive Sleep Apnea). Σε μια πρόσφατη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι το 42% των ΑμπΣ είχαν δυσκολία στην έναρξη του ύπνου, το 58% είχε πρόβλημα στην διατήρηση του, ενώ το 53% ανέφερε αφύπνιση νωρίτερα από το επιθυμητό [19].

Είναι φανερό ότι η αϋπνία μειώνει ακόμα περισσότερο την ήδη επιβαρυσμένη ποιότητα ζωής των ΑμπΣ, προδιαθέτοντας σε εμφάνιση κατάθλιψης, κόπωσης και πόνου, ενώ φαίνεται να επιδρά αρνητικά και στο γνωστικό-συμπεριφορικό προφίλ. Για αυτόν τον λόγο είναι πολύ σημαντικό να ανευρεθεί και να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Η θεραπευτική προσέγγιση της αϋπνίας πρέπει αφενός να στοχεύει στην αντιμετώπιση διαφόρων παραγόντων που επιδεινώνουν το πρόβλημα (σπαστικότητα, πολυουρία, κατάθλιψη) και αφετέρου στην απευθείας αντιμετώπιση της είτε με φαρμακευτικά (αγωνιστές υποδοχέων βενζοδιαζεπινών) είτε με μη φαρμακευτικά μέσα (γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία) [20]. Ολοένα και περισσότερες μελέτες επισημαίνουν και τον σημαντικό ρόλο που παίζει η μελατονίνη στην μείωση του χρόνου έλευσης του ύπνου σε άτομα με αϋπνία και πολλαπλή σκλήρυνση [21].

## Διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο

Οι δύο σημαντικότερες διαταραχές αναπνοής στον ύπνο που συναντώνται στην κλινική πράξη είναι η αποφρακτική άπνοια του ύπνου (Obstructive Sleep Apnea-OSA, που είναι και η συχνότερη μορφή) και η κεντρική άπνοια του ύπνου (Central Sleep Apnea-CSA). Η πρώτη οφείλεται σε στένωση ή απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο, παρά την συνεχιζόμενη μυϊκή αναπνευστική προσπάθεια, ενώ η δεύτερη σχετίζεται με καταστολή του κεντρικού αναπνευστικού κέντρου (εντοπιζόμενου στον προμήκη) και διακοπή της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών κατά τον ύπνο [22]. Το τελικό αποτέλεσμα και των δύο καταστάσεων είναι αποκορεσμός του οξυγόνου και συχνές αφυπνίσεις την νύχτα, με διατάραξη του ύπνου. Επιπλέον οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα και κατά την διάρκεια της ημέρας όπως έντονη ημερήσια υπνηλία, πρωινή κεφαλαλγία, διαταραχές συγκέντρωσης και συμπεριφοράς, ενώ έχουν και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ).

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της OSA και της CSA σε ΑμπΣ [18]. Διάφορες μελέτες αναδεικνύουν ποσοστά από 4-21%, ενώ έχουν αναφερθεί και ποσοστά έως και 51% σε μικρές ομάδες ασθενών. Η μεγάλη αυτή ετερογένεια των μελετών αντικατοπτρίζει την διαφορετική μεθοδολογία, τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης της OSA, καθώς και την χρήση διαφορετικών σημείων αναφοράς (με κυριότερο παράδειγμα τον αριθμό ανοιχτών-υποπνοιών κατά τον ύπνο: Apnea-Hypopnea Index-AHI). Παρά την διχογνωμία που υπάρχει, είναι πολύ σημαντικό να εντοπίζεται έντονη ημερήσια υπνηλία (που μπορεί να οφείλεται σε OSA) και να διαχωρίζεται από την “κλασσική” κόπωση (MS-related fatigue), ώστε να γίνεται έγκαιρη εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας (απώλεια βάρους, διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ, χρήση CPAP). Φαίνεται ότι η εφαρμογή CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) βελτιώνει σημαντικά την έντονη ημερήσια υπνηλία-κόπωση, επιφέροντας σημαντική βελτίωση στην καθημερινή λειτουργικότητα των ατόμων αυτών [23].

Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (άρρεν φύλο, παχυσαρκία, προχωρημένη ηλικία), υπάρχει η υπόθεση ότι απευθείας απομυελινωτική προσβολή του αναπνευστικού κέντρου ή έντονη προμυκική αδυναμία σε άτομα με προχωρημένη νόσο, μπορεί θεωρητικά να προδιαθέσει σε εμφάνιση κεντρικής ή αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου αντίστοιχα [24]. Χρειάζονται ωστόσο περισσότερα στοιχεία σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που δρουν και αλληλεπιδρούν σε ΑμπΣ και διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο.





## Διαταραχές κικκάδιου ρυθμού

Οι διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού είναι μια κατηγορία διαταραχών του κύκλου ύπνου-εγρήγορης που προκύπτουν από δυσλειτουργία του ανθρώπινου βιολογικού ρολογιού. Ουσιαστικά δημιουργείται από μια αναντιστοιχία ανάμεσα στον έσω (βιολογικό) κικκάδιο ρυθμό και σε εξωτερικά 24ώρα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, με τελικό αποτέλεσμα απορύθμιση του κύκλου ύπνου-εγρήγορης [25]. Οι συχνότερες μορφές της είναι η καθυστερημένη (delayed sleep phase disorder) και η προχωρημένη (advanced) διαταραχή φάσης του ύπνου και οι διαταραχές που προκύπτουν από ακανόνιστα ωράρια εργασίας [26].

Ο επιπολασμός των διαταραχών του κικκάδιου ρυθμού δεν έχει τεκμηριωθεί σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, ωστόσο πρόσφατες έρευνες κάνουν λόγο για ποσοστά έως και 30%, ιδιαίτερα σε εκείνους που αναφέρουν σοβαρή κακουχία-κόπωση [25]. Πέρα από τους κλασσικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τους (εργασία σε νυχτερινές βάρδιες, jet lag), φαίνεται ότι η απευθείας προσβολή κεντρομόλων και φυγόκεντρων οδών που εξορμούν από τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου παίζει έναν επιπρόσθετο ρόλο [27].

Η θεραπεία αυτών των διαταραχών έγκειται κυρίως σε βελτίωση της υγιεινής του ύπνου (τήρηση τακτικών ωραρίων ύπνου), έκθεση σε φυσικό φως και σε γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία. Επιπλέον η χορήγηση μελατονίνης προσθέτει ένα επιπλέον όφελος και ιδιαίτερα σε άτομα που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση [28].

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Σε αυτή την κατηγορία ανήκει το σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων (Restless Legs Syndrome – RLS) και οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (Periodic Limb Movement Disorder – PLMD). Ασθενείς με RLS παραπονιούνται για ένα δυσάρεστο αίσθημα στα κάτω άκρα, που γίνεται εντονότερο τις βραδινές ώρες η κατά την ανάπαυση και υφίεται με την κινητική δραστηριότητα [17]. Η PLMD χαρακτηρίζεται από περιοδική εμφάνιση κινήσεων των άκρων κατά τον ύπνο. Οι κινήσεις αυτές αφορούν κυρίως τα κάτω άκρα και πρόκειται για στερεότυπες κινήσεις κάμψης των δακτύλων, του γόνατος και του ισχίου. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι κινήσεις αυτές μπορούν να διαταράξουν τον ύπνο, αφυπνίζοντας τον ασθενή, και προδιαθέτοντας με αυτό τον τρόπο σε εμφάνιση έντονης ημερήσιας υπνηλίας και κόπωσης [29].

Στον γενικό πληθυσμό, το σύνδρομο RLS εμφανίζει συχνότητα 5-15% [30] ενώ η PLMD επηρεάζει το 5% ατόμων ηλικίας 30-50 ετών [31]. Σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση η επίπτωση της PLMD ανέρχεται σε υψηλότερα ποσοστά έως και 36% [32]. Τα αντίστοιχα ποσοστά για RLS και πολλαπλή σκλήρυνση υπολογίζονται στο 20% [33]. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με RLS εμφανίζουν και περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο.

Η ακριβής αιτιολογία αυτών των συνδρόμων δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως, ωστόσο διαταραχές του ντοπαμινεργικού και του οπιοειδούς συστήματος του εγκεφάλου, όπως επίσης και διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου έχουν προταθεί ως πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί [34]. Η σχέση αυτών των παραγόντων με την παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν είναι ξεκάθαρη. Για παράδειγμα ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν μια υποκείμενη σχέση μεταξύ μεταβολισμού του σιδήρου και πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ άλλες όχι [35]. Σε πολλές περιπτώσεις το RLS στα πλαίσια της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μια δευτεροπαθής μορφή λόγω απομυελινωτικής προσβολής του εγκεφάλου ή της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού [36].

