

SODOBNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE IN TRENDI V PRIHODNOSTI

MODERN MEDICINES FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS AND FUTURE TRENDS

AVTOR / AUTHOR:

Urška Lučev, mag. farm.

*Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor
Minařkova ulica 6, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: urska.zivko@gmail.com

1 MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza je kronična vnetna avtoimunska bolezen centralnega živčnega sistema (1), (2), (3). Zanj je značilno propadanje ovojnic živčnih vlaken (aksonov) zaradi demie-

POVZETEK

Multipla skleroza je kronična vnetna avtoimunska bolezen centralnega živčnega sistema. Aksoni zaradi demielinizacije propadejo in prihaja do odmiranja nevronov. Prizadeta so različna mesta centralnega živčnega sistema in ob različnih časih. Bolezen ves čas spremljajo zagoni (prehodna poslabšanja) in izboljšanja funkcij, pri čemer je izguba funkcije odvisna od mesta, ki je prizadeto. Bolezen vodi v trajno invalidnost bolnika. Farmakološko zdravljenje multiple skleroze obsega blaženje vnetne reakcije med zagoni, preprečevanje napredovanja bolezni in simptomatsko zdravljenje. V prispevku predstavljamo pregled različnih oblik multiple skleroze in načinov zdravljenja, ki so na voljo, ter obetavne terapevtske pristope v razvoju.

KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, neželeni učinki, zdravljenje

POVZETEK

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune disease affecting central nervous system. Axons of nerve cells are damaged due to demyelination, which leads to neuronal death. Neurons are affected in different places in the central nervous system and at different times. Patients experience sequential relapses and improvements of the central nervous system functions, with the loss of function depending on the affected place. Multiple sclerosis can lead to permanent disability. Pharmacological treatment comprises the management of multiple sclerosis relapses, slowing down disease progression and symptomatic treatment. The article represents an overview of different forms of multiple sclerosis and available treatments, as well as discusses new promising experimental treatments.

KLJUČNE BESEDE:

multiple sclerosis, side effects, therapy

linizacije, poškodbe in izgube mielina (1). Demielinizacija je lahko reverzibilna in jo enačimo z aktivnostjo vnetja ter zagoni bolezni, medtem ko je nevrodegeneracija, ki jo spremlja, nepovratna in s časom povzroča napredovanje invalidnosti (2). Prizadeta so različna mesta centralnega živčnega sistema in ob različnih časih. Bolniki ves čas doživljajo zagoni (prehodna poslabšanja) in izboljšanja funkcij central-

nega živčnega sistema, pri čemer je izguba funkcije odvisna od mesta, ki je prizadeto. Remisija bolezni je povezana z zmanjšanjem vnetnega edema in delno z remielinizacijo. Bolezen se pogosteje pojavlja pri ženskah, običajno med 20. in 50. letom starosti (1). Zdravljenje multiple skleroze je tradicionalno osredotočeno na preprečevanje škode, ki jo povzroči vnetje na mielinskih ovojnica. Vsa zdravila, ki so trenutno na voljo za spreminjanje bolezni, so imunomodulatorji. Omejitve tega pristopa so spodbudile raziskave novih potencialnih terapevtskih strategij. Eden izmed obetavnih pristopov je spodbujanje endogenega remielinizacijskega sistema (3).

1.1 ETIOLOGIJA

Podrobne etiologije bolezni zaenkrat še ne poznamo. Gre za vnetni proces proti lastnim molekulam v beli materiji možganov in hrbtenjače. Verjetno so v razvoj bolezni vpleteni genetski, okoljski in infekcijski dejavniki ter avtoimuni mehanizmi. Zaenkrat še niso dokazali povezave med multiplo sklerozo in kakršno koli okužbo. Čeprav se bolezen pogosteje pojavlja znotraj družine, prav tako ni značilnega vzorca dedovanja (1).

