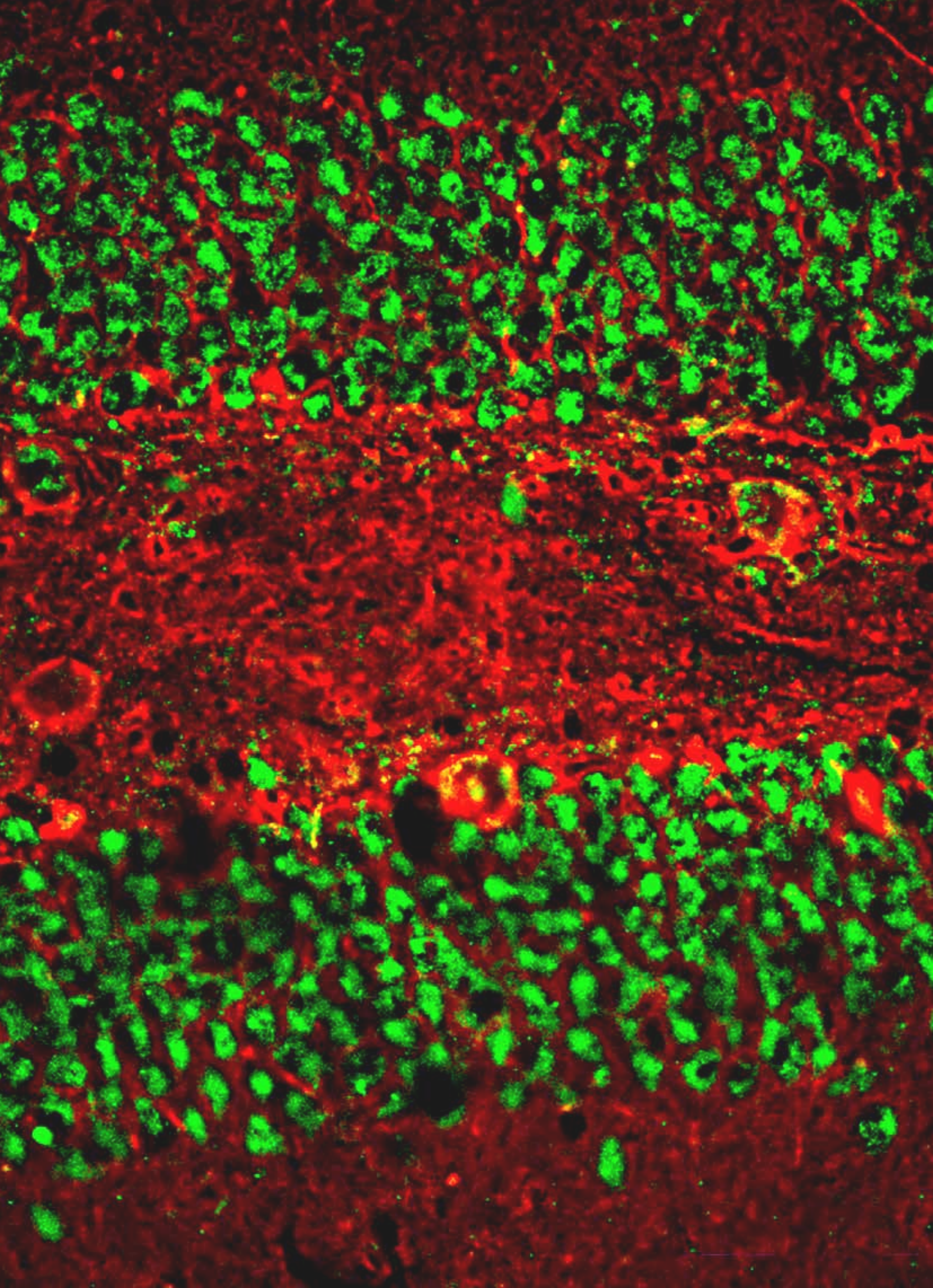


Νευροανοσολογία

Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2022
January - February - March 2022