Η επίδραση αυτών των διαταραχών ύπνου στην ποιότητα ζωής των ΑμΠΣ είναι σημαντική, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης, κόπωσης, μειώνει την ποιότητα του ύπνου και επιδρά στην φυσική κατάσταση, προάγοντας έναν καθιστικό τρόπο ζωής. Αυτό με την σειρά του προδιαθέτει σε παχυσαρκία, επηρεάζοντας έτσι και το καρδιαγγειακό προφίλ [37]. Το σύνδρομο RLS, όπως και οι περισσότερες διαταραχές του ύπνου, υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται σε ΑμΠΣ. Λόγω της υψηλής συχνότητας του συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό είναι σημαντικό να υπάρχει υψηλή κλινική υποψία και ένα καλό ιστορικό. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την αντιμετώπιση του συνδρόμου RLS σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και η γενική θεραπευτική προσέγγιση είναι παρόμοια με αυτήν της ιδιοπαθούς μορφής. Αποτελείται από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, με ενίοτε συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου η αγωνιστών των α-2-δ υποδοχέων [16]. Όσον αφορά την PLMD, δεν συνιστάται κάποια θεραπευτική προσέγγιση, εκτός αν συνυπάρχει και RLS [38].

Η επίδραση αυτών των διαταραχών ύπνου στην ποιότητα ζωής των ΑμΠΣ είναι σημαντική, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης, κόπωσης, μειώνει την ποιότητα του ύπνου και επιδρά στην φυσική κατάσταση, προάγοντας έναν καθιστικό τρόπο ζωής. Αυτό με την σειρά του προδιαθέτει σε παχυσαρκία, επηρεάζοντας έτσι και το καρδιαγγειακό προφίλ [37]. Το σύνδρομο RLS, όπως και οι περισσότερες διαταραχές του ύπνου, υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται σε ΑμΠΣ. Λόγω της υψηλής συχνότητας του συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό είναι σημαντικό να υπάρχει υψηλή κλινική υποψία και ένα καλό ιστορικό. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την αντιμετώπιση του συνδρόμου RLS σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και η γενική θεραπευτική προσέγγιση είναι παρόμοια με αυτήν της ιδιοπαθούς μορφής. Αποτελείται από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, με ενίοτε συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου η αγωνιστών των α-2-δ υποδοχέων [16]. Όσον αφορά την PLMD, δεν συνιστάται κάποια θεραπευτική προσέγγιση, εκτός αν συνυπάρχει και RLS [38].

Το σύνδρομο RLS, όπως και οι περισσότερες διαταραχές του ύπνου, υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται σε ΑμΠΣ. Λόγω της υψηλής συχνότητας του συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό είναι σημαντικό να υπάρχει υψηλή κλινική υποψία και ένα καλό ιστορικό. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την αντιμετώπιση του συνδρόμου RLS σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και η γενική θεραπευτική προσέγγιση είναι παρόμοια με αυτήν της ιδιοπαθούς μορφής. Αποτελείται από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, με ενίοτε συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου η αγωνιστών των α-2-δ υποδοχέων [16]. Όσον αφορά την PLMD, δεν συνιστάται κάποια θεραπευτική προσέγγιση, εκτός αν συνυπάρχει και RLS [38].

## REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER (RBD)

Οι διαταραχές συμπεριφοράς κατά το στάδιο REM του ύπνου αποτελούν μια μορφή παραϋπνίας, κατά την οποία ο ασθενής παρουσιάζει μια έντονη κινητική συμπεριφορά (τινάγματα άνω και κάτω άκρων, συνήθως οργανωμένα στα πλαίσια μιας επιθετικής συμπεριφοράς) κατά το στάδιο REM, αναπαριστώντας με αυτόν τον τρόπο τα όνειρα που βλέπει σε αυτό το στάδιο (dream enactment). Πολλές φορές αυτές οι κινήσεις μπορούν να προκαλέσουν σωματικές βλάβες στον ίδιο τον ασθενή ή στον/στην σύντροφο του. Η διαταραχή αυτή εμφανίζεται συνηθέστερα σε ηλικιωμένους και αρκετά συχνά αποτελεί βασικό κλινικό χαρακτηριστικό των α-συνουκλειανοπαθειών (Lewy Body Dementia, Parkinson Disease Dementia,



Multiple System Atrophy), των οποίων μάλιστα μπορεί να προηγήσει έως και 10 χρόνια [39-41].