1.2 PATOFIZIOLOGIJA

Antigen, ki posnema strukturo mielina, aktivira imunski sistem. Imunski sistem poškoduje oligodendrocite, ki so odgovorni za produkcijo mielina, ter sleče mielinsko ovojnico aksonov. K demielinizaciji in izgubi aksonov prispevajo imunološki mehanizmi, kot so citotoksični limfociti T, aktivirana mikroglia (fagociti in antigen predstavitvene celice v centralnem živčnem sistemu), invazivni makrofagi, naravne celice ubijalke in avtoprotitelesa, ki jih proizvajajo limfociti B (4). Demielinizacija se kaže kot prekinjeno prevajanje signala po aksonu z enim ali več simptomi: zamegljen vid, okorelost mišic, mišična šibkost, tremor, utrujenost, vrtoglavica in okvara kognitivnih funkcij. Delovanje prizadetih področij se lahko povrne s ponovno tvorbo mielina (remielinizacija). Če je poleg mielina okvarjen tudi akson, lahko pride do trajne okvare funkcije tega področja v centralnem živčnem sistemu, saj je sposobnost obnavljanja živčnih celic zelo omejena (3, 5).

Haines in sodelavci so postavili hipotezo, da lahko do poškodbe aksona pride ne samo zaradi demielinizacije, ampak tudi neodvisno. Predstavili so biokemijske, klinične in nevropatološke dokaze ter dokaze slikovne diagnostike, ki podpirajo hipotezo, da je nevrodegeneracija ali direktna posledica demielinizacije ali pa od nje neodvisen sočasni dogodek (6).

1.3 KLINIČNA SLIKA

Bolezen se najpogosteje pojavi med 20. in 45. letom, diagnoze v puberteti in po 60. letu so redke. Klinično glede na različne vzorce bolezni delimo na recidivno-remitentno multiplo sklerozo, primarno progresivno multiplo sklerozo in sekundarno progresivno multiplo sklerozo.

1.3.1 Recidivno-remitentna multipla skleroza

Je najpogostejša oblika (pojavnost je 80 do 90 %). Pojavijo se akutni vnetni napadi, zagoni, ki so povezani z delno invalidnostjo, vmes pa se pojavljajo obdobja brez simptomov (1, 4, 7). Pogosto se razvije v sekundarno progresivno multiplo sklerozo, kjer je prisotna hujša nezmožnost gibanja, obdobja brez simptomov pa so skrajšana ali pa jih sploh ni (3, 7).

1.3.2 Primarna progresivna multipla skleroza

Bolezen se navadno začne pozneje kot recidivno-remitentna oblika in enako pogosto prizadene moške in ženske (1, 2, 3). Je nevnetna oziroma najmanj vnetna patološka oblika multiple skleroze. Pojavi se redkeje (pri 10 do 20 % bolnikov). Značilno je postopno klinično poslabšanje od začetka bolezni (4, 7).

1.3.3 Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 80 % nezdravljenih primerov recidivno-remitentna multipla skleroza v nekaj letih preide v sekundarno progresivno. Stanje bolnikov se počasi slabša tudi med zagoni bolezni, točna točka, kdaj ena oblika bolezni preide v drugo, pa ni klinično ali slikovno jasno določena, prehod je običajno postopen (1, 7, 8).

1.4 SIMPTOMI IN ZNAKI

Najpogostejši simptomi multiple skleroze oziroma težave, zaradi katerih bolnik obišče zdravnika, so:

- Senzorične motnje (parestezije, Lhermittov znak – občutek potovanja elektrike navzdol po hrbtu in v noge ob nagibu glave naprej);
- Motorične motnje in motnje ravnotežja (okornost, utrujenost, huda pareza);
- Motnje vida – vnetje vidnega živca;
- Simptomi prizadetosti možganskih živcev (dvojni vid, periferne pareze obraznega živca, nevralgija trigeminusa, vrtoglavica, omotičnost);
- Utrudljivost;
- Redki simptomi v zgodnjem poteku bolezni (simptomi prizadetosti malih možganov, npr. motnje gibanja, težave pri uriniranju, kognitivne motnje in bolečine) (1, 9).

Pri nekaterih bolnikih nastopita samo en ali dva napada z majhnim rezidualnim nevrološkim primanjkljajem in so lahko vrsto let brez simptomov. Poznamo pa tudi ekstremne primere, pri katerih se nevrološki primanjkljaj seštevata in se kot zadnja faza bolezni pojavijo tetrapareza, ataksija, slepota, inkontinenca in demenca. Smrt je posledica ponavljajočih se okužb urinarnega trakta, uremije in bronhopnevmonije (1).