Τόμος 3 - Τεύχος 1
Vol. 3 - Issue 1

- ▶ **TRANSCRIPTIONAL CHANGES IN MICROGLIA DURING AGEING AND DISEASE PROGRESSION**
- ▶ **ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΟΓΕΝΕΣΗ: ΜΙΑ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**
- ▶ **ΑΝΤΙ-CD20 Β ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ**
- ▶ **ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ: ΡΙΣΚΟ Ή ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ;**



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 3ου ΤΟΜΟΥ - 1ου ΤΕΥΧΟΥΣ

Β. Μαστοροδήμος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιτζής	Δ. Ντάφου
Μ. Μποζικη	Ε. Ευαγγελιοπούλου
Π. Σταθόπουλος	Π. Θεοτόκης
Β. Μαστοροδήμος	Α. Αρτεμιάδης
Κ. Κιλέπα	Γ. Δερετζή
Ι. Νικολαΐδης	Ε. Κεσίδου
Χ. Αλεξόπουλος	

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσος

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν



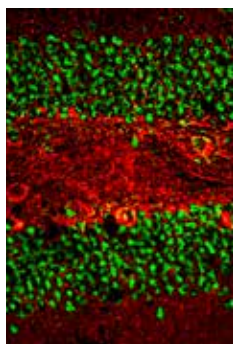
Νευροανοσολογία

Τόμος 3, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2022

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▶ **TRANSCRIPTIONAL CHANGES IN MICROGLIA DURING AGEING AND DISEASE PROGRESSION**
Σπύρος Πέττας, Άγγελος Παπαδημητρίου, Κορίνα Καραγιάννη, Ειρήνη Κανατά, Κωνσταντίνος Ξανθόπουλος, Θεόδωρος Σκληραβιάδης, Δήμητρα Ντάφου 8
- ▶ **ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΟΓΕΝΕΣΗ:
ΜΙΑ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**
Κωνσταντίνος Μπαρμπαγιάννος, Δημήτριος Δελιγκάς, Νικόλαος Λαζαρίδης, Σουλτάνα Μεδίτσκου, Πασχάλης Θεοτόκης, Δημήτριος Παρίσης 12
- ▶ **ΑΝΤΙ-CD20 Β ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ**
Παναγιώτης Φ. Κανατάς, Πάνος Σταθόπουλος 17
- ▶ **ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ: ΡΙΣΚΟ Ή ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ;**
Μαρία-Ευδοκία Καλλιγιάννη-Σοφικίτη, Sabine Krüger-Κρασαγάκη, Νίκος Κούγκας, Ευφροσύνη Παπαδάκη, Βασίλειος Μαστοροδήμος 25