Όσον αφορά την συνύπαρξη RBD και πολλαπλής σκλήρυνσης, τα στοιχεία είναι λίγα και αποτελούν κυρίως περιγραφές μεμονωμένων περιστατικών. Το 2002 περιγράφηκε η περίπτωση μιας 25χρονης γυναίκας και υποξεία εμφάνιση RBD [42]. Αξίζει να αναφερθεί ότι το RBD υποχώρησε με την χορήγηση αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), κάτι το οποίο δεν θα ήταν αναμενόμενο στην ιδιοπαθή RBD. Άλλες περιγραφές περιστατικών περιλαμβάνουν ένα 51χρονο άνδρα με πολλαπλή σκλήρυνση, RBD και απομυελινωτικές εστίες στο στέλεχος [43], ενώ ο Gomez et al περιέγραψε 3 περιπτώσεις RBD σε μια κοόρτη 135 ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση [33]. Ένας εξ' αυτών παρουσίαζε απομυελινωτική εστία στο οπίσθιο τμήμα της γέφυρας, ενώ οι άλλοι 2 όχι. Το σύνδρομο είναι γενικώς σπάνιο σε ΑμΠΣ, ωστόσο όταν υπάρχει κλινική υποψία είναι σημαντικό να διαγιγνώσκεται άμεσα με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (απουσία της φυσιολογικά αναμενόμενης μυϊκής ατονίας κατά το στάδιο REM) και να θεραπεύεται καθότι εμπεριέχει σοβαρό κίνδυνο για τον ασθενή. Επιπλέον, πέρα από την κλασική αντιμετώπιση (μελιτονίνη, κλιοναζεπάμη) υπάρχει η περίπτωση το σύνδρομο να υποχωρήσει με την χορήγηση κορτιζόνης, υποδεικνύοντας έμμεσα με αυτόν τον τρόπο την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των 2 νόσων.

## Ναρκοληψία

Η ναρκοληψία είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή του ύπνου η οποία χαρακτηρίζεται από έντονη ημερήσια υπνηλία και συχνά συνοδεύεται από επεισόδια ύπνου σε ακατάλληλες χρονικές στιγμές (κατά την διάρκεια μιας συζήτησης, κατά την διάρκεια εργασίας). Βάσει της κλινικής εικόνας και εργαστηριακών ευρημάτων χωρίζεται σε 2 βασικούς τύπους. Η ναρκοληψία τύπου 1, πέραν της έντονης ημερήσιας υπνηλίας συνοδεύεται επιπλέον και από καταπληξία (αιφνίδια απώλεια του μυϊκού τόνου μετά από εξωτερικό-συναισθηματικό ερέθισμα, χωρίς απώλεια της συνείδησης), υπνική παράλυση και υπναγωγικές ψευδαισθήσεις. Επιπλέον ανευρίσκονται χαμηλά επίπεδα της ορμόνης υποκρετίνης-1 (ή ορεξίνης) στο ENY των ασθενών [17]. Αντίθετα η ναρκοληψία τύπου 2 χαρακτηρίζεται από έντονη ημερήσια υπνηλία και επεισόδια ύπνου, χωρίς εμφάνιση καταπληξίας ή άλλων συμπτωμάτων, ενώ δεν φαίνεται να σχετίζεται με παθολογικές μεταβολές της υποκρετίνης-1 στο ENY [17].

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα φαίνεται να είναι η υπόθεση ότι η ναρκοληψία τύπου 1 προκύπτει ως αποτέλεσμα μιας ανοσοολογικά μεσολαβούμενης καταστροφής κυττάρων των πλάγιων έξω πυρήνων του υποθαλάμου οι οποίοι εκκρίνουν υποκρετίνη. Η παρουσία της νόσου συνδέεται με διάφορους απλότυπους του συστήματος HLA (Human Leukocyte Antigen) όπως

HLA-DR2, -DQB1\*0602, -DQA1\*0102 και-DQw1 [44-46]. Αντίστοιχα στη πολλαπλή σκλήρυνση, αυξημένος επιπολασμός (50 -70%) των HLA-DR2, -DQB1, -DQA1, -A3, -DQw1, και -B7 έχει επίσης βρεθεί [47]. Τόσο η πολλαπλή σκλήρυνση όσο και η ναρκοληψία έχουν ισχυρή σύνδεση με το HLA σύστημα, ένα βασικό σημείο αναφοράς σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα. Ίσως υπάρχουν παρόμοιοι υποκείμενοι μηχανισμοί για τις 2 νόσους, οι οποίοι μπορεί να είναι ταυτόχρονα υπεύθυνοι για τα κοινά συμπτώματα της κόπωσης και της υπνηλίας [48].

