Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti - multipla skleroza

Šalinović, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:179317

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Hrvoje Šalinović

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti – multipla skleroza

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 2, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na stručnoj pomoći i vodstvu tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala Martini na strpljenju, potpori i pomoći tijekom studiranja i neizmjernoj ljubavi svih ovih godina.

Zahvaljujem se također svojoj obitelji na podršci i ljubavi kojom ste me pratili tijekom studiranja.

SADRŽAJ:

1. UVOD 5

1.1. DEFINICIJA MULTIPLE SKLEROZE 6
1.1.1. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI 7
1.2. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE 11

2. OBRAZLOŽENJE TEME 13

3. MATERIJALI I METODE 15

4. REZULTATI I DISKUSIJA 17

4.1. LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU TIJEK BOLESTI 18
4.1.1. PRVA LINIJA LIJEČENJA MULTIPLE SKLEROZE 19
4.1.1.1. Interferon β (IFN-β) 19
4.1.1.2. Glatiramer acetat (GA) 19
4.1.1.3. Teriflunomid 20
4.1.1.4. Dimetil fumarat/bg-12 21
4.1.1.5. Alemtuzumab 22
4.1.2. DRUGA LINIJA LIJEČENJA MULTIPLE SKLEROZE 23
4.1.2.1. Natalizumab 23
4.1.2.2. Fingolimod 26
4.2. LIJEKOVI U ZAVRŠNIM FAZAMA KLINIČKIH ISPITIVANJA 27
4.2.1. OKRELIZUMAB 27
4.2.2. LAKVINIMOD 27
4.2.3. DACLIZUMAB 28
4.2.4. KLADRIBIN 28
4.3. DODATCI PREHRANI 29
4.3.1. VITAMIN D 30
4.3.2. CIMET 31
4.4. NOVE METE LIJEČENJA 32
Kvercetin 32
Fuzijski protein IL12rβ1-Fc 33
Receptor urođene imunosti Rig-1 33
Del-1 33
miR-30a 34
Kanabinoidni sustav 34
4.5. TERAPIJSKE STRATEGIJE 36
4.5.1. SEKVENCIJALNA MONOTERAPIJA LIJEKOVIMA KOJI MODIFICIRAJU BOLEST 37
4.5.2. INDUKCIJSKA STRATEGIJA I STRATEGIJA ODRŽAVANJA 38
4.5.3. KOMBINIRANE STRATEGIJE 39
4.5.4. PERSONALIZIRANE STRATEGIJE 40
4.5.5. KADA ZAPOČETI TERAPIJU? 40
4.5.6. KADA PROMIJENITI TERAPIJU? 41
4.5.7. KADA PREKINUTI LIJEČENJE? 41
4.6. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE 42

5. ZAKLJUČCI 44

6. LITERATURA 46

7. SAŽETAK/SUMMARY..... 50

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD 52

1.UVOD

1.1. Definicija multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je idiopatska, pretežno autoimuna, kronična, upalna, demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) uvjetovana genetskim i okolišnim čimbenicima.

Medijan kliničkog nastanka MS je približno 29 godina, a omjer žene/muškarci se približava 3:1 uz kontinuirani porast (Wingerchuk i Carter, 2014). MS većinom pogađa mlađe odrasle osobe ženskog spola iako oboljeti mogu i djeca, ali i stariji od 60. Bijelci su češće zahvaćeni, a prevalencija bolesti značajno varira u različitim dijelovima svijeta. Slijedeći gradijent od ekvatorijalne zone gdje nalazimo manje od 5 oboljelih na 100 000 stanovnika pa do polova, gdje dostiže više od 130 slučajeva oboljelih na 100 000 stanovnika u nekoliko regija Sjeverne Amerike, Europe i Australije (Gajofatto i Benedetti, 2015). Poznato je da postoje pojedine regije koje predstavljaju povećan rizik za nastanak bolesti a to su nordijske zemlje. Znatno manji rizik za pojavu MS je u mediteranskoj regiji (Kujundžić i sur., 2003).

Smatra se da je MS posredovana nekom vrstom autoimunosnog procesa potaknutog infekcijom, superponiranom na genetičku predispoziciju. Gotovo se 85% bolesnika prezentira relapsno remitirajućom MS (RRMS) koju karakteriziraju nepredvidljive akutne epizode neurološke disfunkcije, koje se zovu relapsi, a nakon toga slijedi različito dugo razdoblje oporavka i kliničke stabilnosti. Unutar 10 godina više od polovice bolesnika koji su se u početku prezentirali RRMS-om razvit će značajno pogoršanje sa ili bez superponiranih relapsa, i takav se oblik naziva sekundarno progresivna MS (SPMS). Mali je postotak bolesnika (15%) koji će razviti značajno pogoršanje neurološke funkcije od samog početka, i to se naziva primarno progresivna MS (PPMS). Ti bolesnici s vremenom mogu iskusiti relapse, i to se naziva progresivno relapsirajuća MS (PRMS). Benigni oblik MS odnosi se na bolesnike s RRMS-om koji imaju malo relapsa i nemaju značajnu onesposobljenost nekoliko godina od početka bolesti. Maligna MS je agresivni oblik koji dovodi do značajne onesposobljenosti ili smrti unutar nekoliko godina od početka bolesti.

Klinički izolirani sindrom (CIS, engl. *Clinically Isolated Syndrome*) označava bolesnike koji su imali prvi klinički događaj, koji se može pripisati demijelinizirajućem događaju, a neispunjavaju dijagnostičke kriterije za definitivnu MS, tj. diseminaciju demijelinizirajućih promjena u vremenu i prostoru ili klinički ili radiografski. Patofiziološki proces uključuje akutne upalne žarišne lezije, gliozu, demijelinizaciju, oštećenu remijelinizaciju, gubitak aksona i gubitak neurona koji nastaje u svim stadijima bolesti. Relativni udio tih procesa se mijenja tijekom trajanja bolesti. Relapsi predstavljaju klinički izražaj akutnih upalnih žarišnih lezija,

dok se progresija više povezuje s demijelinizacijom, oštećenom remijelinizacijom i gubitkom aksona i neurona. U PPMS-u upala je kortikalnije i više difuzna (Francetić i sur., 2015).

1.1.1. Patofiziologija bolesti

Lezije bijele tvari SŽS-a praćene gubitkom mijelina, neuronalnih aksona i mijelin-producirajućih oligodendroata karakteriziraju multicentričnu patologiju MS. Novija istraživanja potvrđuju i zahvaćenost sive tvari što bi moglo posebno biti važno za ireverzibilnu invalidnost. Akutne inflamatorne lezije uzrokuju aktivirani periferni leukociti koji ulaze u SŽS kroz krvno-moždanu barijeru (KMB). Klinički bi ovaj proces odgovarao kliničkom pojavom subakutnih neuroloških simptoma (npr. problemi s vidom i gubitak ravnoteže) koji se pogoršavaju tokom nekoliko dana ili tjedana, te u ranoj fazi bolesti često spontano i potpuno nestaju (Wingerchuk i Carter, 2014).

Epidemiološke studije pokazuju da su genetska predispozicija, infekcije (osobito Epstein Barr virusom), smanjena izloženost sunčevoj svjetlosti (smanjena razina vitamina D u krvi), pušenje, pretilost i povećan unos soli rizični faktori za razvoj bolesti, ali još nije u potpunosti razjašnjena uzročno-posljedična veza. Iako etiologija MS ostaje nepoznanica, postoje čvrsti biološki dokazi autoimune patogeneze koju karakterizira migracija perifernih T i B-stanica, koje reagiraju na jedan ili više neidentificiranih mijelinskih ili neuronskih antigena u SŽS-u, gdje limfociti potiču i održavaju upalni proces također i preko perzistentne aktivacije mikroglija među ostalim mehanizmima koji uzrokuju demijelinizaciju, gubitak aksona i na kraju odumiranje neurona (Gajofatto i Benedetti, 2015).

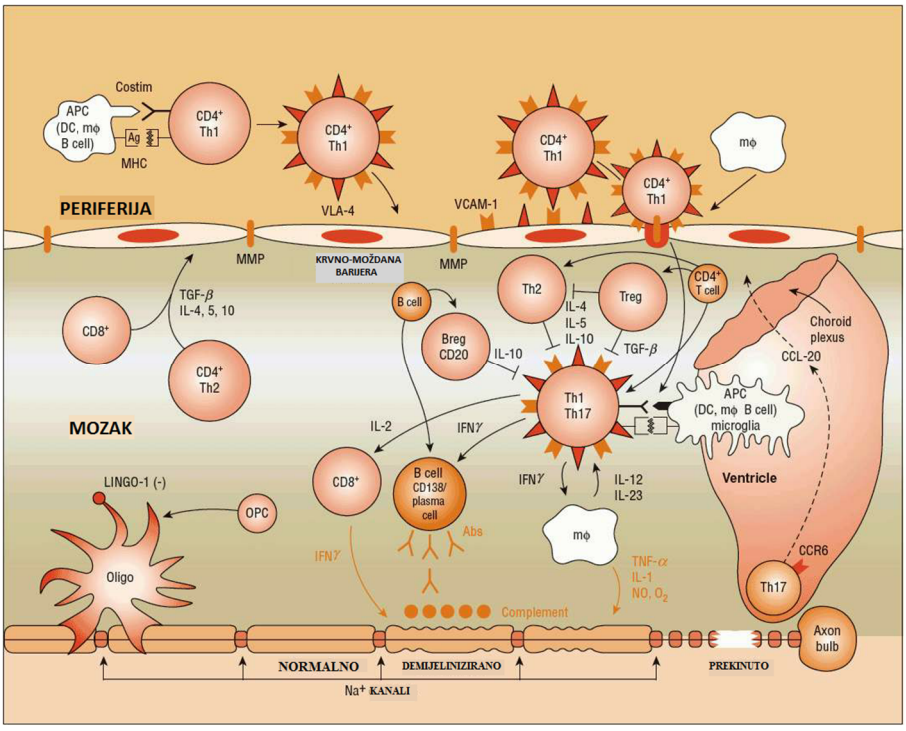
Multipla skleroza je multikomponentna bolest koju karakterizira upala, neurodegeneracija i otkazivanje mehanizama za obnavljanje SŽS-a. Čini se da imuna disregulacija potječe iz dendritičkih stanica (antigen-prezentirajuće stanice) koje imaju aktivirani fenotip u pacijenata s MS. Dendritičke stanice migriraju kroz krvno-moždanu barijeru i induciraju diferencijaciju memorijskih T-stanica u proinflamatorne pomagačke T-limfocite 1 (Th1) i Th17 limfocite. Nadalje, indukcija makrofaga i mikroglijalna aktivacija producira druge proinflamatorne citokine te kisikove i dušikove radikale odgovorne za demijelinizaciju i gubitak aksona. Drugi poznati medijator patologije MS uključuju $CD8^+$ T-stanice i memorijske B-stanice unutar SŽS-a. Neka patološka obilježja MS su: rana aksonalna degeneracija i progresivno opadanje volumena mozga u pacijenata s CIS, koji razvijaju klinički potvrđenu MS. Mnoge su nove opcije za ometanje tijeka MS postale dostupne u novije vrijeme. Da bi se ograničio inflamatorni demijelinizirajući proces i odgodila progresija bolesti, treba što ranije

početi kontrolirati upalu. Svaki pojedini tip imunoterapije (imunomodulatori, imunosupresivi, imunoselektivna intervencija tipa blokade, sekvestrirajući ili depletirajući tip) odgovara specifičnoj imunopatologiji MS koja je u podlozi (Grigoriadis i Van Pesch, 2015).

Smatra se da su okidač za nastanak MS okolišni faktori kod genetički podložnih pojedinaca, što dovodi do aktivacije autoreaktivnih T-limfocita. Velika multicentrična studija identificirala je nekoliko rizičnih lokusa za multiplu sklerozu. U toj studiji istražene su transkripcijske promjene T-stanica u eksperimentalnom autoimunom encefalomijelitisu, životinjskom modelu multiple skleroze. Ova otkrića povezana su s rizičnim genima za MS otkrivenima u najnovijoj analizi koja pokazuje da su MS geni podložnosti bili značajno regulirani u eksperimentalnom autoimunom encefalomijelitisu. Podaci upućuju na to da se za 9 različitih gena povezanih s rizikom od MS, Bach 2, IL2ra, Irf8, Merkk, Odf3b, Plek, Rgs1, Slc30a7 i Thada može potvrditi da su diferencijalno regulirani u patogenim $CD4^+$ T-stanicama. Tijekom efektorske faze unutar upaljenog SŽS-a, $CD4^+$ T-stanice se transformiraju te su identificirani ključni transkripcijski faktori i signalni putevi uključeni u ovaj proces. Transformacija je povezana s metaboličkim promjenama u koje su uključeni signalizacija preko X receptora/retinoid X receptora u jetri i biosinteza kolesterola što bi moglo kontrolirati efektorsku funkciju T-stanica u SŽS-u. Stoga, multicentrična studija potvrđuje uključenost rizičnih gena za MS u patofiziologiju kod animalnog modela i rasvjetljava dodatne inflamatorne mreže važne za razvoj bolesti (Hoppmann i sur., 2015).