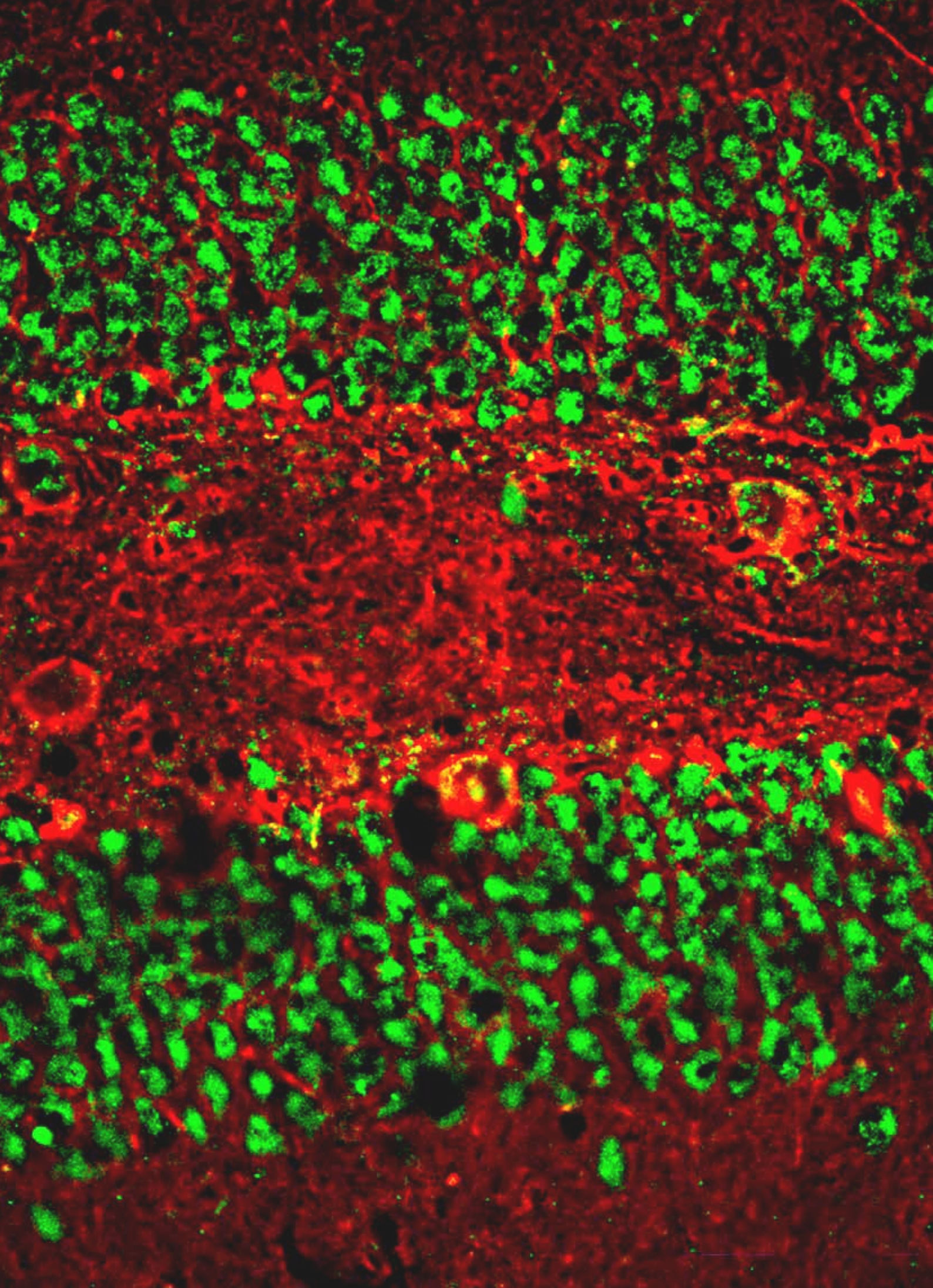


Λεζάντα φωτογραφίας

Στεφανιαία τομή εγκεφάλου μύδς (ποντικού) στην περιοχή του ιπποκάμπου. Αναγνωρίζονται νευρώνες και αστροκύτταρα της περιοχής. Διπλή ανοσοϊστοχημεία φθορισμού με anti-NeuN and anti-GFAP αντισώματα.

Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας,
Β' Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης





Official Journal of the Hellenic
Neuroanatomical Society
23, Politechniou
P.C. 546 25
THESSALONIKI - GREECE
Tel.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. Iliopoulos

EDITOR 3rd VOL. - 1st ISSUE

V. Mastorodemos

ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis	D. Dafou
M. Boziki	E. Evangelopoulos
P. Stathopoulos	P. Theotokis
V. Mastorodemos	A. Artemiadis
K. Kleopa	G. Deretzi
I. Nikolaidis	E. Kesidou
H. Alexopoulos	

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTIONS FEES

Free



Νευροανατομία

Vol. 3, Issue 1, January - February - March 2022

Contents

ARTICLES

- ▶ **TRANSCRIPTIONAL CHANGES IN MICROGLIA DURING AGEING AND DISEASE PROGRESSION**
Spyros Pettas, Angelos Papadimitriou, Korina Karagianni, Eirini Kanata, Konstantinos Xanthopoulos, Theodoros Sklaviadis, Dimitra Dafou 8
- ▶ **IMMUNE SYSTEM AND EPILEPTOGENESIS: A NARRATIVE REVIEW**
Konstantinos Barmpagiannos, Dimitrios Deligkas, Nikolaos Lazaridis, Sultana Meditskou, Paschalis Theotokis, Dimitrios Parisis 12
- ▶ **CD20 B CELL DEPLETION IN ACETYLCHOLINE RECEPTOR AUTOANTIBODY MYASTHENIA GRAVIS**
Panayiotis F. Kanatas, Panos Stathopoulos 17
- ▶ **CO-ADMINISTRATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH MS AND COMORBIDITIES: RISKY CHOICE OR MEDICAL NECESSITY?**
Maria-Evdokia Kalligianni-Sofikiti, Sabine Kruger-Krasagakis, Nikos Kougkas, Efrosyni Papadaki, Vasileios Mastorodemos 25