1.5 ZAGON BOLEZNI

Zagon imenujemo nevrološke simptome in znake, ki so značilni za akutne vnetne ali demielinizacijske bolezni centralnega živčnega sistema. Trajati morajo vsaj 24 ur, med posameznimi mora miniti vsaj 30 dni in potekajo brez prisotnosti povišane telesne temperature. Zagon lahko vodi v trajen nevrološki izpad, simptomi se izboljšajo le v zgodnji fazi bolezni. Za preprečevanje frekvence zagonov lahko koristijo čim prejšnja uvedba imunomodulatornih zdravil, ukrepi proti psihosocialnemu stresu in preprečevanje virusnih okužb (6).

2 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

Farmakološko zdravljenje obsega blaženje vnetne reakcije med zagoni, preprečevanje napredovanja bolezni in simptomatsko zdravljenje (10). Čeprav je razvoj delujočih terapij v porastu, zdravila za multiplo sklerozo še niso odkrili in bolniki, ki zbolijo za to boleznijo, še vedno trpijo zaradi kronične napredujoče invalidnosti (11, 12). Trenutno zdravljenje z imunomodulatornimi zdravili je učinkovito za bolnike z recidivno-remitentno obliko, pri primarni progresivni pa ne delujejo (3).

2.1 ZDRAVLJENJE ZAGONA

Zagone zdravimo z infuzijami kortikosteroidov (0,5 do 1 g metilprednizolona dnevno, 3 do 5 dni). S tem blažimo vnetno reakcijo in skrajšamo trajanje zagona (10, 12).

2.2 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Blažimo ali odpravljamo simptome, kot so spastičnost, bolečine, moteno delovanje sečnega mehurja, težave pri gibanju, depresija in drugi simptomi (9, 12). S tem bolnikom izboljšamo kakovost življenja. To je edina oblika zdravljenja, ki ga imamo na voljo pri bolnikih s primarno progresivno boleznijo. Novi učinkovini za zdravljenje simptomov in za-

pletov pri multipli sklerozi sta fampridin, selektivni antagonist kalcijevih kanalov, ki pri odzivnih bolnikih izboljša motorične sposobnosti, in zmes kanabinoidov nabixsimols, ki jo uporabljamo za zmanjšanje spastičnosti in lajšanje nevropatske bolečine (13).

2.3 IMUNOMODULATORNA ZDRAVILA

Imunomodulatorna zdravila upočasnijo napredovanje bolezni. Zdravila prvega izbora so interferoni beta in glatiramer acetat, s katerimi dosežemo zmanjšanje frekvence zagonov bolezni za približno 30 %, zmanjša se intenzivnost zagonov, število vidnih lezij na MRI se zmanjša za polovico in upočasnijo se napredovanje invalidnosti (3, 10, 12). V letu 2015 sta bili v Sloveniji odobreni dve peroralni učinkovini prvega izbora, teriflunomid in dimetil fumarat. Teriflunomid selektivno in reverzibilno zavira dihidroorotat-dehidrogenazo, ključni mitohondrijski encim v *de novo* sintezi pirimidina, kar vodi k zmanjšanju širjenja aktiviranih limfocitov T in B, ne pride pa do celične smrti (preglednica 1) (14). Dimetil fumarat spodbuja izločanje protivnetnih mediatorjev in zmanjša oksidativne poškodbe ter posledično demielinizacijo živčnih vlaken, kar vodi v večje ohranjanje aksonov in izboljšane motorične funkcije (preglednica 1) (15).

Ko zdravila prvega izbora niso učinkovita ali gre za zelo aktivno multiplo sklerozo, uporabimo zdravila drugega izbora: natalizumab, fingolimod in novejši alemtuzumab (preglednica 1) (12).

Imunomodulatorna zdravila drugega izbora so učinkovita za zdravljenje zelo aktivne recidivno-remitentne oblike pri odraslih bolnikih, kjer je kljub zdravljenju z zdravili prvega izbora potek bolezni zelo aktiven, ali za bolnike s hitro napredujočo in zelo aktivno boleznijo. So učinkovitejša od zdravil prvega izbora, imajo pa več neželenih učinkov. Najpogostejši resni neželeni učinek so okužbe, pri fingolimodu pa tudi vpliv na srčno-žilni sistem (preglednica 1) (16, 17). Zdravljenje z imunomodulatornimi zdravili danes začnemo prej kot pred nekaj leti, saj je iz raziskav razvidno, da so ta zdravila učinkovitejša, če jih bolnik začne uporabljati v zgodnji fazi multiple skleroze. Koncept stopnjevanja zdravljenja vključuje prehod na učinkovitejše učinkovine, kot sta fingolimod in natalizumab (9).