U MS-u su imunogenične stanice (T-stanice) reaktivnije na mijelin i proizvode citokine koji oponašaju Th1 posredovanu proinflamatornu reakciju. Čini se da su T-pomagačke stanice ($CD4^+$) ključni inicijatori mijelinske destrukcije u MS-u. Ove autoreaktivne $CD4^+$ stanice, osobito T-pomagačke stanice tip1 aktiviraju se na periferiji (Slika 1), moguće nakon infekcije virusom. Za aktivaciju T- i B-stanica potrebna su dva signala. Prvi signal je interakcija glavnog kompleksa gena tkivne podudarnosti (MHC, engl. *Major Histocompatibility Complex*) i antigen prezentirajuće stanice (APC, engl. *Antigen Presenting Cells*) (makrofag, dendritička stanica, B-stanica). Drugi signal sastoji se od vezanja B7 na APC i CD28 na T-stanici za aktivaciju T-stanica. Slično, CD40 eksprimiran na APC-ima i CD40L eksprimiran na T-stanicama ulaze u interakciju da bi signalizirali proliferaciju B-stanica unutar KMB. T-stanice na periferiji eksprimiraju adhezijske molekule na svojoj površini koje im omogućavaju vezanje na endotelne stanice koje grade KMB i kotrljanje duž tih stanica. Aktivirane T-stanice također proizvode matriksne metaloproteinaze (MMP) koje omogućavaju stvaranje otvora u KMB, što omogućava ulazak aktiviranih T-stanica kroz KMB u SŽS. Jednom kad uđu u SŽS, T-stanice proizvode proinflamatorne citokine, osobito interleukine (IL) 1, 2, 12, 17 i 23, čimbenik tumorske

nekroze-alfa (TNFα, engl. *Tumor Necrosis Factor-alpha*) i inreferon-gama (IFN-γ) koji stvaraju daljne otvore u KMB čime omogućavaju infiltraciju B-stanica, komplementa, makrofaga i protutijela. T-stanice također ulaze u interakciju s ostatnim mikroglijama, astrocitima i makrofagima u SŽS-u čime dodatno pojačavaju proizvodnju proinflamatornih citokina i drugih potencijalnih medijatora oštećenja SŽS-a, uključujući reaktivne kisikove spojeve i dušikov oksid. Opisana je također i uloga moduliranja i kontrole transkripcije citokina kao što su IL-4, IL-5, IL-10 i transformirajući faktor rasta-beta (TGF-β, engl. *Transforming Growth Factor-beta*). Ovi citokini su produkti $CD4^+$, $CD8^+$ i Th1 stanica. Novi patogeni mehanizmi uključuju ali nisu ograničeni na: ulazak T-stanica preko horoidnog pleksusa posredovanog interakcijom receptor-ligand (CCR6-CCL20 osovina), uparivanje receptor-ligand za inhibiciju mijelinizacije/demijelinizacije (LINGO-1/NOGO66/P75 ili TROY kompleks, Jagged-Notch signalizacija) (DiPiro i sur., 2014).



Slika 1. Autoimuna teorija patogeneze multiple skleroze (DiPiro i sur., 2014)

MS se dokazuje skeniranjem SŽS-a magnetskom rezonancom (MR) koja u tom slučaju otkriva tzv. demijelinizacijske plakove kao mrljaste površine drugačije gustoće u bijeloj supstanciji mozga, moždanog debla, spinalne moždine ili malog mozga. Plakovi su nepravilnog izgleda i mogu biti različite veličine. Bolest također ostavlja traga i u cerebrospinalnom likvoru u kojem nalazimo povećanje sadržaja bjelančevina i to frakcije gama globulina, koji se elektroforezom

dijele u tzv. podfrakcije od pH 8,5 do 9,5. Taj nalaz likvora se ne mijenja i ostaje cijeli život kod osobe koja je oboljela od MS. Kao treći vrlo osjetljivi znak bolesti drži se produženje latence vidnih evociranih potencijala mozga (VEP). Međutim, jedan od najvažnijih dijagnostičkih postupaka u MS je analiza kliničke slike i tijeka bolesti (Kujundžić i sur., 2003).

Od 1995. do 2013., 1058 pacijenata s klinički izoliranim sindromom je uključeno u istraživanje. Procjenjivao se utjecaj temeljnih prognostičkih faktora na rizik razvoja klinički jasne MS, McDonald MS i akumulacije invaliditeta bazirano na univarijabilnim i multivarijabilnim Cox regresijskim modelima. Na kraju je uključeno 1015 pacijenata koji su praćeni oko 81 mjesec. Omjer žene/muškarci bio je 2:1. Žene su imale sličan rizik konverzije CIS u MS i akumulacije invaliditeta kao i muškarci. Svaki početak bolesti za dekadu ranije povezan je s većim rizikom za razvoj MS i s protektivnim učinkom na invaliditet. Pacijenti s optičkim neuritisom imali su manji rizik razvoja klinički definitivne MS i progresije invaliditeta. Prisutnost oligoklonalnih vrpci povećavao je rizik od klinički definitivne MS i invalidnosti neovisno o drugim faktorima. Prisutnost 10 ili više moždanih lezija na MRI povećavao je rizik klinički definitivne MS i invaliditeta. Liječenje koje modificira bolest (DMD ili DMT, engl. *Disease Modifying Drugs/Therapy*) prije drugog napadaja smanjivalo je rizik od McDonald MS i akumulacije invaliditeta. Tintore i sur. zaključuju da su demografske i topografske karakteristike prognostički faktori slabog učinka, prisutnost oligoklonalnih vrpci srednjeg učinka, a broj lezija na MRI snažan prognostički faktor (Tintore i sur., 2015).

Spinalna neurodegeneracija je važna odrednica progresije invaliditeta u pacijenata s primarno progresivnom MS. Napredne tehnike snimanja, kao što su single-voxel i q-space, povećale su patološku specifičnost za neurodegeneraciju, ali teško su primjenjive na leđnu moždinu i tek se trebaju početi primjenjivati u ranoj PPMS. Kombinacijom ovih tehnika snimanja s novim kliničkim mjerenjima, koja reflektiraju patologiju leđne moždine bolje nego konvencionalna klinička mjerenja, Abdel-Aziz i suradnici istražili su potencijal magnetsko rezonantne spektroskopije leđne moždine i q-space snimanja u otkrivanju ranih znakova spinalne neurodegeneracije koja može biti odgovorna za kliničku invalidnost. Prikupljeni su podaci od 21 pacijenta s PPMS tokom 6 godina, a analizirana su i 24 kontrolna subjekta. Pacijenti su procjenjivani na temelju snage stiska, percepcije vibracija, posturalne stabilnosti. Iako pacijenti nisu pokazali značajnu atrofiju moždine u usporedbi sa zdravim kontrolama, imali su značajno niži ukupni N-acetil aspartat i glutamat-glutamin. Niži N-acetil aspartat je povezan s višim stupnjem invaliditeta po Kurtzke-ovoj proširenoj ljestvici stanja invalidnosti

(EDSS, engl. *Expanded Disability Status Scale*). Niži glutamat-glutamin rezultira povećanom posturalnom nestabilnošću. Ovi podaci dobiveni snimanjem ukazuju na smanjeni strukturalni integritet neurona, demijelinizaciju i abnormalnosti u glutamatergičnim putevima leđne moždine u ranoj PPMS, u odsutnosti atrofije leđne moždine. Primjećeni odnos dobivenih skenova i invaliditeta sugerira da bi rana spinalna neurodegeneracija mogla prethoditi kliničkim oštećenjima, te bi trebala biti cilj budućih kliničkih istraživanja za neuroprotektivne agense koji bi spriječili progresiju invaliditeta (Abdel-Aziz i sur., 2015).

1.2. Liječenje multiple skleroze

Današnji terapijski pristup uključuje simptomatsko liječenje, liječenje akutnih relapsa i DMT. Simptomatsko se liječenje odnosi na cjelokupno liječenje koje se primjenjuje u svrhu poboljšanja simptoma i smanjenje komplikacija uzrokovanih bolešću, kao što je npr. umor, spastičnost, ataksija, depresija, otežani hod, slabost, poremećaji stolice i mokrenja i dr. To je uglavnom nespecifično liječenje.

Specifično liječenje je usmjereno na olakšavanje remijelinizacije ili olakšavanje provodljivosti aksona.

Danas se u liječenju akutnih relapsa koriste kortikosteroidi (intravenski metilprednizolon, peroralno prednizolon), alternativno adrenokortikotropni hormon (intramuskularno i supkutano) te plazmafereza. Liječenje koje modificira tijek bolesti uključuje imunomodulaciju, antagoniste $\alpha_4\beta$ integrina, analoge sfingozina, imunosupresive i citotoksične agense. Takvo je liječenje usmjereno prevenciji relapsa i u završnici smanjuje onesposobljenost. Ispitivanja primjene beta-interferona i glatiramer-acetata u CIS-u pokazala su sporiji napredak od prvog kliničkog događaja do klinički jasne MS na statistički značajan i klinički smislen način. Zbog rizika oportunističkih infekcija i sekundarnog maligniteta neki od lijekova koji modificiraju bolest, kao monoklonska protutijela i fingolimod, primjenjuju se kao druga linija liječenja (Francetić i sur., 2015).

Trenutno odobrene DMT od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration)* i Europske agencije za lijekove (EMA, engl. *European Medicines Agency*) uključuju interferon β-1a i 1b, glatiramer acetat, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat i alemtuzumab. Azatioprin i ciklofosfamid se dodatno koriste off-label (van indikacija navedenih u odobrenju) u nekim zemljama, a u nekim su odobreni kao naknadno dodana indikacija. Također i metotreksat i rituksimab se koriste off-

label u nekim slučajevima. Svi spomenuti lijekovi djeluju modulacijom i/ili supresijom imunološkog sustava na različitim razinama i različitim mehanizmima djelovanja.

Generalno je pravilo da DMT imaju povoljan učinak na relapsno-remitentnu MS, dok kod progresivne MS, kod koje se neurološka oštećenja pogoršavaju s vremenom, nemaju značajnog učinka. Čak i kod RRMS, efikasnost, podnošljivost i sigurnosni profil terapija znatno variraju, od kombinacije skromne učinkovitosti i odličnog sigurnosnog profila do odlične učinkovitosti, ali s povećanim rizikom od ozbiljnih nuspojava koje u rijetkim slučajevima mogu biti i fatalne. One uključuju, na primjer: kardiomiopatiju i akutnu leukemiju nakon dugotrajnog liječenja mitoksantronom; progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) povezanu s natalizumabom; bradiaritmije, makularne edeme i infekcije virusom varicelle-zoster uzrokovane liječenjem fingolimodom; autoimuni tiroiditis, trombocitopeniju i glomerulonefritis uzrokovan alemtuzumabom. Idealno, optimalno liječenje trebalo bi podrazumijevati izostanak relapsa, progresije invaliditeta i nuspojava, ishoda koje je teško eksperimentalno procijeniti na dugi period zbog relativno kratkog trajanja kliničkih pokusa za procjenu dugotrajnog stanja kao što je MS. Kao posljedica toga, koristi se surogatno rješenje, prate se MRI mjerenja mozga koja se pojačano koriste zadnjih 20 godina u svim studijama. Međutim, preciznu korelaciju između kratkoročnog učinka na MRI mjerenju i dugoročnih kliničkih promjena još treba razjasniti. Osim toga, MS može imati vrlo varijabilan klinički tijek kako kod pojedinog pacijenta tako i među skupinom pacijenata, koji mogu pokazivati ekstremno aktivnu i relapsnu bolest ili upravo suprotno, vrlo blage oblike ili faze koje ne zahtjevaju nužno potencijalno štetno liječenje i skupu farmakološku terapiju (Gajofatto i Benedetti, 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Multipla skleroza uzrokuje teškoće i invalidnost, smanjenu mobilnost, probleme s vidom, probleme s koordinacijom, kognitivnu disfunkciju, umor i bol. Kvaliteta života može biti dodatno smanjena psihičkim poremećajima i poteškoćama takvih bolesnika pri participiranju u životu i funkcioniranju u društvu. MS je drugi najčešći uzrok invalidnosti u mlađih odraslih pacijenata, i jedna je od kroničnih bolesti s najskupljim liječenjem, čiji ukupni godišnji troškovi po pacijentu prelaze 50000 $, što je u rangu s kongestivnim zatajenjem srca (Wingerchuk i Carter, 2014). MS zahvaća više od 2 milijuna ljudi u svijetu. Zbog činjenice da nema lijekova koji će u potpunosti izliječiti bolest, dostupno liječenje ima za cilj smanjiti relaps, progresiju invaliditeta, neurološku degeneraciju i liječiti simptome bolesti (Korsen i sur., 2015).

Cilj je ovog teorijskog diplomskog rada prikazati postojeće terapijske opcije dostupne za liječenje multiple skleroze s naglaskom na terapije koje modificiraju bolest. Također, pozornost u ovom radu je posvećena novijim i naprednijim lijekovima, nastalim na temelju boljeg poznavanja patogeneze navedene bolesti. Nove generacije lijekova bi u budućnosti mogle u potpunosti kontrolirati simptome i egzacerbacije ove neugodne i iscrpljujuće bolesti.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu istraživana je etiopatogeneza multiple skleroze te mogućnosti liječenja, s posebnim osvrtom na nove terapijske pristupe.

U tu svrhu pregledavani su udžbenici iz interne medicine, imunologije, i farmakologije, te relevantni stručni i znanstveni članci pretraživanjem stručnih časopisa i *Pubmed, Medscape, Medline* baza podataka prema ključnim riječima: *multiple sclerosis, interferon β, glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, ocrelizumab, laquinimod, daclizumab, cladribine* te mrežnih stranica proizvođača lijekova.

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

Trenutno je odobreno 13 terapija koje modificiraju tijek bolesti s različitim stupnjem učinkovitosti na smanjenje rizika od relapsa i očuvanje neurološke funkcije, ali njihova dugoročna korist ostaje nepoznanica. Osim toga, dostupna liječenja se razlikuju s obzirom na: put i učestalost primjene, razvoj tolerancije i odgovor na terapiju, česte nuspojave, rizik od veće toksičnosti i rizike vezane uz trudnoću. Temeljito razumijevanje omjera koristi i rizika ovih liječenja je nužno da bi se odabralo logično i sigurno liječenje za pacijente s MS.

Razlikovanje RRMS od PPMS je od presudne važnosti jer su sve dostupne DMT terapije pokazale učinkovitost u reduciranju napadaja kod relapsne MS, dok nijedna još nije učinkovita kod PPMS. Priroda MS je varijabilna i teško predvidljiva na individualnom nivou. Kod RRMS, rezidualni efekti nakon kliničkog pogoršanja mogu rezultirati pogoršanjem neuroloških oštećenja, što se u praksi i kliničkim ispitivanjima kvantificira pomoću skale napredovanja invalidnosti od 0 (normalno) do 10 (smrt uzrokovana MS-om). Međutim, najvažniji prediktor budućeg invaliditeta pacijenta s RRMS-om je razvoj sekundarne progresivne multiple skleroze (SPMS). Progresija u SPMS događa se kod približno 60-70 % pacijenata s RRMS, obično 10-30 godina nakon početka bolesti, i kad na EDSS ljestvici bolest dosegne vrijednost između 2 i 5, tj. blagu do umjerenu invalidnost.

Sekundarna progresivna MS je u mnogome slična PPMS-u; obično se manifestira kao poremećaj motorike koji se postupno pogoršava, uzrokujući disfunkciju koja zahtjeva mobilnu asistenciju pomoću štapa (EDSS=6), hodalice (EDSS=6,5) ili kolica (EDSS=8). Neobično, kod 15 % pacijenata s RRMS se dokaže „benigna“ MS, te oni izbjegnu i invaliditet uzrokovan napadajima i progresiju u SPMS.