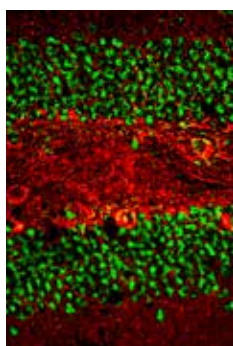
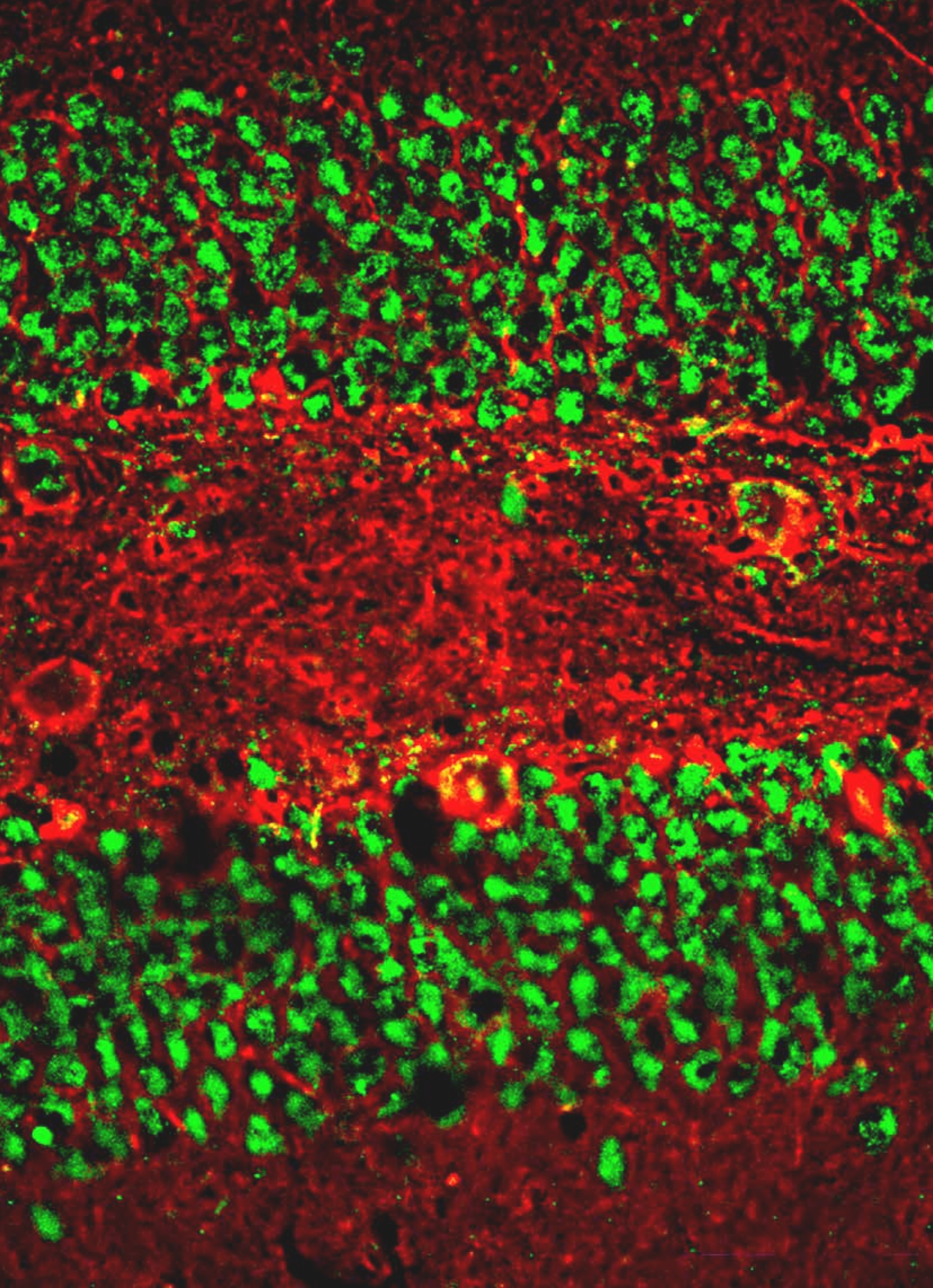