2.4 PRIHODNOST ZDRAVLJENJA

Trenutno uporabljana zdravila delujejo tako, da zmanjšajo aktivnost imunskega sistema ali pa zavrejo vstop celic imunskega sistema v centralni živčni sistem. Tako se zmanjšata frekvenca zagonov in jakost napadov, poškodbe mielinskih ovojnica pa ostanejo nepopravljene. Kronična de-

Preglednica 1: Način aplikacije, način delovanja in neželeni učinki zdravil za zdravljenje multiple skleroze.

Table 1: Route of administration, mode of action and side effects of agents for multiple sclerosis treatment.

UČINKOVINA	NAČIN DELOVANJA	NEŽELENI UČINKI (pogostost)
Interferon beta-1b	Veže se na specifične receptorje na površini celic imunskega sistema in spremeni ekspresijo številnih genov. Sinteza vnetnih citokinov je zavrta, proizvodnja protivnetnih (IL-4, IL-10) pa se poveča, kar izzove humoralni (Th2) imunski odziv (18), (19).	Neželeni učinki na mestu injiciranja (85 %), gripi podobni simptomi (34 %), glavobol (32 %), nespečnost (31 %), mialgija (26 %), slabost, parestezija (16 %), miastenija, povišani jetrni encimi, limfopenija (11 %), depresija (8 %) (18)
Interferon beta-1a		
Glatiramer acetat	Deluje imunomodulatorno na celice prirojenega in pridobljenega imunskega odziva. Sodeluje pri modulaciji antigen predstavitenih celic, kot so monociti, dendritične celice, CD4+ T(h) celice, CD8+ T celice. Najnovejše raziskave omenjajo tudi, da vpliva na funkcijo celic B (20).	Reakcije na mestu injiciranja (80 %), distrofija podkožnega mišičja (2 %) (21)
Fingolimod	Je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P1) na limfocitih. Zavira prehod limfocitov iz limfatičnih tkiv v periferno cirkulacijo in centralni živčni sistem (22).	Nazofaringitis, limfopenija (10 %), levkopenija, zmanjšanje števila limfocitov (6 %), prehodni srčni dogodki (bradikardija), edem makule ter dvig vrednosti jetrnih encimov (23)
Natalizumab	Humanizirano monoklonsko protitelo, ki inhibira migracijo limfocitov preko hematoencefalne bariere tako, da zavre adhezivno molekulo α 4-integrin (24).	Utrujenost (27 %), nazofaringitis (17 %), gripa (13 %), glavobol (5 %), reakcija na mestu injiciranja (4 %) (25)
Dimetilfumarat	Spodbuja izločanje protivnetnih mediatorjev in zmanjša oksidativne poškodbe ter posledično demielinizacijo živčnih vlaken, kar vodi v večje ohranjanje aksonov in izboljšane motorične funkcije (15, 26).	Rdečica (32 %), driska (19 %), slabost (13 %), bolečine v trebuhu, proteinurija (12 %), srbečica (8 %), bruhanje (7 %) (26)
Teriflunomid	Selektivno in reverzibilno zavira dihidroorotat-dehidrogenazo in s tem inhibira sintezo pirimidina. To ima citostatični učinek na proliferacijo aktiviranih limfocitov T in B (14, 27).	Nazofaringitis (26 %), glavobol (19 %), driska (18 %), utrujenost (15 %), povišani jetrni encimi, slabost (14 %), izpadanje in tanjšanje las (13 %), gripa, bolečine v križu (12 %), okužbe urinarnega trakta (10 %), bolečine v rokah in nogah (9 %) (27)
Alemtuzumab	Humanizirano monoklonsko protitelo proti CD52, membranskemu proteinu na zrelih limfocitih in monocitih (28).	Reakcije na mestu injiciranja (90 %), okužbe (70 %), težave s ščitnico (30 %), trombocitopenija (1 %), glomerulonefritis (0,3 %) (28)
Peginterferon beta-1a	Je pegilirana oblika IFN beta 1a. Povečana velikost molekule zmanjša hitrost glomerulne filtracije in podaljša razpolovni čas. Izboljšana je stabilnost in topnost molekule. Imunogenost je zmanjšana (29).	Reakcija na mestu injiciranja (56 %), gripi podobni simptomi (47 %), povišana telesna temperatura (44 %), glavobol (41 %) (29)
Mitoksantron	Inhibira proliferacijo celic T in B, poveča sintezo protiteles in deaktivira makrofage (30).	Slabost in bruhanje (18 do 85 %), izpadanje las (33 do 61 %), amenoreja (8 do 53 %), okužbe urinarnega trakta (6 do 32 %), okužbe zgornjih dihalnih poti (4 do 53 %), levkopenija (10 do 19 %) (31)
Daklizumab	Humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti podenoti IL-2 receptorja CD25 alfa. Blokira receptor IL-2 in zavre avtokrino IL-2 signalno zanko, s čimer direktno zatire ekspanzijo celic T in tako zmanjša aktivnost bolezni. Pride do ekspanzije naravnih celic ubijalk CD56 in do blokade CD25 na celicah T (32).	Okužbe (nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in urinarnega trakta) (65 %), kožne nepravilnosti (ekcem, kontaktni, seboroični dermatitis, alopecija) (20 %), povišani jetrni testi (4 %) (32)