Nažalost, predviđanja o tijeku bolesti i mogućem ishodu za pojedinog pacijenta u ranom stadiju bolesti su vrlo ograničena. Mnogim ljudima s novodijagnosticiranom MS ili ranijim stadijima bolesti prevelik pritisak stvara kombinacija nesigurne prognoze bolesti, odabir preventivne imunoterapije neodređenog trajanja unutar širokog izbora DMT-a s različitim omjerima koristi/rizika. Ovdje dajemo pregled postojećih i DMT terapija u razvoju, fokusirajući se na novije rezultate i različite strategije kako te terapije uključiti u suvremeni model izbora za liječnika/pacijenta (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.1.1. Prva linija liječenja multiple skleroze

4.1.1.1. Interferon β (IFN-β)

Odobren je za liječenje relapsno remitentnoga oblika MS kao i u liječenju sekundarno progresivnoga oblika MS (Francetić i sur., 2015). Iako je točan mehanizam djelovanja nejasan, učinak IFN-β kod MS može biti posljedica njegovog imunomodulatornog djelovanja, uključujući sposobnost pojačavanja stanične supresorske funkcije i redukcije sekrecije IFN-γ iz aktiviranih limfocita te aktivacije makrofaga i sposobnosti da smanji ekspresiju IFN-γ-om induciranih produkata kompleksa gena tkivne podudarnosti tipa 2 na antigen prezentirajućim glija stanicama. Interferon smanjuje proliferaciju T-stanica i čini se smanjuje permeabilnost krvno-moždane barijere redukcijom matriksnih metaloproteinaza. IFN-β također povećava proizvodnju regulatornih CD56 svijetlih prirodnih stanica ubojica (NK, engl. *Natural Killer cells*) i T-regulatornih stanica (Treg). Svi interferoni uglavnom pokazuju ovo djelovanje i na periferiji i na nivou KMB (DiPiro i sur., 2014).

4.1.1.2. Glatiramer acetat (GA)

Smanjuje učestalost relapsa u relapsno remitentnom obliku MS (Francetić i sur., 2015). Iako je točan mehanizam djelovanja ovog spoja nepoznat, čini se da GA oponaša antigena svojstva bazičnog mijelinskog proteina (MBP, engl. *Myelin Basic Protein*). Drugi mogući mehanizam djelovanja je putem direktnog vezanja na receptore MHC tipa 2 i inhibicije vezanja MBP peptida na receptorske komplekse na T-stanicama. GA je pokazao indukciju Th2 (anti-inflamatornih) limfocita u eksperimentalnom alergijskom encefalomijelitisu. Smatra se da to doprinosi nevezanoj supresiji na mjestu MS lezija i posljedično smanjenju upale, demijelinizacije i oštećenja aksona. Osim toga, moguće je i da GA suprimira aktivaciju T-stanica (DiPiro i sur., 2014).

Ovi imunomodulatorni lijekovi imaju sličnu učinkovitost, reduciraju učestalost kliničkih relapsa za otprilike trećinu i umjereno ublažavaju razvoj novih MRI lezija u periodu od 1-3 godine i za klinički izolirani sindrom i za relapsnu MS.

Interferoni β također usporavaju progresiju na EDSS ljestvici u relapsnoj MS, ali imaju minimalni učinak na utvrđenu progresivnu MS.

Razvoj perzistirajućih IFN-β neutralizirajućih protutijela visokog titra, osobito kod supkutanih preparata, je povezan sa smanjenom učinkovitošću svih lijekova iz ove grupe.

Budući da IFN-β i GA imaju povoljne dugoročne sigurnosne profile i zahtijevaju minimalno praćenje, ostaju uobičajena prva linija izbora unatoč konkurenciji novih oralnih lijekova. Ne postoje biološki markeri ili farmakogenomski pokazatelji kojima bi se predvidio bolji ishod terapije određenim lijekovima za pojedinog pacijenta. Na odabir utječu popratne bolesti pacijenta i njegov odabir načina i učestalosti injektiranja lijeka te izbjegavanja određenog tipa nuspojava (kao što su simptomi slični gripi povezani s upotrebom interferona β).

Suradljivost pacijenta i pridržavanje terapije je veliki problem pa više od 25% pacijenata odustaje od nje u roku 1-2 godine.

Razvoj oralnih DMT i parenteralnih DMT s rjeđim doziranjem olakšalo je pacijentima primjenu lijekova i smanjilo nuspojave, u prvom redu pojave reakcija na mjestu uboda, a s druge strane nije smanjilo samu djelotvornost lijekova. Na primjer, pokazalo se da je doza GA od 40 mg primjenjena triput tjedno smanjila godišnju incidenciju relapsa za 34%, što je vrlo slično kao vrijednost od 29% dobivena primjenom doze od 20 mg GA dnevno. FDA trenutno razmatra novi način aplikacije lijeka. Slično tome, interferon β-1a vezan na polietilen glikol s dužim poluživotom omogućava rjeđe davanje injekcija (svaka 2-4 tjedna) nego trenutačni preparati. Faza III studije u tijeku otkrila je povoljne učinke na relapse, progresiju invaliditeta i MRI pokazatelje koji podupiru prijavu za Biološko licenciranje i trenutno je pod razmatranjem od strane FDA (Wingerchuk i Carter, 2015) .

4.1.1.3. Teriflunomid

Teriflunomid je aktivni metabolit leflunomida, koji se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa. On je oralna DMT koja se dozira jednom dnevno. Svoje imunološke učinke ispoljava inhibicijom dihidroorotat-dehidrogenaze, enzima koji je neophodan za de novo sintezu pirimidina u proliferirajućim stanicama (ali ne i stanicama koje miruju). Odobrena su dva različita doziranja, 7 i 14 mg dnevno, na temelju rezultata dvije velike placebom-kontrolirane studije u fazi III istraživanja u kojoj je potvrđena učinkovitost u smanjenju relapsa kao i na rezultate MRI mjerenja. Što se tiče progresije invaliditeta, povoljne učinke je u obje studije pokazala samo doza od 14 mg. U još neobjavljenom istraživanju otkriveno je da nijedna doza teriflunomida ne pokazuje bolji učinak od supkutanog interferona β-1a.

Teriflunomid se općenito dobro podnosi u obje odobrene doze. Česte nuspojave uključuju limfopeniju, povišene jetrene transaminaze (lijek ima tzv. „black box“ upozorenje za potencijalno ozbiljnu hepatotoksičnost na temelju iskustva s leflunomidom), hipertenziju, mučninu, proljev, perifernu neuropatiju (1%-2%), akutno zatajenje bubrega (1%) i alopeciju.

Jedna od specifičnih nuspojava koje kod teriflunomida treba uzeti u obzir je njegova teratogenost (kategorija X u trudnoći) i produljeni poluživot. Kontraindiciran je u trudnoći i izlučuje se u majčinom mlijeku i u spermi. Ima dug poluživot (18-19 dana) zbog enterohepatičkog metabolizma i može proći nekoliko mjeseci pa sve do 2 godine dok se potpuno ne eliminira iz cirkulacije nakon prekida upotrebe; to je problem kod pacijentica koje zatrudne tijekom terapije ili žele zatrudnjeti netom nakon prekida terapije, kod kojih se pojavi slučaj hepatotoksičnosti kao ozbiljna nuspojava. U ovom slučaju se može koristiti kolestiramin ili aktivni ugljen da bi se ubrzala eliminacija tijekom 11 dana.

Ove karakteristike čine teriflunomid neprikladnim izborom kod nekih skupina pacijenata, osobito kod žena generativne dobi, onih koji imaju poznatu povijest nepridržavanja terapije (nesuradljivosti) i neprikladnog nadzora bolesti, i onih koji imaju oštećenje jetre ili koriste druge hepatotoksične lijekove (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.1.1.4. Dimetil fumarat/bg-12

Dimetil fumarat (DMF) je novoodobren oralni DMT za relapsnu MS koji se upotrebljava dvaput dnevno. Nakon apsorpcije se hidrolizira i nastaje monometil fumarat koji se eliminira disanjem i vrlo se malo metabolizira jetrom i bubrezima. Mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen, ali je poznato da DMF aktivira transkripcijski put faktora sličnog nuklearnom faktoru 2 (nuclear-related factor 2) čime reducira stanični oksidativni stres, kao i da modulira nuklearni faktor κB, što bi moglo imati protuupalni učinak. Spojevi fumaratne kiseline se koriste desetljećima, tako je npr. njemački Fumaderm korišten u liječenju psorijaze.

DMF spoj za MS, poznat i kao BG-12, je želučanootporna tableta dizajnirana za poboljšanu gastrointestinalnu podnošljivost.

U studiji koju su proveli Fox i sur. uspoređivala se učinkovitost DMF (240 mg dvaput dnevno i doziranje triput dnevno) u usporedbi s placebom (Fox i sur., 2012). DMF je postigao primarni

cilj – znatno smanjenje relapsa na godišnjoj razini i MRI aktivnost u obje studije. Pokazao je bolje rezultate od glatiramer acetata, koji je bio referentni lijek prema zahtjevu Europske regulatorne agencije, u smanjenju relapsa i MRI aktivnosti, iako nije bilo pozitivnog učinka na EDSS progresiju.

Profil nuspojava i tolerabilnosti čini se povoljan. Približno 30% pacijenata iskusi samolimitirajuće simptome crvenila lica (traje otprilike tjedan dana i može se ublažiti uzimanjem DMT s hranom ili aspirinom) ili gastrointestinalne simptome i nuspojave kao što su mučnina, abdominalna bol ili dijareja (traju 2-4 tjedna). Nijedna druga nuspojava nije bila češća kod korištenja DMT-a nego kod placeba. Iako su zamijećene patološke bubrežne promjene u studijama na svim vrstama tijekom predkliničkog ispitivanja, kod ljudi renalna disfunkcija nije bila značajna nuspojava. Zabilježena su 4 slučaja PML u Europi povezana s upotrebom Fumaderma ili spojeva estera fumaratne kiseline za liječenje psorijaze. Međutim, u ovim slučajevima se nije u obzir uzela istovremena ili prijašnja upotreba imunosupresiva, karcinom ili pretjerano dugo uzimanje lijeka što je uzrokovalo dugotrajnu leukopeniju. Do današnjeg dana, PML nije prijavljen za vrijeme upotrebe DMF. Pod razmatranjem je jedino 30% smanjenje prosječnog broja limfocita i preporučuje se redovita kompletna krvna slika. Poznati odnos profila rizika/koristi DMF-a čini ga razumnim odabirom DMT-a u početnom i kasnijem stadiju liječenja za većinu pacijenata s RRMS (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.1.1.5. Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje cilja CD52, površinski stanični marker eksprimiran na monocitima i limfocitima. Jedna tura intravenozne terapije potpuno reducira T i B limfocite i stanice ubojice, osobito $CD4^+$ T limfocite. Iako se B stanice obnove unutar 5-6 mjeseci, T-limfociti se ne oporave više od godinu dana te se nakon toga terapija ponavlja i može biti produžena.

U dvije jednostruko slijepe studije, tzv. CARE-MS I i CARE-MS II, u fazi III istraživanja, alemtuzumab je pokazao učinkovitost u usporedbi sa supkutanim IFN β-1a koji se koristio triput tjedno. Oba protokola su dizajnirana za pacijente s nedavno dijagnosticiranom relapsnom MS i relativno blagim invaliditetom u nadi da će rana agresivna terapija „resetirati“ imunosni sustav i povoljno utjecati na dugoročni tijek bolesti. U CARE-MS I studiji sudjelovali su dotad neliječeni pacijenti koji prvi put dobivaju terapiju, a u CARE-MS II pacijenti koji su već primali

barem terapiju „prve linije“, ali su svejedno pokazivali znakove bolesti. U obje studije zabilježena je stopa relapsa na godišnjoj razini i EDSS progresija.

U studiji CARE-MS I, godišnja stopa relapsa je bila znatno smanjena s 12 mg alemtuzumaba, ali EDSS progresija nije, što je možda uzrokovano malim postotkom zabilježenih promjena (11% za placebo i 8% za alemtuzumab). Višestruki MRI skenovi i postotak pacijenata kod kojih je bolest mirovala i nije pokazivala aktivnost i u kliničkim i u MRI pokazateljima govori u prilog alemtuzumaba. U CARE-MS II studiji korišten je sličan dizajn, ali s dvije različite doze alemtuzumaba (12 i 14 mg). Redukcija godišnje stope relapsa (49%) i umjerena akumulacija tjelesnih oštećenja koja uzrokuju invaliditet (42%) idu u prilog alemtuzumaba, kao i virtualni MRI pokazatelji. Doza od 24 mg nije pokazala ništa bolju učinkovitost, kao ni neke dodatne nuspojave.

Alemtuzumab je povezan sa značajnim nuspojavama, osobito sekundarnim autoimunim poremećajima kao što je autoimuna bolest štitnjače (18%, uključujući Gravesovu bolest), idiopatska trombocitopenična purpura (0,8%, uključujući jedan smrtni ishod zbog kojeg je u svrhu smanjenja rizika uvedeno mjesečno kontroliranje trombocita) i Goodpasteurov sindrom (rijetko). Ova sekundarna autoimunost bi mogla biti povezana s interleukinom 21. Reakcije na infuziju, infekcije herpes virusom i druge, česte infekcije su bile češće kod pacijenata na alemtuzumabu; izmijenjeni protokol preporuča dodatnu terapiju aciklovirom tijekom i još 28 dana nakon primljene infuzije alemtuzumaba.

Papilarni karcinom štitnjače je zabilježen kod 2 pacijenta liječenih alemtuzumabom, i maligne bolesti ostaju potencijalni rizik promjene lijeka zbog dugotrajne imunosupresije uzrokovane upotrebom lijeka (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.1.2. Druga linija liječenja multiple skleroze

4.1.2.1. Natalizumab

Natalizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo za imunomodulacijsko liječenje, kao monoterapija za visoko aktivnu MS s fazama relapsa i remisije u bolesnika u kojih je bolest izrazito aktivna usprkos liječenju interferonom β i u bolesnika s teškom brzonapredujućom relapsno remitentnom MS (Francetić i sur., 2015). Natalizumab selektivno cilja α_4 podjedinicu stanične adhezijske molekule „vrlo kasni antigen 4“ eksprimirane na

površini limfocita i monocita. Sprečava interakciju vrlo kasnog antigen 4 integrina i njegovog liganda vaskularne stanične adhezijske molekule-1 na moždanom vaskularnom endotelu. Ova je interakcija nužna za transmigraciju imunih stanica kroz krvno-moždanu barijeru; stoga ako je ona inhibirana, cirkulirajući limfociti ne mogu ući u SŽS i uzrokovati akutne MS lezije (Wingerchuk i Carter, 2015).