Όπως προαναφέρθηκε, μειωμένα επίπεδα υποκρετίνης-1 στο ENY, παράλληλα με την χαρακτηριστική τετράδα συμπτωμάτων (έντονη ημερήσια υπνηλία, καταπληξία, υπναγωγικές ψευδαισθήσεις, υπνική παράλυση) χαρακτηρίζουν την ναρκοληψία τύπου 1 έναντι της τύπου 2. Τα χαμηλά επίπεδα της υποκρετίνης, σε συνδυασμό με την συσχέτιση της ναρκοληψίας με το σύστημα HLA, έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι ουσιαστικά πρόκειται για μια αυτοάνοση νόσο με κύριο στόχο τα κύτταρα του έξω πλάγιου υποθαλάμου τα οποία και την εκκρίνουν. Επιπλέον υποξική-ισχαιμική βλάβη, τραύμα ή απομυελινωτικές εστίες στον υποθάλαμο μπορεί να δημιουργήσουν ένα παρόμοιο κλινικό προφίλ με υπερυπνία και χαμηλά επίπεδα υποκρετίνης-1 στο ENY [49]. Ιδιαίτερα για την πολλαπλή σκλήρυνση, φαίνεται ότι η απευθείας προσβολή του υποθαλάμου αποτελεί το κύριο αίτιο ναρκοληπτικού φαινοτύπου χωρίς ωστόσο να έχει διαλευκανθεί πλήρως το υποκείμενο κοινό ανοσοολογικό υπόβαθρο.

Η διάγνωση της ναρκοληψίας τίθεται κυρίως από την χαρακτηριστική κλινική εικόνα, την χαμηλή υποκρετίνη (ναρκοληψία τύπου 1) και από μελέτες ύπνου (πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου και Multiple Sleep Latency Test). Φυσιολογικά PSG (Polysomnography) ευρήματα (τα οποία αποκλείουν την παρουσία άλλων πρωτοπαθών διαταραχών του ύπνου όπως OSA, RBD) σε συνδυασμό με παθολογικά ευρήματα MSLT (θλανάτων χρόνος έλευσης ύπνου <5 λεπτά σε 2 τουλάχιστον επεισόδια και REM onset sleep) θέτουν ουσιαστικά την διάγνωση. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει διεγερτικά του ΚΝΣ (μονταφινίλη, αρμονταφινίλη) [50], αντιμετώπιση της καταπληξίας (αντικαταθλιπτικά) και αντιμετώπιση τυχόν συνυπαρχόντων διαταραχών ύπνου [50].

## Ερωτηματολόγια-Κλίμακες

Αν και δεν υπάρχουν ειδικά ερωτηματολόγια ή κλίμακες αξιολόγησης του ύπνου σε ΑμΠΣ, υπάρχουν διάφορα γενικά ερωτηματολόγια και εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Ένα από τα πιο δημοφιλή είναι η κλίμακα του Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index -PSQI) η οποία αξιολογεί την συνολική ποιότητα του ύπνου τον τελευταίο μήνα [51]. Ένα πολύ εύχρηστο εργαλείο για έλεγχο (screening)







πιθανής υποκείμενης OSA, αποτελεί το ερωτηματολόγιο STOP-BANG, το οποίο αποτελείται από 8 ερωτήσεις οι οποίες αντιστοιχούν στο ακρωνύμιο του [52]. Σκορ >3 δηλώνει αυξημένο κίνδυνο ύπαρξης OSA.