Figure legend

Coronal section of mouse brain at the hippocampal area. Hippocampal neurons (green immunofluorescence) and astrocytes (red immunofluorescence) can be identified. Double fluorescent immunohistochemistry was conducted with anti-NeuN and anti-GFAP antibodies.

Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology,
2nd Neurological University Department,
Aristotle University of Thessaloniki







Πρόλογος

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

Στα πλαίσια αυτά χαιρετίζουμε τον εμπλουτισμό της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού με διακεκριμένους συναδέλφους τόσο από το πεδίο της κλινικής Νευρολογίας όσο και από το χώρο της Βασικής έρευνας. Στην πρόσφατη διαδικτυακή συνάντηση της Συντακτικής Επιτροπής αποφασίστηκε ο εμπλουτισμός της ύλης του περιοδικού με νέα τμήματα/στήλες, η έκδοση θεματικών τευχών, ενώ συμφωνήθηκε να υπάρξει μια συστηματική από κοινού προσπάθεια να δρομολογηθεί η συμμετοχή του περιοδικού στο PubMed. Κατόπιν τούτων το παρόν τεύχος αποτελεί μία γέφυρα προς τη ανανεωμένη μορφή του περιοδικού. Το άρθρο των Πέττα, Ντάφου και συν. «Transcriptional changes in microglia during ageing and disease progression» για πρώτη φορά εξ' ολοκλήρου στην Αγγλική διευκολύνει τον στόχο μας να αυξηθεί η εμβέλεια και η αναγνωρισιμότητα του περιοδικού. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης διερευνώνται με λεπτομέρεια οι μηχανισμοί διά των οποίων τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας σε συνδυασμό με κύτταρα και φλεγμονώδεις μεσολαβητές της έμφυτης ανοσίας οδηγούν σε επιληπτογένεση. Το τρίτο άρθρο αυτού του τεύχους ανασκοπεί με πληρότητα τον προβληματισμό για την χρήση και τον ρόλο της ριτουξιμάμπης στην θεραπευτική της βαρείας μυασθένειας (*myasthenia gravis*) και ιδιαίτερος στην πιο συχνή της μορφή την μυασθένεια με αντι-AChR αντισώματα. Το τελευταίο άρθρο πραγματεύεται την θεραπευτική προσέγγιση των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) και την χρησιμοποίηση συνδυασμού μονοκλωνικών αντισωμάτων περιγράφοντας δύο κλινικές περιπτώσεις ασθενών με ΣκΠ και ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα.