Polman i sur. u svojoj studiji otkrili su zapanjujuću učinkovitost natalizumaba u smanjenju kliničkih relapsa, zbog čega je odobren od strane FDA za relapsnu MS krajem 2004 (Polman i sur., 2006). Natalizumab je povezan s lagano povišenom incidencijom uobičajenih infekcija (npr. faringitis), ali inače se dobro podnosi. Međutim, kod dva ispitanika se razvila progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), infekcija SŽS-a John Cunninghamovim virusom (JCV), koja rezultira smrću ili ireverzibilnim neurološkim oštećenjima koja se sastoje od progresivnih kognitivnih, motoričkih oštećenja do oštećenja vida za koje nema učinkovite terapije. 50-60% populacije su nositelji ubikvitarnog JCV virusa. Infekcija SŽS-a nastaje rijetko i to kod imunodificitarnih ili pacijenata na dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji (primjerice transplantirani). Prekid normalnog imunološkog odgovora organizma natalizumabom rezultira bijegom JCV virusa iz njegovih odjeljaka u perifernim organima u SŽS, ili primarnom reaktivacijom SŽS-a.

Nakon privremenog povlačenja s tržišta, natalizumab je ponovno vraćen u upotrebu 2006. godine uz strategiju minimaliziranja rizika (tzv. TOUCH program) čiji je cilj kontinuirani nadzor mogućeg nastanka PML-a.

Iskustvo s PML-om kod liječenja natalizumabom je utjecalo na bolju procjenu dugoročnih sigurnosnih profila u narednim istraživanjima i postmarketinškim studijama. Faktori rizika za PML uključuju dokaze o prijašnjoj izloženosti JCV virusu, trajanje terapije natalizumabom, prijašnju upotrebu imunosupresiva kao što su mitoksantron, azatioprin ili metotreksat (ali ne i imunomodulatornih IFN-β i GA ili rutinsku upotrebu bolusa kortikosteroida kod kliničkih relapsa). Riziku PML-a su primarno izloženi pacijenti koji su JCV seropozitivni i primaju terapiju natalizumabom više od 2 godine, nakon čega incidencija prelazi 1 na 200 pacijenata. Kod seronegativnih pacijenata su dosad dokumentirana samo 2 slučaja pojave PML-a. Evaluiraju se i neki drugi biomarkeri, kao što je na primjer osobito nizak nivo L-selektin-eksprimirajućih CD_4 T-stanica koji se čini povezan s većim rizikom PML-a.

Podaci za predviđanje rizika od PML-a mogu koristiti za savjetovanje pojedinog pacijenta o početku ili prestanku primjene natalizumaba. Sada se i rutinski koristi anti-JCV serološko testiranje da bi se procijenila izloženost JCV virusu. Serokonverzijska rata iznosi 1% do 2% godišnje, pa se preporuča retestiranje svakih 6 mjeseci za seronegativne pacijente koji koriste natalizumab.

Treba uzeti u obzir i nove podatke koji upozoravaju na to da serološke metode mogu podcijeniti postotak infekcije JCV virusom, jer više od trećine seronegativnih pacijenata imaju detektabilnu JC viremiju ili viruriju. Stoga je čak i kod seronegativnih pacijenata potrebno pomno pratiti razne znakove PML-a kao što su: progresivna oštećenja govora, hemipareza ili napadaji. Seropozitivni pacijenti na natalizumabu trebali bi raditi rutinski MRI svakih 6 mjeseci da bi se otkrili rani, potencijalno prikriveni znakovi PML-a (oni znakovi koji se mogu pomiješati s MS-om kao primarnom bolesti). Ako klinički ili MRI nalazi pokazuju znakove PML-a, natalizumab treba hitno ukinuti, napraviti daljnju analizu JCV DNA pomoću PCR-a, te razmisliti o zamjeni plazme da bi se uklonio cirkulirajući natalizumab. Postoji rizik od dodatnih neuroloških simptoma zbog inflamatornog sindroma nakon imune rekonstrukcije (oporavka imunosnog sustava, vraćanja na staro) zbog brzog uklanjanja natalizumaba, ali ovo se najčešće može kontrolirati kortikosteroidima.

Zbog rizika od PML-a, natalizumab je generalno reteniran za one pacijente kod kojih bolest nije dobro kontrolirana uz pomoć prve linije DMT-a. Neki specijalisti za MS ga također koriste kao prvu liniju terapije za ranu agresivnu MS 1-2 godine, da bi se nakon uspostavljanja kontrole bolesti prebacili na neku drugu terapiju, osobito kod JCV seropozitivnih pacijenata.

Molekula natalizumaba sadrži dijelove mišje DNA što povećava njenu imunogeničnost, rezultirajući infuzijskim reakcijama (i nastankom neutralizirajućih protutijela).
Pacijenti s perzistirajućim titrima natalizumab neutralizirajućih protutijela trebali bi prekinuti terapiju zbog gubitka učinkovitosti i povećanog rizika od reakcija hipersenzitivnosti koje mogu biti smrtonosne. Inflamatorna aktivnost MS-a može se vratiti 3 do 6 mjeseci nakon prekida terapije natalizumabom. Iako nije zabilježen kod pacijenata koji su sudjelovali u kontroliranoj studiji, kod nekih pacijenata je došlo do pojave „rebound“ fenomena s mnogo jačim simptomima od onih kakvi su bili u primarnoj bolesti, međutim zasad još nije moguće predvidjeti postotak incidencije ovakvog ishoda. Strategije poput postupnog smanjivanja doze natalizumaba povećanjem infuzijskog intervala ili korištenja pulsne terapije kortikosteroidima

se nisu pokazale učinkovitima, ali pravovremeni prijelaz na druge DMT može smanjiti rizik od „rebound“ fenomena (Wingerchuk i Carter, 2015) .

4.1.2.2. Fingolimod

Fingolimod se koristi za liječenje relapsno remitentne MS u bolesnika u kojih je bolest aktivna unatoč prethodno odgovarajuće provedenoj terapiji (Francetić i sur., 2015). Fingolimod je oralni lijek koji se koristi jednom dnevno. Pokazuje bolji učinak od placeba i intramuskularnog interferona β-1a na smanjenje kliničkih relapsa (oko 50% reducirani relapsi u odnosu na placebo) i MRI aktivnost.

Fingolimod je agonist sfingozin-1-fosfata (SIP), veže se za 4 od 5 SIP receptorskih podtipova, ali se ponaša kao funkcionalni antagonist. Fingolimod interferira s ključnim SIP mehanizmom pomoću kojeg limfociti izlaze iz limfnih čvorova. Zarobljavanje limfocita u limfnim čvorovima onemogućava im ulazak u SŽS i stvaranje lezija, te uzrokuje blagu limfopeniju. Fingolimod također ulazi u SŽS gdje utječe na neurone i podupire glija stanice koje eksprimiraju SIP receptore.

Nuspojave fingolimoda odraz su limfopenije koju uzrokuje kao i činjenice da su subtipovi SIP receptora rasprostranjeni u mnogim tkivima. Iako je samo mali broj oportunističkih infekcija stvarno zabilježen, postoji velik rizik od viralnih infekcija, osobito onom varicella zoster za koju je potrebno napraviti dokumentaciju o odgovarajućem serološkom odgovoru ili imunizaciji prije početka terapije. Zabilježena je diseminirana infekcija zosterom. Zbog značajnog učinka na glatki srčani mišić, fingolimod je kontraindiciran kod pacijenata koji su unutar zadnjih 6 mjeseci imali ishemičnu bolest srca, simptomatske cerebrovaskularne bolesti ili srčani zastoj, koji imaju Mobitz tip II atrioventrikularni blok 2. ili 3. stupnja ili disfunkciju sinus čvora (osim ako pacijent ima funkcionalan pacemaker), produljen QT-interval> 500ms, ili su trenutno na terapiji antiaritmicima skupine Ia i III. Bradikardija je gotovo pa univerzalna pojava zbog koje je potrebno kliničko promatranje 6 sati nakon prve doze fingolimoda, ali je često asimptomatska u pacijenata koji nemaju kardiovaskularnih faktora rizika. FDA je nedavno definirala protokole liječenje pacijenata s bitnim faktorima rizika, uključujući potrebu za specijalističkim savjetovanjem ili produljenim nadzorom nad srčanim bolesnicima pod najvećim rizikom ili onih koji su preživjeli kardiovaskularni incident tijekom nadzora nakon prve doze terapije. Mrežnica eksprimira SIP receptore, što je vjerojatno odgovorno za približno 0,5% rizika od nastanka makularnog edema (obično reverzibilnog) koji zahtjeva

terapiju/liječenje i 3 mjeseca naknadnog praćenja i oftalmoloških pregleda za sve tretirane pacijente. Rizik od makularnog edema je veći kod dijabetičara i pacijenata koji su preboljeli uveitis (upala srednje ovojnice oka) te bi oni trebali trajno obavljati oftalmološki pregled jednom godišnje. Ostale potencijalne nuspojave uključuju hipertenziju, asimptomatsku redukciju forsiranog vitalnog kapaciteta pluća i povišene jetrene transaminaze. U razvoju su selektivni SIP modulatori koji bi trebali imati uži profil nuspojava. Nedavno prijavljeni slučaj PML-a u pacijenta koji je primao fingolimod 7 mjeseci i koji nije prethodno liječen natalizumabom ostaje pod istragom. Pored tog slučaja, fingolimod nije povezan s PML. Fingolimod je pogodna „druga linija“ DMT za pacijente bez kardiovaskularnih faktora rizika kojima je terapija jednom dnevno poželjna i voljni su pristati na pojačano promatranje kakvo terapija zahtjeva (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.2. Lijekovi u završnim fazama kliničkih ispitivanja

4.2.1. Okrelizumab

Okrelizumab je humanizirano anti-CD20 monoklonsko protutijelo strukturalno slično kimernom anti-CD20 agensu rituksimabu. Anti-CD20 terapija „briše“ B-stanice (osim matičnih (progenitornih) B-stanica i plazma stanica), što rezultira potpunim odsutstvom B-stanica tokom 6-9 mjeseci, ali ima samo blagi učinak na produkciju imunoglobulina. Upotreba rituksimaba rezultirala je znatnim smanjenjem broja relapsa i povoljnim učinkom na MRI, i učinci su bili vidljivi u vrlo ranoj fazi studije, sugerirajući da bi njegov mehanizam djelovanja mogao biti interferencija s prezentiranjem antigena B-stanicama.

Faza 2 studije relapsne MS koja je uspoređivala visoku i nisku dozu okrelizumaba (i.v.) s placebom i intramuskularnim IFN β-1a pokazala je vrlo slabe učinke na relapse (vs. placebo; samo manja doza vs. IFN β-1a) i MRI aktivnost (vs. placebo i IFN β-1a). Dvije studije relapsne MS faze III i 1 studija faze III PPMS su u tijeku (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.2.2. Lakvinimod

Lakvinimod je potencijalno sigurniji derivat imunomodulatornog lijeka linomida, čiji je razvoj zaustavljen nakon kardiovaskularnih nuspojava i smrtnih ishoda tijekom faze III kliničke studije. Lakvinimod povećava proizvodnju prtuupalnih citokina i inhibira stvaranje proupalnih citokina.. Završene su dvije studije faze III u kojima je ispitivan lakvinimod za oralnu upotrebu;

obje su bile placebom kontrolirane i jedna od njih je za usporedbu koristila IFN β-1a. Podaci su pokazali skroman učinak na relapse i MRI lezije koji su zaostajali za onima već dostupnih DMT-a, te su u tijeku naknadne studije da bi se utvrdilo jesu li povoljni učinci koje je pokazao na ishod EDSS progresije i moždanu atrofiju dovoljna prednost da bi se uključio u terapijske opcije (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.2.3. Daclizumab

Daclizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje cilja visokoafinitetnu α podjedinicu (CD25) interleukinskog 2 receptora koji je eksprimiran na aktiviranim T-stanicama. Faza II studije je pokazala pozitivne rezultate kod kombiniranog liječenja s IFN β-1a. Povoljni učinci na kliničke ishode i MRI pokazatelje su povezani s ekspanzijom regulatornih $CD56^{+}$ svijetlih prirodnih stanica ubojica, što je novi mehanizam djelovanja i potencijalni terapijski biomarker. Jednogodišnja, placebom kontrolirana studija faze IIb pokazala je efikasnost daclizumaba u odnosu na placebo. Glavne nuspojave bile su povišenje jetrenih enzima i kožne reakcije. U tijeku je studija faze III koja uspoređuje učinkovitost daclizumaba u odnosu na IFN β-1a (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.2.4. Kladribin

Kladribin, sintetski purinski nukleotidni analog dezoksiadenozina, jedan je od lijekova koji su pokazali kliničku efikasnost u fazi III kliničkih ispitivanja u RRMS. Spoj je citotoksičan za proliferirajuće i ne-proliferirajuće limfocite, kao i za monocite, te dendritične stanice derivirane iz monocita. Trenutno je u upotrebi kao dio terapije za hematološke maligne bolesti (npr. leukemija vlasastih stanica, kronična limfatična leukemija, kronična i akutna mijeloidna leukemija i non-Hodgkin limfom). U fazi III njegovog kliničkog ispitivanja na RRMS pacijentima oralni kladribin je primjenjivan u 2 ili 4 tijeka liječenja unutar prvih 48 tjedana, nakon čega je uslijedilo još dva tijeka kroz tjedan 48 i 52. Stanice su inkubirane u odsutnosti ili prisutnosti kladribina 724. Kladribin je uklonjen iz stanične kulture te su preživjele mononuklearne stanice periferne krvi stavljene u kulturu 58 dana da bi se utvrdilo imunomodulatorni učinak kladribina na staničnu funkciju (npr. proliferaciju i otpuštanje citokina).