mielinizacija vodi do degeneracije aksonov in lahko celo do izgube nevronov, kar je tesno povezano s klinično invalidnostjo in potrebo po zdravljenju, ki omogoča preživetje nevronov. Da bi to dosegli, bi morali odkriti načine zdravljenja, ki omogočajo popraviljanje mielina in ščitijo nevrone (11).

2.4.1 Ponesimod

Ponesimod je selektivni modulator receptorja S1P1 (sfin gozin-1-fosfat). Limfocitom preprečuje, da zapustijo timus in druge limfne organe. Trenutno je v 3. fazi kliničnih preizkušanj. Apliciramo ga *per os*, ima krajši čas eliminacije kot fingolimod in manj neželenih učinkov, zlasti na srce (33). Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, bradikardija, dispneja, vrtoglavica in glavobol (17).

2.4.2 Remielinizacija

Remielinizacija je nov pristop k zdravljenju. Sicer poteka endogeno, pri bolnikih z multiplo sklerozo pa včasih ne deluje (3, 11). Nova mielinska ovojnica je tanjša in krajša od nepoškodovane, vendar še zmeraj deluje. Remielinizacija naj bi imela tudi nevroprotektivne lastnosti – preprečevala naj bi sekundarno škodo na aksonih, ki nastane pri multipli sklerozi (3). Ena izmed hipotez za nedelovanje endogene remielinizacije je, da je število odraslih oligodendrocitnih prekurzorskih celic, ki se odzovejo na poškodbo in so sposobne proliferacije in diferenciacije v zrele oligodendrocite, ki mielinizirajo aksone, osiromašeno oziroma da oligodendrocitne prekurzorske celice pri bolnikih z multiplo sklerozo niso sposobne dozoreti v mielin producirajoče oligodendrocite. Če v kateri koli stopnji v tem procesu pride do poškodbe, se remielinizacija ne zgodi (3, 11). Motnje v krvno-možganski barieri, bazalni lamini, redukcija astroglioze (zmanjšanje nenormalno povečanega števila astrocitov zaradi uničenja okoliških nevronov zaradi travme, okužbe, ishemije, avtoimunega odgovora), pa tudi z boleznijo nepovezani dejavniki, kot so starost, spol, vrsta prehrane in genetsko ozadje, vplivajo na učinkovitost remielinizacije. Predlagani mehanizem remielinizacije (povečana sposobnosti remielinizacije endogenih oligodendrocitnih prekurzorskih celic) je modulacija intrinzičnih signalnih poti z oligodendrociti, da bi ustavili zaviranje remielinizacije in spreminjanje zunajceličnega okolja v lezijah multiple skleroze. Če endogene oligodendrocitne prekurzorske celice zaznajo poškodbe in vstopijo v lezije, se tam ne morejo diferencirati, tudi povečanje njihove proliferacije/migracije ne bo bistveno spremenilo kapacitete za remielinizacijo aksonov. Po zaviranju vnetja je tako bistveno spodbujanje preživetja in diferenciacije en-

dogenih odraslih oligodendrocitnih prekurzorskih celic, kar stimulira remielinizacijo v spremenjenem mikrookolju v lezijah multiple skleroze skupaj s podaljšanim preživetjem aksonov, da bodo le-ti lahko učinkovito remielinizirani (preglednica 2) (11).