Καλή Ανάγνωση

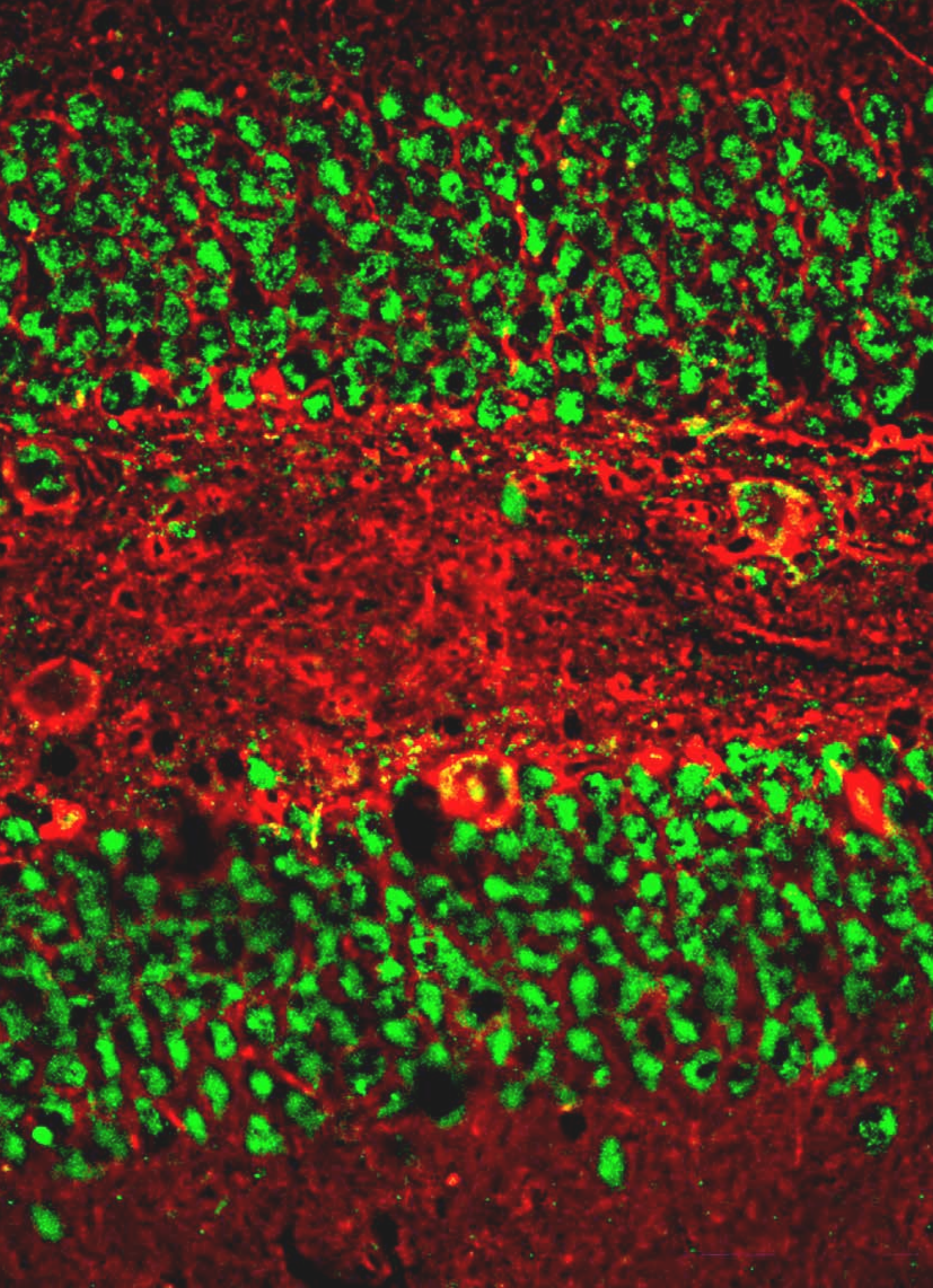
Εκ μέρους της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Ο Πρόεδρος

Ιωάννης Ηλιόπουλος

Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.





δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

Άρθρα...

ημερίδες νευροανοσολογία

ΝΕΑ

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

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

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

ενημέρωση

TRANSCRIPTIONAL CHANGES IN MICROGLIA DURING AGEING AND DISEASE PROGRESSION

Spyros Pettas¹, Angelos Papadimitriou¹, Korina Karagianni¹, Eirini Kanata², Konstantinos Xanthopoulos², Theodoros Sklaviadis², Dimitra Dafou¹

¹ Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, 541 24 Thessaloniki, Greece

² Neurodegenerative Diseases Research Group, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, 541 24 Thessaloniki, Greece

Abstract

Microglia, the resident macrophages of the central nervous system (CNS), serve as the initial and most important kind of active immune defense in the brain. When they sense any disruption, these cells rapidly modify their gene expression profile to restore homeostasis. Many genetic variations connected with the innate immune system have been discovered in recent studies of age-related neurodegenerative diseases (NDs). Not only are microglia-specific genes differentially expressed in health and disease, but as the disease progresses, various gene expression profiles have been discovered depending on the disease stage. In this review, we show how recent breakthroughs in transcriptome analysis have enabled researchers to answer several critical issues about the control of microglial functions in NDs and ageing.