Dugoročna kratka izloženost kladribinu nije oštetila proliferaciju preživjelih mononuklearnih stanica periferne krvi. Međutim, inducirala je anti-inflamatorni pomak u citokinskom miljeu sa značajno povećanim otpuštanjem IL-4 i IL-5, što je rezultiralo povećanim omjerom IL-4/IFN-

γ. Dodatno, primjećen je trend povećanja produkcije IL-10. Nisu primjećene promjene u proizvodnji IFN-γ, IFN-α, IL-6, IL-8, IL-17A, IL-23 ili NGF-β.

In vitro izloženost kladribinu inducira anti-inflamatorni pomak u citokinskom profilu preživjelih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Ovo imunomodulatorno djelovanje može doprinijeti povoljnim učincima kladribina u liječenju MS.

Ovo kratkotrajno liječenje rezultiralo je značajnom redukcijom rate relapsa, MRI aktivnosti i progresije invaliditeta RRMS pacijenata. Unatoč tome što je udovoljio primarnim zahtjevima istraživanja, FDA ga nije odobrila, zbog njegovog profila odnosa rizika/koristi. U usporedbi s placebom, pacijenti na kladribinu su imali veću vjerojatnost oboljenja od limfopenije i infekcije herpes-zoster virusom. Također nije isključen ni povećani rizik od razvoja sekundarnih maligniteta. Povoljni učinci primjećeni u RRMS pacijenata nakon primjene kladribina zadržali su se još mjesecima, s tim da je primjena bila ograničena na 2 ili 4 tijeka tokom prvih 48 tjedana nakon čega su slijedile još dvije u tjednu 48 i 52. Zaključak je da uz njegovo citotoksično djelovanje, mehanizam djelovanja kladribina može uključivati i imunomodulatornu komponentu. Takav učinak može se sastojati od promjena u citokinskom uzorku stanica koje prežive prvotno liječenje kladribinom. Zaista, ciklofosfamid i mitoksantron, druga dva imunosupresivna lijeka, dokazano imaju dodatne imunomodulatorne učinke. Za kladribin je nekoliko studija pokazalo redukcije u otpuštanju pro- i anti-inflamatornih citokina, kemokina i adhezijskih molekula, kao i smenjenje staničnog migracijskog kapaciteta tretiranih stanica. Međutim, ovi su pokusi provedeni u prisutnosti kladribina, stoga njegova toksičnost, a ne samo modulacija stanične funkcije može biti uzrok primjećenim promjenama. Trenutna in vitro studija dizajnirana je da istraži ispoljava li kladribin dugoročne imunomodulatorne učinke uz trenutačne citotoksične (Korsen i sur., 2015).

4.3. Dodatci prehrani

Među najznačajnijim dodatcima prehrani koji se preporučuju kod bolesnika s multiplom sklerozom su oni koji imaju sposobnost inhibirati stvaranje upalnih molekula. Osobito protuupalno djelovanje ostvaruju polifenoli, vitamin D i A, karotenoidi iz povrća, polinezasićene masne kiseline, lipoična kiselina i oligoelementi (selen i magnezij) (Riccio i Rossano, 2015). Kod primjene masnih kiselina, važno je voditi računa o njihovom omjeru pri unosu, pa bi bolesnici koji boluju od multiple skleroze trebali uzimati preparate s većim udjelom

omega-3 masnih kiselina u odnosu na omega-6 masne. Isto se odnosi i na prehranu (Riccio i Rossano, 2015). Novije studije pokazuju izuzetnu važnost dodatnog unosa vitaamina D u organizam kod oboljelih od multiple skleroze. Također postoje i istraživanja koja govore u korist korištenja cimeta (Pahan K, 2015).

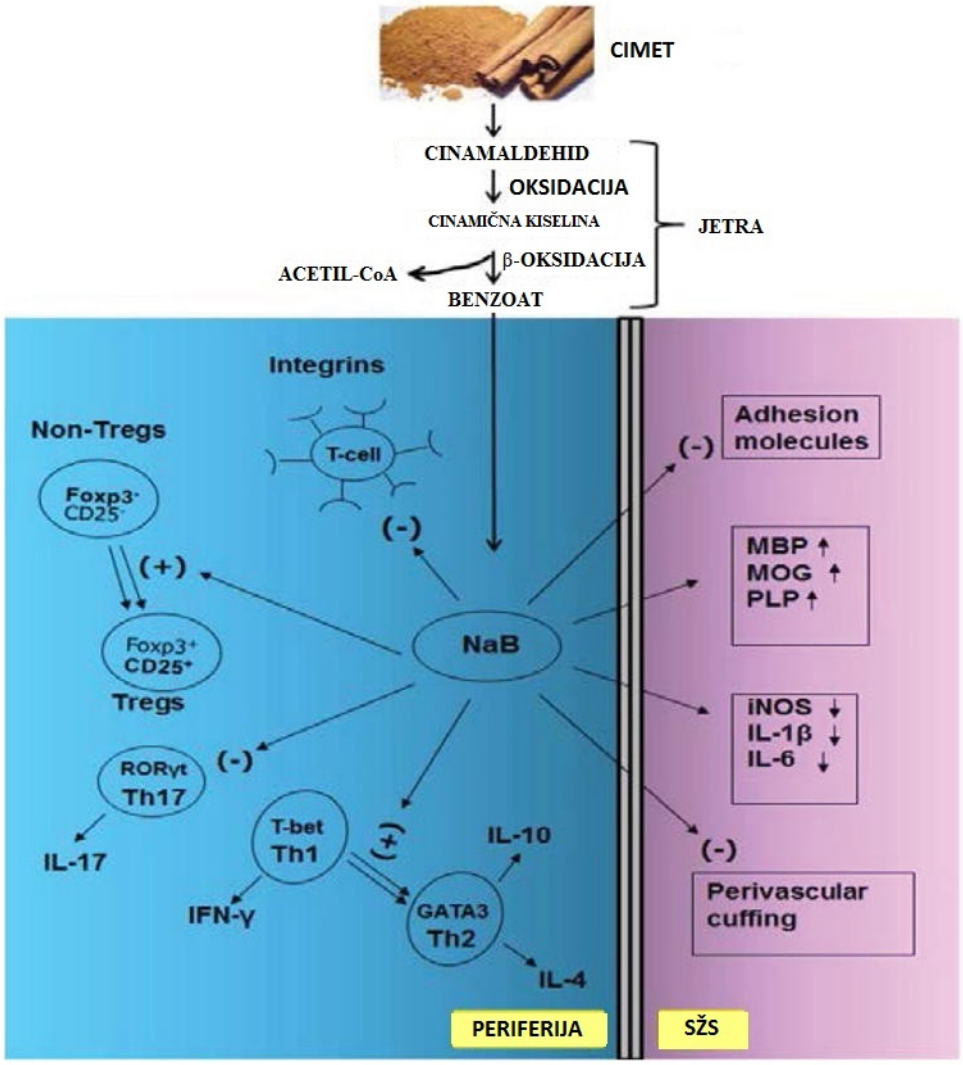
4.3.1. Vitamin D

Vitamin D ima imunomodulatorni učinak u MS. Djeluje preko različitih mehanizama kao što je primjerice sekrecija citokina. IL-17 je ključan interleukin za inflamatorni odgovor u MS. Pokazala se značajna promjena razine IL-17 u RRMS pacijenata nakon uzimanja visoke doze vitamina D_3 12 tjedana (Toghianifar i sur., 2015). Usporedba učinka visokih doza vitamina D na nivou interleukina-10 (IL-10) u MS pacijenata pokazuje da se razina IL-10 značajno povećala u RRMS pacijenata nakon 3 mjeseca uzimanja visokih doza vitamina D3. Visoke doze vitamina D mogu biti korisne za održavanje protuupalnog stanja u RRMS pacijenata (Ashtari i sur., 2015).

Ekspresija mnogih gena povezanih s upalom regulirana je preko 1,25 D_3 vitamina D receptora (VDR) u velikom broju stanica uključujući imunosne stanice, kao što su npr. makrofazi, dendritičke stanice, Th stanice, i B-stanice i ne samo u njima. Studije 1,25 D_3 u ovim imunim stanicama pokazale su direktnu i indirektnu imunomodulatornu aktivnost utječući i na prirođeni i na stečeni imunitet. Štoviše, 1,25 D_3 može ispoljiti svoj anti-inflamatorni učinak i regulacijom biosinteze pro-inflamatornih molekula u prostaglandinskom putu ili preko NFκ-pojačivača lakog lanca aktiviranih B-stanica (NFκB) utjecajem na proizvodnju citokina i upalne odgovore. Ove funkcije 1,25 D_3 mogu objasniti povezanost između razine vitamina D i upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, upalna bolest crijeva, MS, astma, dijabetes tip1 i sistemski eritemski lupus (Lin i Li, 2015).

Vitamin D ima imunomodulatorno djelovanje, uključujući poticanje diferencijacije T-stanica u T-regulatorne stanice, koje proizvode regulatorne citokine uključujući TGF-β. Povećane serumske razine vitamina D povezane su sa smanjenom aktivnosti bolesti u MS pacijenata. U studiji koju su proveli Åivo i sur. proučavan je učinak tjedne suplementacije vitamina D i placeba na serumske razine citokina u pacijenata s RRMS. Razina TGF-β je bila znatno povećana u grupi tretiranoj vitaminom D. Imunoregulatorni učinak TGF-β može imati ulogu u poboljšanju MRI koje je primjećeno ranije u pacijenata tretiranih vitaminom D (Åivo i sur., 2015).

4.3.2. Cimet



Slika 2. Shematski dijagram predstavlja učinak cimeta na autoimunu demijelinizaciju (Pahan K, 2015).

Glavna sastavnica cimeta je cinamaldehid koji se oksidira u cinamičnu kiselinu (Slika 2). Ona dalje prolazi beta oskidaciju nakon čega se pretvara u benzoat koji se nalazi u obliku natrij benzoata. Natrij benzoat na periferiji inhibira nekoliko integrina na T-stanicama, povećava broj T-regulatornih stanica, suprimira Th17 stanice i uzrokuje prekapčanje Th1 u Th2. S druge strane, liječenje natrij benzoatom dovodi do supresije adhezijskih molekula, smanjenja infiltracije mononuklearnih stanica i broja proinflamatornih stanica i normalizacije i/ili pojačanja transkripcije mijelinskih gena u SŽS-u (Pahan K, 2015).

4.4. Nove mete liječenja

Kronična upala unutar mozga igra ključnu ulogu u teškim neurodegenerativnim bolestima kao što su Alzheimerova, Parkinsonova, moždani udar ili multipla skleroza. Glavni efektori u ovom patološkom procesu su, čini se, mikroglije, ostatni makrofazi i intrizične komponente SŽS-a (Mrvová i sur., 2015). Neuspješna remijelinizacija igra važnu ulogu u patofiziologiji MS. Prema novim izvješćima aktivno demijelinizirajuće lezije u pacijenata s MS-om su povezane s pojačanom ekspresijom fibroblastnog faktora rasta 9 (FGF9) na glija stanicama, koji, kako se pokazalo inhibira mijelinizaciju i remijelinizaciju in vitro. Ova inhibitorna aktivnost povezana je s pojavom razgranatih pre-mijelinizirajućih MBP^+/PLP^+ oligodendrocita koji ulaze u interakciju s aksonima, ali ne uspijevaju stvoriti mijelinske ovojnice. Ova inhibitorna aktivnost nije posljedica direktnog učinka FGF9 na stanice oligodendrocitne linije nego je posredovana faktorima koje luče astrociti. Transkripcijsko profiliranje i funkcionalna validacija studije pokazuju da to uključuje učinke ovisne o povećanoj ekspresiji tkivnog inhibitora metaloproteinaza osjetljivih proteaza, enzima koji su češće povezani s remodeliranjem ekstracelularnog matriksa. Nadalje, otkriveno je da FGF9 inducira ekspresiju Cd2 i Cd7, dva proinflamatorna kemokina koji doprinose mobilizaciji mikroglija i makrofaga u multiplasklerozne lezije. Ovi podaci upućuju na to da glijalna ekspresija FGF9 može pokrenuti kompleksni astrocit-ovisan odgovor koji doprinosi dvama različitim patogenim putevima uključenim u razvoj MS lezija, indukciji pro-inflamatorne okoline i neuspjehu remijelinizacije; kombinaciji učinaka za koje se smatra da pojačavaju propadanje aksona u pacijenata s MS (Lindner i sur., 2015).

Kvercetin

Kvercetin, flavonoid koji se normalno nalazi u prirodi, dokazano smanjuje sintezu inflamatornih gena u mikroglijama. Sintetski modificirani kvercetin, 3-O-(3-chloropivaloyl) kvercetin (CPQ) smatra se posjeduje bolju bioraspoloživost i pojačana antioksidativna svojstva. Mrvová i sur. u svojoj studiji procjenjuju antineuroinflamatornu sposobnost novog spoja CPQ u Bv2 mikroglijama. Njihovi podaci pokazuju da je liječenje CPQ-om ublažilo produkciju inflamatornih medijatora, dušikovog oksida (NO) i tumor nekrotizirajućeg faktora α (TNFα), u lipopolisaharid (LPS)-stimuliranim mikroglijama učinkovitije od kvercetina. Također, proteinski nivo inducibilne NO-sintaze (iNOS) u LPS-aktiviranim mikroglijama je donekle bio bolje suprimiran CPQ-om nego nemodificiranim flavonoidom. Dosljedno njihovim poznatim učincima, CPQ i kvercetin pokazali su utjecaj na smanjenje aktivacije nuklearnog faktora kappa

B (NFκB, engl. *Nuclear Factor kappa B*). Ovaj kvercetinski analog je također smanjio proliferaciju Bv2 mikroglija interferirajući sa staničnim ciklusom. Međutim, CPQ nije značajno utjecao na preživljenje stanica. Dodatno, CPQ je pokazao neznatno bolju supresiju PMA-inducirane generacije superoksida nego kvercetin, a ni jedan ni drugi nisu imali utjecaja na fagocitozu BV2 stanica. Ovi rezultati ukazuju na terapeutski potencijal 3'-O-(3-kloropivaloil) kvercetina (CPQ) kao novog protuupalnog lijeka u neurodegenerativnim bolestima koji modulira pro-inflamatorne funkcije mikroglija (Mrvová i sur., 2015) .