Όπως προαναφέρθηκε η αϋπνία αποτελεί την συχνότερη διαταραχή ύπνου σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Ένα χρήσιμο εργαλείο που χρησιμοποιείται στην ανεύρεση τους αποτελεί το Insomnia Severity Index (ISI) [20]. Ωστόσο αυτή η κλίμακα δεν αξιολογεί στοιχεία σχετικά με τις συνήθειες και το περιβάλλον του ύπνου ή άλλες συνυπάρχουσες διαταραχές που μπορεί να επιδεινώσουν την ποιότητα του ύπνου (νευροπαθητικός πόνος, διαταραχές της ούρησης). Η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων μπορεί να τεθεί με τη λήψη ενός πολύ καλού ιστορικού, λαμβάνοντας υπόψη τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Ωστόσο όταν υπάρχει αμφιβολία μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI) προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί το RLS από άλλους μιμητές (σπαστικότητα, κλόνος, νευροπαθητικός πόνος) [53].

Ένα ιδιαίτερο συχνό σύμπτωμα σε ΑμπΠΣ αποτελεί η κόπωση, η οποία εν μέρει μπορεί να οφείλεται και σε μια υποκείμενη διαταραχή ύπνου. Μια συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα που αξιολογεί την παρουσία κόπωσης και ημερήσιας υπνηλίας αποτελεί η Fatigue Severity Scale (FSS) [54]. Πολλές μελέτες αξιολόγησης αυτής της κλίμακας έχουν αναδείξει ικανοποιητικά ποσοστά σταθερότητας και συνέπειας με το πέρασμα του χρόνου, σωστή κατηγοριοποίηση της βαρύτητας και ευαισθησία στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υπάρχει λοιπόν μια στενή αλληλεπίδραση μεταξύ της πολλαπλής σκλήρυνσης και των διαφόρων διαταραχών του ύπνου. Οι τελευταίες ανευρίσκονται συνολικά σε περίπου 60% των ΑμπΠΣ, ωστόσο εξακολουθούν να υποδιαγιγνώσκονται και να υποθεραπεύονται. Οι συχνότερες εξ'αυτών είναι η αϋπνία (η οποία είναι πολυπαραγοντική), οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο, οι διαταραχές κινητικότητας κατά τον ύπνο και οι διαταραχές του κερκάρδιου ρυθμού. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η θεωρία περί κοινού αυτοάνοσου εδάφους μεταξύ της ναρκοληψίας και πολλαπλής σκλήρυνσης, χαράζοντας τον δρόμο προς νέα πεδία έρευνας. Η αντιμετώπιση των διαφόρων διαταραχών του ύπνου δεν διαφέρει ανάμεσα σε άτομα με πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς μορφές, συνεπεία πολλαπλής σκλήρυνσης. Ωστόσο ίσως εμπεριέχει ακόμα μεγαλύτερη σημασία η θεραπεία τους, λόγω της συμβολής τους σε μια ήδη επηρεασμένη φυσική και γνωστική λειτουργία, καθώς και ποιότητα ζωής. Ο σύγχρονος κλινικός νευρολόγος οφείλει να γνωρίζει τα βασικά στοιχεία των συχνότερων διαταραχών του ύπνου, καθώς και το γεγονός ότι συνυπάρχουν συχνά σε ΑμπΠΣ, ώστε να μπορέσει να τις εντοπίσει

και να τις αντιμετωπίσει κατάλληλα, συμβάλλοντας στην βελτίωση της ποιότητας ζωής. Το κατά πόσο η αντιμετώπιση αυτή μπορεί να επηρεάσει την ίδια την φυσική πορεία της νόσου, είναι ένα ερώτημα που μελλοντικά ίσως να διευκρινιστεί.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221-31.
3. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:278-85.
4. Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Multiple sclerosis: prevalence and impact. *Health Rep*. 2018;29(1):3-8.
5. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
7. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6:97-111.
8. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):196-202.
9. Achiron A, Barak Y, Gabbay U. Sleep disturbance in multiple sclerosis: clinical and neuroradiologic correlations related to disease activity. *J Neuroimmunol* 1995;56-63(suppl 1):57.
10. Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):1025-31.
11. Vitkova M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Szilasiova J, Nagyova I, Mikula P, et al. Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disabil Health J*. 2014;7(4):466-71.
12. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52.
13. Douay X, Waucquier N, Hauteceur P, Vermersch P. G SEP. (high prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis). *Rev Neurol*. 2009;165(2):194-6.
14. Vavrova J, Kemlink D, Sonka K, Havrdova E, Horakova D, Pardini B, et al. Restless legs syndrome