2.4.3 T celice pomagalke 17 (Th 17)

Th 17 ščitijo pred glivičnimi in bakterijskimi okužbami. Študije so pokazale tudi pomembno vlogo Th17 pri patogenezi avtoimunskih demielinizacionjskih bolezni pri miših in ljudeh. Th17 so pretežno odgovorne za prisotno vnetje, ki je značilno za obe progresivni obliki multiple skleroze. Th17 izdelujejo citokine IL-17, ki so odgovorni za regulacijo proteinov tesnih stikov v krvno-možganski barieri, povečajo njeno prepustnost in spodbujajo gibanje topnih vnetnih molekul in drugih imunskih celic v centralnem živčnem sistemu. Predpostavljajo, da IL-17 prav tako sodeluje v procesu remielinizacije, zmanjšajo preživetje in spodbujajo apoptozo oligodendrocitov (37). Mehanizem delovanja ostaja neznan (4).

Th17 izločajo tudi citokine IL-23, GM-CSF, IL-21, ki so jih zaznali v limfocitih, infiltriranih v lezijah bele materije pri multipli sklerozi. GM-CSF so citokini, ki igrajo ključno vlogo pri patogenosti celic Th17 v eksperimentalnem avtoimunskem encefalomielitis. Miši, ki nimajo GM-CSF, so imune na eksperimentalni avtoimunski encefalomielitis. Produkcija GM-CSF je bistvena za sposobnost Th17 za indukcijo eksperimentalnega avtoimunskega encefalomielitisa, pri čemer sodelujejo tudi periferni makrofagi, vnetni monociti in celice T. IL-21, čigar administracija pred indukcijo eksperimentalnega avtoimunskega encefalomielitisa spodbudi vnetni inluks v centralni živčni sistem in vpliva na resnost bolezni, imajo pomembno vlogo pri nastajanju in širjenju Th17. Th17 izločajo tudi citokine IL-22, katerih vloga pri multipli sklerozi še ni povsem znana. Visoke ravni IL-22 in celic, ki izdelujejo IL-22, so zaznali v serumu, cerebrospinalni tekočini in periferni krvi bolnikov z multiplo sklerozo. IL-22 naj bi spodbujali motnje v krvno-možganski barieri *in vitro* in *in vivo*. Potencialna patogena vloga celic Th17 pri multipli sklerozi in drugih avtoimunskih boleznih bi lahko bila povezana z njihovo povečano sposobnostjo preživetja, samoobnavljanja, ustvarjanja učinkovitih potomcev in vstopanja v spominski bazen kot učinkovitejše od celic Th1, pa tudi z njihovim upiranjem aktivaciji inducirane celične smrti. Ob prisotnosti IL-12 celice Th17 proizvajajo tudi IFN- γ . Celice, ki izločajo oba, IL-17 in IFN- γ , imenujemo celice Th1/17, ki lahko skupaj z neklasičnimi celicami Th1 prispevajo k patogenezi bolezni skozi lastnosti, ki so skupne Th1 in Th17. Poleg tega pa so celice, ki proizvajajo IFN- γ obo-

Preglednica 2: Potencialne remielinizacijske in nevroprotektivne terapije pri multipli sklerozi.

Table 2: Potential remyelinating and neuroprotective therapies in multiple sclerosis.

Učinkovina	Predviden mehanizem delovanja	Rezultati raziskav
Amilorid (tarčno delovanje na ASIC-1)	Tarčno delovanje amilorida na ASIC 1 prispeva k znotrajceličnemu kopičenju Na ⁺ in Ca ²⁺ v lezijah (34).	Klinične raziskave kažejo na nevroprotektivne učinke pri možganski atrofiji pri bolnikih s PPMS (34).
Opicinumab (anti-LINGO-1 monoklonsko protitelo)	Poveča diferenciacijo in mielinacijo OPC (35).	Pri bolnikih s prvo epizodo optičnega nevrinitisa se je pokazalo izboljšanje prevajanja živčnega impulza po prizadetem optičnem živcu. Faza 2 kliničnega preizkušanja je zaključena (35).
Benzotropin	Antagonist muskarinskih receptorjev M1/M3 (11).	V eksperimentalnih modelih MS so dokazali, da spodbuja diferenciacijo OPC in poveča remielinizacijo. (11)
Gvanabenz	Agonist adrenergičnih receptorjev α2 (11).	Predklinične raziskave na eksperimentalnem avtoimnskem encefalomyelitisu so pokazale, da ščiti oligodendrocite, poveča njihovo preživetje in ščiti pred izgubo mielina (11).
Lakvinimod	Je kinolonski derivat, ki zmanjša aktivacijo mikroglie in astrocitov. Poveča nevroprotekcijo in ohranjanje mielina (11).	Klinične raziskave kažejo na nevroprotekcijo pri možganski atrofiji (11).
Olesoksim	Zmanjša oksidativni stres, spodbuja dozorevanje oligodendrocitov in sintezo mielina (11).	Pospešuje dozorevanje oligodendrocitov in poveča mielinizacijo <i>in vitro</i> in <i>in vivo</i> , brez da bi vplival na preživetje ali proliferacijo oligodendrocitov. Faza I pri bolnikih z multiplo sklerozo zaključena (11).
Kvetiapin fumarat	Spodbuja proliferacijo in dozorevanje oligodendrocitov, poveča nevtrotrofične faktorje in zavira aktivirano mikroglia, astrocite in limfocite T (11).	Remielinizacijske in nevroprotektivne lastnosti na eksperimentalni avtoimnski encefalomyelitis (11).
rHlgM22	Veže se na površino oligodendrocita in spodbuja popravljanje mielina (11).	Predklinične raziskave so pokazale, da bi lahko ščitil oligodendrocite in spodbujal popravljanje mielina. Faza I kliničnega preizkušanja je pokazala ugoden varnostni profil (11).