Fuzijski protein IL12rβ1-Fc

Interleukinom (IL)-12 i IL-23 potaknuta polarizacija T-pomagačkih (Th)1 i Th17 stanica čvrsto je povezana s patogenezom MS i EAE. Za potrebe ove studije autori su konstruirali, eksprimirali i pročistili novi humani fuzijski protein IL12rβ1-Fc koji veže nekoliko oblika p40 podjedinice humanog IL12 i IL23. IL12rβ-1 Fc je učinkovito ublažio MOG-35-55 inducirani EAE redukcijom proizvodnje Th1 i Th17 polariziranih pro-inflamatornih citokina i supresijom upale i demijelinizacije na područjima od interesa. Nadalje, IL12rβ1-Fc je suprimirao Th1 (IFN-γ+sam?) i IFN-γ+IL17 kao i populaciju klasičnih Th17 (IL-17+sam?) stanica in vivo. Osim toga, ublažio je EAE na samom vrhuncu bolesti inhibicijom STAT puta, uzrokujući redukciju RORyt (Th17) i T-bet (Th1) ekspresije. Značajno je i da može povećati relativni broj CD4+Foxp3+ regulatornih T-stanica. Ova saznanja ukazuju da je tIL12rβ1-Fc novi fuzijski protein koji se specifično veže na različite forme p40 podjedinica na kojima ispoljava snažan anti-inflamatorni učinak i vrijedan je pristup liječenju u MS i autoimunim bolestima (Guo i sur., 2015).

Receptor urođene imunosti Rig-1

Receptor urođene imunosti Rig-1 detektira viralnu RNA unutar citoplazme inficiranih stanica. Aktivacija Rig-1 dovodi do produkcije viralnih citokina, osobito interferona tipa 1, inhibicije TH17 odgovora te supresije tumorskog rasta. Stoga je Rig-1 obećavajuća meta liječenja raka kao i multiple skleroze (Coenen i sur., 2015).

Del-1

Del-1 je anti-inflamatorni protein koji se luči iz endotelnih stanica. U ljudi i miševa, ekspresija Del-1 je inverzno povezana s ekspresijom IL-17, koji inhibira Del-1 dosad još nepoznatim mehanizmom. Maekawa i sur. u svom radu pokazuju da IL-17 deregulira ekspresiju Del-1 na humanim endotelnim stanicama, ciljanjem ključnog transkripcijskog faktora, C/EBPβ.

Specifično, IL-17 uzrokuje GSK-3β-ovisnu fosforilaciju C/EBPβ, što sprečava vezanje C/EBPβ na Del-1 promotor i suprimira ekspresiju Del-1. Ova inhibitorna aktivnost IL-17 može biti poništena na nivou GSK-3β preko P13K/Akt signalizacije inducirane D-rezolvinima. Biološka važnost ove regulatorne mreže potvrđena je na mišjem modelu inflamatornog periodontitisa. Zanimljivo je da rezolvin-D1 (RvD1) pruža zaštitu od periodontalnog gubitka kostiju uzrokovanog IL-17 mehanizmom ovisnom o Del-1, inducirajući os RvD1-Del-1 protiv IL-17 inducirane patološke upale. Raščlanjivanje signalnih puteva koji reguliraju ekspresiju Del-1 daje potencijalne mete lijekova za liječenje inflamatornih bolesti povezanih sa smanjenom Del-1 ekspresijom kao što su periodontitis i MS (Maekawa i sur., 2015).

miR-30a

Dokazano je da je IL-17 uključen u patogenezu nekoliko autoimunih bolesti, uključujući lupus, reumatoidni artritis, multiplu sklerozu i inflamatornu bolest crijeva. Regulacija signalnog prijenosa preko IL-17 je manje proučavana. miR-30a je smanjeno regulirana u ovim humanim autoimunim bolestima i njihovim životinjskim modelima. Međutim, kakva je njena funkcija u IL-17 posredovanoj upali i patogenezi ovih bolesti ostaje nepoznato. U studiji koju su proveli Wan i sur., pokazano je da miR-30a inhibira IL-17 posredovanu aktivaciju NFκB i proteinskih kinaza aktiviranih mitogenima (MAPK), što dovodi do smanjenja produkcije inflamatornih citokina i kemokina. miR-30a je također smanjila stabilnost mRNA nakon stimulacije IL-17. Navedeni supresivni učinci miR-30a posredovani su direktnim ciljanjem Traf 3 ip2 mRNA (kodira za Act1-NFκB aktivirajući protein) (Wan i sur., 2015). NFκB aktivator 1 (Act1) je nedavno identificirani protein koji se veže na IκB kinazni kompleks (Lv i sur., 2013). Stoga su Wan i sur. zaključili da smanjena regulacija miR-30a u autoimunim bolestima može pojačati IL-17 posredovanu upalu i kao takva poslužiti kao potencijalna meta terapija za ove bolesti (Wan i sur., 2015).

Kanabinoidni sustav

Kanabinoidni sustav se sastoji od endogenih kanabinoidnih spojeva (endokanabinoida), njihovih receptora (CBrs) i enzima uključenih u njihovu sintezu i razgradnju. Identificirana su dva glavna receptora: CB1 receptor koji je većinom eksprimiran u SŽS-u, ali i manjem obimu i u limfocitima u perifernoj krvi; i CB2 receptor, eksprimiran primarno u stanicama imunosnog sustava i mikroglijama. Kanabinoidni receptori su receptori umreženi s G-proteinom i negativno reguliraju adenilat-ciklazu i akumulaciju intracelularnog cikličkog AMP-a (cAMP). Zbog njihove prisutnosti u imunim stanicama, smatra se da su CB receptorski signalni putevi

važni za imunomodulaciju; zapravo CB2 aktivacija dokazano utječe na citokinsku sekreciju, promet imunih stanica, preživljenje stanica i prezentaciju antigena. Važna značajka CB2 receptora je izostanak psihoaktivnih nuspojava nakon stimulacije. Dodatno, studije izvedene na animalnim modelima autoimunih encefalomijelitisa, pokazale su da kanabinoidi ublažavaju simptome (spastičnost, tremor, ataksija, bol), smanjuju upalu i povoljno djeluju na remijelinizaciju preko mehanizama posredovanim CB1 i CB2 receptorima. Napokon, većina imunomodulatornih/anti-inflamatornih učinaka kanabinoida u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) posredovano je CB2 receptorima. Nekoliko izvješća je pokazalo modulaciju endokanabinoidnog sustava u MS: CB receptori su specifično eksprimirani u plakovima SŽS, i endokanabinoidni nivoi su znatno izmijenjeni ili u cerebrospinalnoj tekućini ili u plazmi. U radu Sanchez-Lopez i sur. proučena je ekspresija Cbr gena različitim podtipovima B-stanica, stanica ubojica i T-stanica MS pacijenata prije i poslije 1 godine terapije IFN β i uspoređene su vrijednosti s reprezentativnim kontrolama. Longitudinalno je također analizirana produkcija dvaju endokanabinoida, anandamida (AEA) i 2-arahidonoilglicerola (2-AG), te genska ekspresija endokanabinoid degradirajućeg enzima amidne hidrolaze masnih kiselina (FAAH).

Dokazano je da je endokanabinoidni sustav promijenjen u neliječenih MS pacijenata i da se modulira nakon godine dana terapije s IFN β. AEA je bio povišen kod neliječenih pacijenata u tri stanične populacije, te je njegov nivo znatno smanjen nakon 1 godine terapije INF β na nivo sličan onome zdrave kontrole. 2-AG je bio nepromijenjen u B- i T-stanicama, ali su NK stanice sintetizirale više 2-AG nego kontrola i zadržale su taj nivo sve do završetka studije. FAAH mRNA ekspresija bila je nepromijenjena i u pacijenata na lijekovima i u neliječenih.

Istraživanje je potvrdilo povećanu ekspresiju CB receptora i AEA povećanje u limfocitima periferne krvi kod MS pacijenata. Također je po prvi put opisan specifični doprinos B, NK i T-limfocita ovom povećanju i postupnom, ali značajnom smanjenju CB receptorskog nivoa nakon terapije IFN β, što je konzistentno s imunomodulatornim učincima ovog lijeka. Ova otkrića dopunjuju trenutačni okvir dokaza koji pokazuju uključenost endokanabinoidnog sustava u imunu disregulaciju kod MS (Sanchez-Lopez i sur., 2015).

Kanabidiol (CBD, engl. *cannabidiol*), ne-psihoaktivni kanabinoid, je već otprije poznat po tome da smanjuje perifernu inflamaciju i neuroinflamaciju u mišjim modelima s autoimunim encefalimijelitisom, modelu multiple skleroze (MS). Kozela i sur. proučavali su protuupalne

učinke novosintetiziranih derivata prirodnog (-)-CBD ((-)-8,9-dihidro-7-hidroksi-CBD; HU446) i sintetskog (+)-CBD ((+)-8,9-dihidro-7-hidroksi-CBD; HU465) na aktivirani mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG)BT-55 specifičnih mišjih encefalitogeničnih Tmog-stanica koje uzrokuju EAE/MS patologiju. Pokusi vezivanja nakon čega je slijedilo molekularno modeliranje otkrili su da HU-446 ima zanemariv afinitet za kanabinoidne CB1 i CB2 receptore, dok se HU-465 veže na oba receptora u visokim nanomolarnim koncentracijama. I HU-446 i HU-465 su u koncentracijama 5 i 10 μM inhibirali MOG 35-55 induciranu poliferaciju autoreaktivnih Tmog stanica preko CB1/CB2 receptor ovisnih mehanizama. Dodatno, i jedan i drugi su u koncentracijama 5 i 10 μM inhibirali otpuštanje IL-17, ključnog autoimunog citokina, iz MOG 35-55 stimuliranih Tmog stanica. Ovi rezultati sugeriraju da HU446 i HU465 imaju anti-inflamatorni potencijal u inflamatornim i autoimunim bolestima (Kozela i sur., 2015).

Sativex je oromukozalni sprej koji sadrži ekvivalentne količine delta-9-tetrahidrokanabinola (Δ(9)-THC) i kanabidiola – botaničke droge (BDS), koji je odobren za liječenje spastičnosti i boli povezane s multiplom sklerozom. U studiji Feliú i sur. ispitivali su može li Sativex poslužiti i kao terapija koja mijenja tijek bolesti u mišjem modelu virusom induciranog encefalomijelitisa, modela MS. Sativex je poboljšao motoričku funkciju – reducirao SŽS infiltrate, mikroglijalnu aktivnost, oštećenje aksona i obnovio mijelinske ovojnice. Također, primjećena je smanjena količina vaskularne stanične adhezijske molekule-1 (VCAM-1) i smanjena ekspresija IL-1β gena, ali i pojačana regulacija arginaze-1. Astroglijoza i akumulacija kondroitin-sulfatnih proteoglikana (CSPG) u leđnoj moždini bile su smanjene upotrebom Sativexa, kao i sinteza i otpuštanje CSPG-a iz astrocita u kulturi. Otkriveno je da je sami kanabidiol ublažio motorička oštećenja u sličnom obimu kao i Sativex, djelujući preko PPARγ receptora dok je Δ(9)-THC-BDS pokazao slabiji učinak, djelujući preko CB2 i primarno CB1 receptora. Podaci podupiru terapeutski potencijal Sativexa u usporavanju progresije MS i njegovu važnost u obnovi SŽS-a (Feliú i sur., 2015).

4.5. Terapijske strategije

Zajedničko donošenje odluke pacijenta i njegovog neurologa najčešće rezultira izborom prve linije terapije na obostrano zadovoljstvo. Na preporuku i krajnju odluku o terapiji utječe nedavna MS aktivnost (frekvencija nedavnih napadaja, njihova ozbiljnost i intenzitet), stupanj

neuroloških oštećenja, postojeće lezije (i prisutnost aktivnih lezija koje se povećavaju) vidljive na MRI-u mozga i leđne moždine, dostupnost terapija i njena cijena, istovremena medicinska stanja i upotreba lijekova, profili nuspojava, potreba za nadziranjem terapije i pacijentove želje. Povećana kompleksnost donošenja odluke dovela je pacijentove želje (npr. pacijentice koje namjeravaju zatrudnjeti u bližoj budućnosti, želja da se izbjegne samoinjektiranje ili specifične nuspojave) u prvi plan, osobito u ranoj fazi bolesti.

Međutim, pacijenti kod kojih je bolest aktivnija, osobito ako uzrokuje rezidualne neurološke deficite, lakše prihvaćaju veći rizik u zamjenu za bolju učinkovitost terapije.

Dodatne nedoumice proizlaze iz nesigurnih podataka o tome koliko DMT utječu na dugoročne posljedice bolesti, kao što je potreba za ortopedskim pomagalima i očekivano trajanje života (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.5.1. Sekvencijalna monoterapija lijekovima koji modificiraju bolest

Ova je strategija liječenja trenutno najčešće u upotrebi i djelomično je podupiru dostupne kontrolirane studije. Pacijenti započinju s prvom DMT nakon čega traje period nadzora kliničkih i MRI pokazatelja aktivnosti bolesti, kao i podnošljivost lijeka, suradljivost pacijenta i sigurnosnih pitanja. Idealan ishod je potpuna klinička i radiološka remisija (bez relapsa, napredovanja invaliditeta i novih MRI lezija) bez značajnih nuspojava; ako se postigne, terapija se nastavlja do daljnjega uz periodičke ponovne procjene.

Čak i ako odabrani lijek pokazuje dobru učinkovitost, većina pacijenata kad tad doživi neki stupanj relapsa i MRI aktivnosti zbog nepotpune djelotvornosti svih DMT. Izazov je kliničarima odrediti kada tu terapiju proglasiti neuspješnom i revidirati plan liječenja. Ovaj pristup mogao bi se nazvati ESKALACIJSKI PRISTUP (Wingerchuk i Carter, 2015). Eskalacijski pristup podrazumijeva da se za prvu liniju terapije propiše lijek umjerene učinkovitosti, a visoke sigurnosti, a onda prijeđe na drugu liniju terapije (učinkovitiji, ali s više sigurnosnih rizika) u slučaju slabog odgovora na prvu liniju terapije: ovo je izbor za sve pacijente koji imaju blago do umjereno aktivnu bolest (Gajofatto i Benedetti, 2015). Nažalost, postoji vrlo malo visokokvalitetnih dokaza koji podupiru odabir ovakvog scenarija. Prvo, pokazalo se da je vrlo teško odlučiti kada se terapiju proglašava neuspješnom. Drugo, potrebno je još raditi na razumijevanju vrsta kratkoročnih promjena koje bi mogle predvidjeti dugoročnu

prognozu. Treće, vrlo je malo studija provedeno koje procijenjuju određenu DMT kao sljedeću opciju nakon što je druga DMT zakazala.