- in Czech patients with multiple sclerosis: an epidemiological and genetic study. *Sleep Med.* 2012;13(7):848-51.
15. Morris G, Stubbs B, Kohler CA, Walder K, Slyepchenko A, Berk M, et al. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep Med Rev.* 2018.
  16. Braley TJ, Chervin RD. A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 4 Page 10 of 12 *Curr Treat Options Neurol* (2019) 21:4 2015;8(6):294-310.
  17. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3): diagnostic and coding manual, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, 2014.
  18. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med.*
  19. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(4):481-6.
  20. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Belanger L, Ivers H, Sanchez Ortuno M, Vallieres A, et al. Cognitive-behavior therapy singly and combined with medication for persistent insomnia: Impact on psychological and daytime functioning. *Behav Res Ther.* 2016;87:109-16.
  21. Sanchez-Barcelo EJ, Rueda N, Mediavilla MD, Martinez-Cue C, Reiter RJ. Clinical Uses of Melatonin in Neurological Diseases and Mental and Behavioural Disorders. *Curr Med Chem.* 2017;24(35):3851-78.
  22. Hensen HA, Krishnan AV, Eckert DJ. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences. *Front Neurol.* 2017;8:7
  23. Côté I, Trojan DA, Kaminska M, Cardoso M, Benedetti A, Weiss D, et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(4):480-9.
  24. Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Remmers JE. Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clin Neuro-pathol* 1996;15:101-105.
  25. Najafi MR, Toghianifar N, Etemadifar M, Haghghi S, Maghzi AH, Akbari M. Circadian rhythm sleep disorders in patients with multiple sclerosis and its association with fatigue: a case-control study. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences.* 2013;18(Suppl 1):
  26. Lunde HM, Bjorvatn B, Myhr KM, Bo L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013;196:24-30.
  27. Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1993;240(7):446-8.
  28. Wen J, Ariyannur PS, Ribeiro R, Tanaka M, Mofett JR, Kirmani BF, et al. Efficacy of N-acetylserotonin and melatonin in the EAE model of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016;11(4):763-73.
  29. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-421.
  30. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
  31. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, et al. Epidemiology of periodic limb movements during sleep. In: Guilleinault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evolution.* New York: Raven Press; 1988:217-229.
  32. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125:194-197.
  33. Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(6):805-8.
  34. Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Pantzaris MC, Stefanidis I, Sakkas GK. Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidencebased review. *Kidney Int.* 2014;85(6):1275.
  35. Manconi M, Ferri R, Feroah TR, Zucconi M, FeriniStrambi L. Defining the boundaries of the response of sleep leg movements to a single dose of dopamine agonist. *Sleep.* 2008;31(9):1229-37.
  36. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler.* 2008;14(1):86-93.
  37. Giannaki CD, Aristotelous P, Stefanakis M, Hadjigeorgiou GM, Manconi M, Leonidou E, et al. Restless legs syndrome in Multiple Sclerosis patients: a contributing factor for fatigue, impaired functional capacity, and diminished health-related quality of life. *Neurol Res.* 2018;40(7):586-92.
  38. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice param-





- eters with an evidencebased systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*. 2012;35(8):1039-62.
39. Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:379-380.
  40. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995;45:709-712.
  41. Wright BA, Rosen JR, Buysse DJ, Reynolds CF, Zubenko GS. Shy-Drager syndrome presenting as a REM behavioral disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3:110-113.
  42. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behaviour disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*. 2002;3:437-9.
  43. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(8):1277-9.
  44. Caballero A, Alves-Leon S, Papais-Alvarenga R, Fernandez O, Navarro G, Alonso A. DQB1\*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens* 1999;54:524-526.
  45. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, et al. DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 1994; 17(suppl 8):S60-S67.
  46. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984;24:316-319.
  47. Duquette P, Decary F, Pleines J, et al. Clinical sub-groups of multiple sclerosis in relation to HLA: DR alleles as possible markers of disease progression. *Can J Neurol Sci* 1985;12: 106-110.
  48. Younger DS, Pedley TA, Thorpy MJ. Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology* 1991;41:447-448.
  49. Iseki K, Mezaki T, Oka Y, et al. Hypersomnia in MS. *Neurology* 2002;59:2006-2007.
  50. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:179-183.
  51. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-2.
  52. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnea. *Br J Anaesth*. 2012;108:768-75.
  53. Benes H, Kohnen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of restless legs syndrome: the Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med*. 2009;10:515-23.
  54. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-3.