gatene z mielin-oligodendrocit-glikoprotein specifičnimi celicami T. Selektivno ciljanje na posamezne citokine Th17, kot sta IL-17 in GM-CSF, z monoklonskimi protitelesi, ni pokazalo učinka, čeprav so dokazali, da so celice Th17 vpletene v patogenezo. To kaže, da se patogenost Th17 opira tudi na druge dejavnike. Za omejevanje vnetja bi bilo zato verjetno učinkovitejše inhibiranje celotnega programa diferenciacije Th17 (4).

3 SKLEP

Multipla skleroza zaenkrat ostaja neozdravljiva bolezen, čeprav je na voljo že veliko zdravil, ki lajšajo simptome in zmanjšajo število zagonov. Potrebujemo pa nove pristope,



Preglednica 3: Terapevtski pristopi s ciljanjem na celice Th17.

Table 3: Therapeutic approaches targeting Th17 cells.

Učinkovina	Funkcionalna vloga	Faza raziskav in dognanja
Sekukinumab	Nevtralizira IL-17A (36)	V 63 % zmanjša nove lezije na MRI v primerjavi s placebom. Zmanjšanje letnih zagonov ni statistično značilno. V uporabi za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki (36).
Iksekizumab	Nevtralizira IL-17 (36)	Trenutno v fazi preizkušanja pri psoriazi (36).
Ustekinumab	Nevtralizira podenoto p40, značilno za IL-12 in IL-23. Ker blokira IL-12 in IL-23, zavre oba odgovora, kar lahko pojasni nizko učinkovitost pri multipli sklerozi, če upoštevamo, da motnje odgovora celic Th1 določajo povečano dovzetnost namesto zaščite pred eksperimentalnim avtoimunskim encefalomyelitisom (36).	Ni dokazane učinkovitosti pri zmanjšanju vnetja pri multipli sklerozi (36).
Tildrakizumab Guselkumab AMG 139BI 655066LY3074828	Nevtralizirajo p19 podenoto IL-23. (36)	Trenutno v fazi preizkušanja za zdravljenje avtoimunskih bolezni. Pričakujemo spodbudne rezultate pri zdravljenju multiple skleroze (36).
Digoksin Ursolna kislina	Interferirata s transkripcijskim faktorjem ROR γ t (idealna tarča za manipulacijo odgovora celic Th17). Digoksin zmanjša diferenciacijo celic Th1 pri miših in zmanjša resnost eksperimentalnega avtoimunskega encefalomyelitisa, ursolna kislina ima podoben učinek (36).	Predklinična preizkušanja (36)

ki bodo popravili škodo na aksonih, še zlasti pri progresivni obliki bolezni, pri kateri je trenutno zdravljenje praktično neučinkovito. Obetamo si nove načine zdravljenja, ki bi bolnikom z multipla sklerozo preprečili klasičen potek bolezni, ki trenutno vodi v invalidnost. Eksperimentalni modeli (*in vitro* in *in vivo*) so pokazali, da lahko z ohranjanjem mielina in remielinacijo aksonov povečamo preživetje nevronov. Remielinacija lahko obnovi nevronske funkcije in prepreči morebitno izgubo nevronov ter prepreči invalidnost. Raziskave podenote Th17, citokinov in transkripcijskih faktorjev, ki regulirajo njeno diferenciacijo, nam prinašajo boljše razumevanje vloge celic T pri pridobljeni imunosti. Še zmeraj pa ostaja veliko odprtih vprašanj, zlasti bo treba najti ravnotežje med delovanjem učinkovin in neželenimi učinki.