Unatoč ovim izazovima, u slučaju progresije invaliditeta, terapija se bez sumnje može proglasiti neuspješnom. Da li se prebaciti s prve linije samoinjektibilnih terapija na oralne DMT ili natalizumab ključna je odluka koja često ovisi o statusu JCV protutijela.

Za pacijente koji već koriste fingolimod, teriflunomid ili DMF, prebacivanje na natalizumab vjerojatno znači poboljšanje efikasnosti terapije (iako direktnih dokaza za to nema), dok prebacivanje s oralnih na drugu oralnu DMT to možda i nije. Jasan neuspjeh terapije s dvama ili više lijekova, upućuje na ozbiljno razmišljanje o terapiji natalizumabom, čak i kod JCV seropozitivnih pojedinaca, pa makar ga koristili 2 godine ili manje u nadi da će se inducirati remisija bolesti s minimalnim rizikom od PML-a.

Natalizumab je pokazao učinkovitost u visoko inflamatornoj MS i u kontroliranju egzacerbacija bolesti. Ukoliko je dostupan, alemtuzumab bi trebalo ozbiljno uzeti u obzir kod takvih pacijenata.

Uz pitanje učinkovitosti lijeka, treba uzeti u obzir i rizik njegove primjene i prijelaza na novu terapiju. Može doći do aditivnog imunosupresivnog učinka lijekova koji se koriste jedan za drugim te toksičnosti (npr. PML, sekundarna autoimunost, maligne bolesti) koji može biti odgođen mjesecima ili čak godinama. Mnogo je drugih nedoumica u vezi promjene DMT, kao npr. da li je potrebno određeno vrijeme „čišćenja“ organizma između dvije terapije, koliko dugo bi ono trebalo trajati, i koji su prikladni dugoročni pristupi nadzora za smanjenje rizika od PML i malignih bolesti (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.5.2. Indukcijska strategija i strategija održavanja

Indukcijski pristup sastoji se od inicijalne upotrebe visoko učinkovite druge linije terapije da bi se postigla brza remisija vrlo aktivne bolesti, što opravdava rizik ozbiljnih nuspojava. Ova je strategija namijenjena MS pacijentima s čestim (2 ili više godišnje) i teškim relapsima koji imaju povećan rizik brze akumulacije invaliditeta (Gajofatto i Benedetti, 2015). Ako postoji uzročno-posljedična veza između rane inflamatorne aktivnosti MS i budućeg razvoja degenerativne SPMS, razumno je uzeti u obzir ranu i agresivnu imunoterapiju u nadi da će se

odgoditi ili spriječiti daljnji napredak bolesti. Kad jednom postignu remisiju, pacijenti bi mogli prijeći na „sigurnije“ imunomodulatorne terapije, što se opravdava pretpostavkom da bi agresivnija terapija mogla inducirati dugoročni „reset“ imunološkog sustava s povoljnim učincima kao što je redukcija širenja epitopa i zaštita neurona od toksične inflamatorne okoline. Ova terapija „indukcije i održavanja“ paralelna je pristupima liječenja raka i drugih kroničnih bolesti. Nekontrolirana studija pokazala je povoljne učinke korištenja mitoksantrona nakon kojeg se prelazi na GA ili IFN β-1a za pacijente s agresivnom RRMS. Prvotne studije s alemtuzumabom su također djelomično stavljale naglasak na hipotezu „resetiranja“, ali su rezultati bili nejasni kod mjerenja progresije invaliditeta i daljnje studije bi mogle dati bolji uvid.

Upotreba indukcijske strategije u rutinskoj kliničkoj praksi je na čekanju dok se ne dobiju određeniji podaci. Pri nastavljanju terapije alemtuzumabom pacijentima bi mogao odgovarati njegov rjeđi režim doziranja, dok bi s druge strane negativno bilo dugotrajno kliničko i laboratorijsko nadziranje terapije zbog mogućnosti nastanka sekundarne autoimunosti. Još je veći izazov potaknuti pacijente s ranom „umjerenom“ MS aktivnosti koji razmišljaju o svojoj prvoj terapiji i koji vjerojatno neće imati agresivne inflamatorne egzacerbacije bolesti ili razviti SPMS još desetljećima, na ovakav tip terapije. Nadalje, epidemiološke i terapeutske studije kod utvrđenog SPMS upućuju na postojanje bitnih razlika između inflamatorne i neurodegenerativne faze MS. Drugim riječima, uspješna eliminacija upale, ne znači nužno da će isti učinak vrijediti i za degenerativnu progresiju, koja bi mogla biti aktivna već u ranoj fazi relapsne bolesti. Potrebne su daljnje dobro dizajnirane, kontrolirane studije da bi se odgovorilo na ova pitanja (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.5.3. Kombinirane strategije

Kombinirane terapije su u širokoj upotrebi na drugim poljima kao što su reumatološke bolesti i karcinomi. Iako su koncepcijski privlačne zbog pretpostavke da bi 2 mehanizmom djelovanja različite terapije mogle imati veću učinkovitost nego pojedina terapija sama, provedeno je vrlo malo uspješnih velikih istraživanja. Najveća i najdugotrajnija studija kombinirane terapije Combi Rx, uspoređivana je s dva uzorka: IFN β-1a + injekcije placeba i GA + injekcije placeba. Rezultati nisu pokazali prednost kombinirane terapije u snižavanju godišnje rate relapsa ili invaliditeta u usporedbi s učinkovitijim samostalnim lijekom (GA) tokom tri godine liječenja. Nekoliko kombiniranja trenutno poznatih DMT je privlačno u teoriji, ali postavlja se pitanje

njihove sigurnosti, rizika od interakcija koje mogu smanjiti njihov učinak ili pogoršati bolest. Čak i u slučaju da se pokaže učinkovitim, činjenica je da bi kombiniranje ionako skupih lijekova moglo biti ograničavajuće. Svejedno, dobra biološka racionalizacija i pomni dizajn studije bi mogli ovaj pristup učiniti pristupačnim za odabrana područja MS terapeutskog istraživanja, ako već ne za rutinsku praksu (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.5.4. Personalizirane strategije

Heterogena priroda multiple skleroze frustrirajuća je i za pacijente i za njihove liječnike. Trenutna kategorizacija MS (relapsna vs. progresivna) prilično je zastarjela i oslanja se na povijesne informacije s vrlo malo prognostičkog značaja. Iako postoje neki ograničeni parametri za predviđanje rizika (npr. IFN β-1a neutralizirajuća protutijela ili razvoj PML), nedostaju DMT-specifični biomarkeri kojima bi se moglo predvidjeti povoljan učinak liječenja. Iako su prijavljeni pokušaji identifikacije terapeutskih biomarkera, nijedan nije potpuno validiran, a neki se nisu mogli replicirati. Pacijenti ostaju suočeni s cijelom nediferenciranom paletom DMT opcija, većinom tipičnih monoterapija. Međutim, stručnjaci predviđaju postupni napredak prema uistinu personaliziranoj terapiji MS kako se genomika i srodne discipline budu koristile za objašnjavanje i bolje razumijevanje individualne heterogenosti bolesti uvjereni da će se ovaj pristup pokazati jednako vrijednim ako ne i važnijim napretkom od uspostave randomiziranih kontroliranih studija (Wingerchuk i Carter, 2015).

4.5.5. Kada započeti terapiju?

Prvu liniju terapije (DMT) treba započeti kod pacijenata s dijagnozom relapsne MS i s barem jednim dokumentiranim napadajem unutar zadnje dvije godine; što se tiče izbora određenog lijeka, visoka doza IFN β i GA se preferiraju među dostupnim samoinjektibilnim terapijama, iako oralne terapije kao što su azatioprin, teriflunomid i dimetil fumarat imaju barem podjednaku učinkovitost. Prva linija terapije može se započeti kod pacijenata s CIS ili MS s izoliranim napadajem i diseminacijom u vremenu i prostoru u prisutnosti faktora koji predstavljaju rizik za lošu prognozu kao što je: muški spol, nepotpuni oporavak od napadaja, očita zahvaćenost neuroloških eferentnih sustava, i više od 9 lezija na MRI mozga (dobra klinička praksa – nema dokaza da kod takvih grupa pacijenata DMT pomaže u sprečavanju dugotrajne progresije invaliditeta). Pacijenti koji dosad nisu primali DMT, a imali su najmanje dva onemogućavajuća relapsa u tadnjih godinu dana uz aktivan MRI sken trebali bi terapiju

započeti drugom linijom DMT, npr. fingolimodom ili natalizumabom. I alemtuzumab može također biti opcija za pacijente s agresivnom bolesti od samog početka. Dostupne DMT nemaju učinka kod PPMS, iako slučajevi s brzom progresijom, neprestanim relapsima aktivnim MRI-jem mogu imati koristi od imunosupresiva kao što su mitoksantron, ciklofosfamid ili metotreksat (Gajofatto i Benedetti, 2015).

4.5.6. Kada promijeniti terapiju?

S obzirom na relativno velik izbor dostupnih terapija, o promjeni treba razmisliti kod svakog pacijenta s neodgovarajućim odgovorom na terapiju: u slučaju jednog ili više relapsa unutar zadnje godine liječenja prvom linijom terapije, osobito u slučaju nepotpunog oporavka, treba prijeći na drugu liniju terapije, dok su izolirana MRI aktivnost i/ili povećana frekvencija relapsa koje se ne kvalificiraju za prijelaz na drugu liniju terapije, stanje za koje je indicirani prijelaz na drugi lijek iz prve linije DMT; pacijenti s relapsima dok uzimaju fingolimod mogu se prebaciti na natalizumab, ili obratno (iako se očekuje da će natalizumab više smanjiti ratu relapsa nego fingolimod temeljem direktnih usporedbi); alternativno, ovakvi slučajevi mogu se prebaciti na treću liniju terapije kao što je alemtuzumab ili introvenozni citotoksični imunosupresivi. Pacijenti na IFN β koji razviju perzistentna IFN β neutralizirajuća protutijela visokog titra trebaju promijeniti terapiju i ako je bolest stabilna. Pacijenti s nepodnošljivim nuspojavama svoje trenutne terapije, trebaju prijeći na drugi lijek iz iste linije. Pacijenti koji primaju natalizumab više od 2 godine i koji su anti-JCV seropozitivni i prethodno su primali citotoksične lijekove i imunosupresive trebali bi se prebaciti na drugu DMT zbog značajno povećanog rizika od razvoja PML; moguće opcije uključuju fingolimod, alemtuzumab, ciklofosfamid i manje uvjerljive prve linije DMT; da bi se minimalizirao rizik od reaktivacije bolesti interval „ispiranja“ bi trebao biti što je kraće moguće (Gajofatto i Benedetti, 2015).

4.5.7. Kada prekinuti liječenje?

DMT se mora prekinuti ako se pojavi, ili je vjerojatno da će se pojaviti, ozbiljna nuspojava povezana s upotrebom lijeka i kod nesuradljivih pacijenata. Trudnoća je još jedan razlog za trenutni prekid DMT u žena s MS, koje moraju biti dobro informirane o potrebi prikladne kontracepcije prije i tijekom liječenja, o mogućnosti da neke DMT smanjuju plodnost i o važnosti začeća onda kada je bolest stabilna koliko može biti. Terapija se ne smije nastaviti za vrijeme dojenja, pa bi dojilje trebalo savjetovati da prestanu dojiti i nastave/krenu s terapijom

samo ako se bolest aktivira ili u slučaju agresivnog tijeka bolesti prije prekida liječenja. Planiranje trudnoće uključuje pravovremeni prekid terapije uzimajući u obzir farmakokinetiku određenog lijeka. IFN β i GA mogu se uzimati do nekoliko tjedana prije začeća ili do samog začeća; natalizumab, fingolimod i DMF treba prekinuti barem 2 mjeseca prije planiranog začeća a citotoksične lijekove kao što su mitoksantron i azatioprin barem 3 mjeseca prije. Osim prekida terapije, pacijentice koje su uzimale teriflunomid treba podvrgnuti i procesu ubrzane eliminacije kolestiraminom ili aktivnim ugljenom barem 2 mjeseca prije začeća (u slučaju neočekivane trudnoće, s procesom treba početi odmah). Za pacijentice koje primaju alemtuzumab planiranje trudnoće se čini još kompliciranije s obzirom na to da učinak jedne petodnevne terapije može trajati do 4 godine, međutim, na temelju farmakokinetskih podataka, trenutno se preporuča nastavak uzimanja kontracepcije još 4 mjeseca nakon zadnje primjene alemtuzumaba. Podaci i smjernice o planiranju očinstva muškaraca s MS koji primaju DMT nisu dostupni. Prekid liječenja uglavnom nije preporučen za IFN β i GA, budući da se ishod trudnoća kod kojih su očevi bili na tim lijekovima ne razlikuje od opće populacije. Međutim, muški pacijenti koji primaju terapije mutagenog potencijala koje bi mogle dovesti do fetalnih malformacija trebali bi izbjegavati začeće za vrijeme trajanja terapije.DMT također treba prekinuti kod pacijenata s potvrđenom progresijom invaliditeta dulje od godinu dana u odsutnosti relapsa i novih/pojačanih lezija na MRI; ovi pacijenti imaju progresivnu MS, koja ne odgovara na nijednu od dostupnih DMT, i prioritet bi kod njih trebao biti simptomatsko liječenje, fizikalna terapija i prilagodba na invalidnost (Gajofatto i Benedetti, 2015).

4.6. Uloga ljekarnika u liječenju multiple skleroze

Multipla skleroza je kronična bolest, što za oboljele znači doživotno uzimanje lijekova. Iz tog razloga su vrlo često u kontaktu s ljekarnicima koji predstavljaju najdostupnije zdravstvene djelatnike za pacijente. Vrlo često pacijenti podižu lijekove u istoj ljekarni pa iz tog razloga ljekarnik može pratiti tijek i uspješnost njihove terapije. Vrlo je važno pacijenta obavijestiti o mogućim nuspojavama lijekova, te ih upozoriti na važnost pravilnog uzimanja lijekova. Pri izdavanju lijekova ljekarnik uvijek mora provjeriti interakcije i upozoriti pacijente da prijave bilo kakve nuspojave ako ih primijete.

Ljekarnik može pomoći pacijentima oboljelima od MS savjetovanjem o promjeni načina života. Treba preporučiti dovoljno kretanja, adekvatan unos tekućine i vlakana, i umjeren unos soli jer je povećani unos soli povezan s lošijom kliničkom prezentacijom multiple skleroze. Također,

postoje i dodaci prehrani koji mogu pomoći u liječenju. Ljekarnik može preporučiti nadoknadu vitamina D, za koji se pokazalo da smanjuje umor i stopu relapsa te značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika. Osim vitamina D, i biotin može pomoći u smanjenju relapsa. Omega-3 masne kiseline su također dobar izbor za poboljšanje ishoda liječenja jer su dobro poznate po svom protuupalnom djelovanju koje se postiže supresijom ciklooksigenaze ili lipooksigenaze te inhibicije celularne fosfolipaze A2.

Važno je upozoriti pacijente koji puše da prestanak pušenja može značajno usporiti tijek bolesti. Vrlo često se kod oboljelih javlja depresivni poremećaj kojeg je potrebno na vrijeme prepoznati i liječiti. Ukoliko je moguće takvog pacijenta treba uputiti liječniku koji će razmisliti o uvođenju antidepresiva u terapiju. Podrška okoline je ključna pacijentima oboljelima od MS pa je od iznimne važnosti dobra suradnja pacijenta, njegove obitelji i zdravstvenih djelatnika uključenih u liječenje (www.plivamed.net).

5. ZAKLJUČCI

Na temelju proučene literature, možemo zaključiti sljedeće:

- Multipla skleroza je upalno stanje koje oštećuje mijelin središnjeg živčanog sustava i uzrokuje neurološku onesposobljenost.

- Većina bolesnika (85%) ima relapsno remitirajuću multiplu sklerozu koju karakteriziraju nepredvidljive akutne epizode neurološke disfunkcije koje se zovu relapsi. Kod ostalih bolesnika (15%) značajno pogoršanje neurološke funkcije se razvija od samog početka, i to se naziva primarno progresivna multipla skleroza.

- Genetska predispozicija, infekcije (osobito Epstein Barr virusom), smanjena izloženost sunčevoj svjetlosti (smanjena razina vitamina D u krvi), pušenje, pretilost i povećan unos soli rizični su faktori za razvoj bolesti, ali još nije u potpunosti razjašnjena uzročno-posljedična veza.

- Bolest je danas neizlječiva a terapijski pristup uključuje simptomatsko liječenje, liječenje akutnih relapsa i liječenje koje modificira bolest.

- Kao prva linija liječenja koriste se interferon β i glatiramer acetat.

- Novi pristupi u liječenju odredili su B stanice kao metu terapije. Tako su razvijena monoklonska protutijela usmjerena na njihove biljege, a dobru učinkovitost su pokazala anti-CD20 protutijela.

- Razvoj novih terapija je usmjeren na razne mete liječenja poput glija stanica, proteina, kanabinoidnog sustava i vjeruje se da je tu potencijal za dizajniranje lijekova koji će imati još bolji učinak.

- Očekujemo da će još bolje poznavanje patogeneze multiple skleroze unaprijediti terapiju i omogućiti normalan život pacijenata.

6. LITERATURA

1. Abdel- Aziz K, Schneider T, Solanky BS, Yiannakas MC, Altmann DR, Wheeler-Kingshott CA, Peters AL, Day BL, Thompson AJ, Ciccarelli O. Evidence for early neurodegeneration in the cervical cord of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 2015, 138(Pt6), 1568- 82.
2. Åivo J, Hänninen A, Ilonen J, Soilu- Hänninen M. Vitamin D3 administration to MS patients leads to increased serum levels of latency activated peptide (LAP) of TGF-beta. *J Neuroimmunol*, 2015, 280, 12-5.
3. Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh- Esfahani SH, Mansourian M. Short- term effect of high- dose vitamin D on the level of interleukin 10 in patients with multiple sclerosis: a randomized, double- blind, placebo- controlled clinical trial. *Neuroimmunomodulation*, 2015. [Epub ahead of print]
4. Bainbridge JL, Miravalle A, Corboy JR. Multiple sclerosis. U: DiPiro J, Talbert RL, Yee G, Wells B, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition. McGraw-Hill Education, 2014, str. 835-855
5. Feliú A, Moreno- Martet M, Mecha M, Carrillo- Salinas FJ, de Lago E, Fernandez-Ruiz J, Guaza C. A Sativex (®) - like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(14), 3579- 95.
6. Ferraro D, Galli V, Vitetta F, Simone AM, Bedin R, Del Giovane C, Morselli F, Filippini MM, Nicheli PF, Sola P. Cerebrospinal fluid CXCL13 in clinically isolated syndrome patients: Association with oligoclonal IgM bands and prediction of multiple sclerosis diagnosis. *J Neuroimmunol*, 2015, 283, 64-9.
7. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. ; CONFIRM Study Investigators. Placebo-contr. phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis [N Engl] Med. 2012; 367(12): 1087-1097
   Francetić I i suradnici, Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 539-704
8. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*, 2015, 545-551.
9. Grigoriadis N, Van Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol*, 2015, 2, 3-13.
10. Guo W, Wang C, Wang X, Luo C, Yu D, Wang Y, Chen Y, Lei W, Gao X, Yao W. A novel human truncated IL12rß1- Fc fusion protein ameliorates experimental

autoimmune encephalomyelitis via specific binding of p40 to inhibit Th1 and Th17 cell differentiation. *Oncotarget*, 2015. [Epub ahead of print]

11. He D, Guo R, Zhang F, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing- remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12, 1-27.
12. Hoppmann N, Graetz C, Paterka M, Poisa- Beiro L, Larochelle C, Hasan M, Lill CM, Zipp F, Siffrin V. New candidates for CD4 T cell pathogenicity in experimental neuroinflammation and multiple sclerosis. *Brain*, 2015, 138(Pt4), 902-17.
13. Korsen M, Bragado Alonso S, Peix L, Bröker BM, Dressel A. Cladribine exposure results in a sustained modulation of cytokine response in human peripheral blood mononuclear cells. *PloS One*, 2015, 10, 1-14.
14. Kozela E, Haj C, Hanuš L, Chourasia M, Shurki A, Juknat A, Kaushansky N, Mechoulam R, Vogel Z. HU-446 and HU-465, derivatives of the non- psychoactive cannabinoid cannabidiol, decrease the activation of encephalitogenic T cells. *Chem Biol Drug Des*, 2015. [Epub ahead of print].
15. Kujundžić M i suradnici, Klinička patofiziologija. Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Zagreb, 2003, str. 336-337.
16. Lin Z, Li W. The roles of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem*, 2015. [Epub ahead of print]
17. Lindner M, Thümmler K, Arthur A, Brunner S, Elliot C, McElroy D, Mohan H, Williams A, Edgar JM, Schuh C, Stadelmann C, Barnett SC, Lassmann H, Mücklish S, Mudaliar M, Schaeren-Wiemers N, Meinl E, Linington C. Fibroblast growth factor signalling in multiple sclerosis: inhibition of myelination and induction of pro-inflammatory environment by FGF9. *Brain*, 2015, 138(Pt7), 1875-93.
18. Maekawa T, Hosur K, Abe T, Kantarci A, Ziogas A, Wang B, Van Dyke TE, Chavakis T, Hajishengallis G. Antagonistic effects of IL-17 and D- resolvins on endothelial Del-1 expression through a GSK- 3ß- C/ EBPß pathway. *Nat Commun*, 2015, 6, 8272.
19. Mrvová N, Škandik M, Kuniaková M, Račková L. Modulation of BV- 2 microglia functions by novel quercetin pivaloyl ester. *Neurochem Int*, 2015. [Epub ahead of print]
20. Omega-3 u rukama ljekarnika, 2013., http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/9617/Omega-3-u-rukama-ljekarnika.html, pristupljeno 10.04.2016.
21. Pahan K. Prospects of Cinnamon in Multiple Sclerosis. *J Mult Scler (Foster City)*, 2015.

22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-contr. trial of natalizumab for RRMS. [N Engl] Med. 2006; 354(9) 899-910
23. Povećani unos soli pogoršava simptome multiple skleroze, 2013., http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/8352/Povecani-unos-soli-pogorsava-simptome-multiple-skleroze.html, pristupljeno 10.04.2016.
24. Prestanak pušenja usporava tijek multiple skleroze, 2015., http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/10733/Prestanak-pusenja-usporava-tijek-multiple-skleroze.html, pristupljeno 10.04.2016.
25. Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. ASN Neuro. 2015;7(1).
26. Sanchez- Lopez AJ, Román- Vega L, Ramil Tojeiro E, Giuffrida A, Garcia Merino A. Regulation of cannabinoid receptor gene expression and endocannabinoid levels in lymphocyte subsets by interferon- ß: a longitudinal study in multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(1), 119-27.
27. Tintore M, Rovira A, Rio J, Otero- Romero S, Arrambide G, Tur C, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Negrotto L, Galàn I, Vidal- Jordana A, Castilló J, Palavra F, Simon E, Mitjana R, Auger C, Sastre- Garriga J, Montalban X. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015, 138(Pt7), 1863-74.
28. Toghianifar N, Ashtari F, Zarkesh- Esfahani SH, Mansourian M. Effect of high dose vitamin D intake on interleukin- 17 levels in multiple sclerosis: a randomized , double-blind, placebo- controlled clinical trial. *J Neuroimmunol*, 2015. [Epub ahead of print
29. Utjecaj alfakalcidola na umor kod oboljelih od multiple skleroze, 2015., http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/10180/Utjecaj-alfakalcidola-na-umor-kod-oboljelih-od-multiple-skleroze.html, pristupljeno 10.04.2016.
30. Visoke doze vitamina B u liječenju multiple skleroze, 2015., http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/10269/Visoke-doze-vitamina-B-u-lijecenju-multiple-skleroze.html, pristupljeno 10.04.2016.
31. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(2), 225-240.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Multipla skleroza je idiopatska, pretežno autoimuna, kronična, upalna, demijelinizirajuća bolest SŽS-a s genetskim i okolišnim učincima. Karakterizirana je demijelinizacijom SŽS i oštećenjem aksona. Novija istraživanja potvrđuju i zahvaćenost sive tvari. MS uzrokuje teškoće i onesposobljavanje, smanjenu mobilnost, probleme s vidom, probleme s koordinacijom, kognitivnu disfunkciju, umor i bol. Trenutno je odobreno 13 terapija koje modificiraju tijek bolesti multiple skleroze s različitim stupnjevima učinkovitosti za smanjenje rizika od relapsa i očuvanje neurološke funkcije. Novi pristup liječenju uglavnom uključuje monoklonska protutijela koja specifično ciljaju mete. Potencijalne nove mete su razne molekule povezane sa trenutnim spoznajama o uzročnicima ove bolesti. Predviđamo postupni napredak prema uistinu personaliziranoj terapiji MS kako se genomika i srodne discipline budu koristile za objašnjavanje i bolje razumijevanje individualne heterogenosti bolesti.

SUMMARY

Multiple sclerosis is an idiopathic, putatively autoimmune, a chronic inflammatory demyelinating central nervous system disease with genetic and environmental effects. MS is characterized by CNS demyelination and axonal damage. Recent research has also highlighted an underappreciated involvement of gray matter. Multiple sclerosis causes bothersome or disabling physical symptoms involving mobility problems, vision problems, problems with coordination, cognitive dysfunction, fatigue, and pain. Currently, there are 13 approved MS DMTs with varying degrees of efficacy for reducing relapse risk and preserving neurological function. New treatment approaches mostly include monoclonal antibodies that target specific sites. Potential new targets are various molecules linked with what´s currently considered to be a cause of the disease development. We foresee gradual steps toward truly personalized medicine for MS as large-scale genomics and related disciplines are applied to explain the individual heterogeneity.

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU TIJEK BOLESTI – MULTIPLA SKLEROZA

Hrvoje Šalinović

SAŽETAK

Multipla skleroza je idiopatska, pretežno autoimuna, kronična, upalna, demijelinizirajuća bolest SŽS-a s genetskim i okolišnim učincima. Karakterizirana je demijelinizacijom SŽS i oštećenjem aksona. Novija istraživanja potvrđuju i zahvaćenost sive tvari. MS uzrokuje teškoće i onesposobljavanje, smanjenu mobilnost, probleme s vidom, probleme s koordinacijom, kognitivnu disfunkciju, umor i bol. Trenutno je odobreno 13 terapija koje modificiraju tijek bolesti multiple skleroze s različitim stupnjevima učinkovitosti za smanjenje rizika od relapsa i očuvanje neurološke funkcije. Novi pristup liječenju uglavnom uključuje monoklonska protutijela koja specifično ciljaju mete. Potencijalne nove mete su razne molekule povezane sa trenutnim spoznajama o uzročnicima ove bolesti. Predviđamo postupni napredak prema uistinu personaliziranoj terapiji MS kako se genomika i srodne discipline budu koristile za objašnjavanje i bolje razumijevanje individualne heterogenosti bolesti.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 51 stranice, 2 slika, 0 tablica i 31 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Multipla skleroza, liječenje, lijekovi koji modificiraju bolest

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Ivan Pepić, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc.Lidija Bach-Rojecky, *izvanredni profesor, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: svibanj, 2016.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

DISEASE – MODIFYING THERAPY – MULTIPLE SCLEROSIS

Hrvoje Šalinović

SUMMARY

Multiple sclerosis is an idiopathic, putatively autoimmune, a chronic inflammatory demyelinating central nervous system disease with genetic and environmental effects. MS is characterized by CNS demyelination and axonal damage. Recent research has also highlighted an underappreciated involvement of gray matter. Multiple sclerosis causes bothersome or disabling physical symptoms involving mobility problems, vision problems, problems with coordination, cognitive dysfunction, fatigue, and pain. Currently, there are 13 approved MS DMTs with varying degrees of efficacy for reducing relapse risk and preserving neurological function. New treatment approaches mostly include monoclonal antibodies that target specific sites. Potential new targets are various molecules linked with what´s currently considered to be a cause of the disease development. We foresee gradual steps toward truly personalized medicine for MS as large-scale genomics and related disciplines are applied to explain the individual heterogeneity.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 2 figures, 0 tables and 31 references. Original is in Croatian language.
Keywords: Multiple sclerosis, treatment, disease modifying therapy

Menthor: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Reviewers: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor*, *University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Ivan Pepić, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Lidija Bach-Rojecky, **Ph.D.** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: May, 2016.