4 LITERATURA

1. Kumar P, Clark M. *Pocket Essentials of Clinical Medicine*. Elsevier; 2007: 747-750.
2. Magdič J. *Nevrodegeneracija pri multipli sklerozi*. *Med Razg* 2014; 53 Suppl 5: 3- 9.
3. Murphy RP, Murphy KJ, Pickering M. *The development of myelin repair agents for treatment of multiple sclerosis*. *Progress and challenges*. *Bioengineered* 4:3; 2013: 140-146.
4. Volpe E, Battistini L, Borsellino G. *Advances in T Helper 17 Cell Biology: Pathogenic Role and Potential Therapy in Multiple Sclerosis*. *Mediators of Inflammation* 2015.
5. Hankey GJ, Wardlaw JM. *Clinical Neurology*. Manson Publishing; 2008: 340.

6. Haines JD, Inglese M, Casaccia P. Axonal damage in multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 231-243.
7. Šega Jazbec S. Multipla skleroza. *Farm Vest* 2016; 67: 174-178.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-286.
9. Baumhackl U, Mayerhofer S. Osebam z MS v pomoč pri skupnih odločitvah za zdravljenje. Novartis Pharma Services; 2013.
10. Ferjančič M. Smernice za rehabilitacijo Bolnikov z multiplo skleroza. *Rehabilitacija* 2014; 13(supl 1): 77-83.
11. Harlow DE, Honce JM, Miravalle AA. Remyelination therapy in multiple sclerosis. *Front. Neurol* 2015; 6: 257.
12. Hojs Fabjan T. Zdravljenje multiple skleroze. *Farm Vest* 2015; 66.
13. Šega Jazbec S. Novosti pri simptomatskem zdravljenju multiple skleroze. *Med Razg.* 2014; 53(Suppl 5): 17-20.
14. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014; 74(6): 659-674.
15. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341(1): 274-284.
16. Hojs Fabjan T. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora. *Med Razg.* 2014; 53(Suppl 5): 21-25.
17. Brossard P, Derendorf H, Xu J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator in the first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(6): 888-896.
18. Jankovic SM. Injectable interferon beta-1b for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *J Inflamm Res* 2010; 3: 25-31.
19. McGraw CA, Lublin FD. Interferon beta and glatiramer acetate therapy. *Neurotherapeutics* 2013; 10(1): 2-18.
20. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25(5): 401-414.
21. Caporro M, Disanto G, Gobbi C et al. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-relapsing multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1123-1134.
22. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
23. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-relapsing multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 130-147.
24. Hoepfner R, Faissner S, Salmen A et al. Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014; 6: 41-49.
25. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A Randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
26. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-1107.
27. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.
28. Ruck T, Bittner S, Wiendl H et al. Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond. *Int J Mol Sci* 2015; 16(7): 16414-16439.
29. Bhargava P, Newsome SD. An update on the evidence base for peginterferon β 1a in the treatment of relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(6): 483-490.
30. Chan A, Weillbach FX, Toyka KV et al. Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(1): 152-158.
31. Fox E.J. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28(4): 461-474.
32. Lizrova Preiningerova J, Vachova M. Daclizumab high-yield process in the treatment of relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(1): 67-75.
33. Ambrosio DD, Freedman MS, Prinz J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(1): 18-33.
34. Arun T, Tomassini V, Sbardella E et al. Targeting ASIC1 in primary progressive multiple sclerosis: evidence of neuroprotection with amiloride. *Brain* 2013; 136(Pt 1): 106-115.
35. Biogen. 215ON201 BIIB033 in acute optic neuritis (AON) (RENEW). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721161>. Dostop: 25-6-2017.
36. Garnock-Jones KP. Secukinumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16(4): 323-330.
37. Ruocco G, Rossi S, Motta C et al. T helper 9 cells induced by plasmacytoid dendritic cells regulate interleukin-17 in multiple sclerosis. *Clinical science* 2015; 129(4): 291-303.