Key words: microglia, neurodegenerative diseases, ageing, transcriptional alterations, expression profile

INTRODUCTION

Microglia were believed to originate from the neuroectoderm, like neurons and other glial cells of the Central Nervous System (CNS) [1], but it is now solidly established that these cells are macrophages that arise from yolk-sac-derived hematopoietic precursors and colonize the embryonic CNS during mid-gestation [2]; therefore, belong to the immune system [1]. Although their main role is in protecting the organism from infection by clearing cellular debris and controlling immunological homeostasis, they can also support neural connectivity, phagocytosis, neurogenesis, myelination, vasculogenesis, and blood-brain barrier (BBB) permeability [3]. Microglia constitute 0.5-16.6% of all the cells in the human brain [4]. When they sense any disruption in CNS homeostasis, they rapidly modify their gene expression profile [5]. Recent studies of ageing-related neurodegenerative diseases (NDs) have shed light on many genetic variants that might be associated mostly with the innate immune system. Moreover, it is already known that neuroinflammation is enhanced in neurodegenerative states leading to cell death [6]. Not only are there microglia-specific genes that are differentially expressed in health and disease but as the disease progresses, a variety of gene expression profiles have

been observed, depending on the disease stage [7]. It is therefore suggested that microglia have a fundamental role in the pathogenesis of diseases such as Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Alzheimer's disease (AD), and Multiple Sclerosis (MS) [8].

RNA-sequencing (RNA-seq) studies on human and mouse microglia have greatly contributed to the comprehension of microglial function [9]. In NDs, as well as, advanced ageing, a unique phagocytic disease-associated (DAM) phenotype is adopted by microglia [10]. In this review, we describe how these recent advances in transcriptomic analyses have allowed the scientific community to address several key questions, related to the regulation of microglia's functions in NDs and ageing.

TRANSCRIPTIONAL PROFILE OF AGEING-RELATED MICROGLIA

Even though ageing microglial activation enhances phagocytosis and clearance of infectious agents, detrimental effects on the CNS can be exerted by the constant exposure to pro-inflammatory cytokines [11]. It has already been shown *in vitro* studies that mouse and human microglia undergo senescence by continuous telomere decreasing [8].





By comparing the gene set of human aged microglia with adult or pediatric microglia set, there are not many common patterns or similar gene expression levels, suggesting that human aged microglia express a unique set of genes [8].

Published aged and adult human microglia transcriptomic datasets were compared and revealed 1174 genes that are down-regulated in aged microglia, many of them associated with TGF- β signaling pathway. On the other hand, there are 1060 up-regulated genes in aged human microglia which are associated with the Amyloid fiber formation pathway.

Transcriptomic analyses in mice identified a great number of differentially expressed genes (DEGs) in different aged mice brains, with an inflammatory-response enriched profile in old-aged [11].

TRANSCRIPTIONAL PROFILE OF NEURODEGENERATIVE DISEASES-RELATED MICROGLIA

The microglia population modifies its phenotype and function in brain diseases, but the molecular mechanism leading to this change remains unknown [12]. So far, the TREM2-APOE pathway has been identified as a possible regulator of microglial phenotype during neurodegeneration [12]. Activation of TREM2 triggers the APOE signal pathway which leads to the loss of the ability of microglia to regulate brain homeostasis. Hence, it could be a therapeutic target to restore homeostasis [12].

Multiple Sclerosis (MS)

MS is an auto-immune disease that is characterized by inflammation and focal areas of demyelination, ultimately resulting in axonal degradation and neuronal loss, affecting 2.8 million people worldwide [13, 14].

Generally, microglia are more numerous in human white matter (WM) than in grey matter (GM) [15]. In Normal Appearing White Matter (NAWM) (before the evolution of lesion), which is considered an early stage of MS, there is a clear upregulation of microglia-related DEGs, such as GRNMB, HLA-DRB5, IGHG1, and CD163 [7]. Regardless of its population, transcriptional analyses have revealed important differences between NAGM and NAWM. Specifically, microglia in NAWM enhance the expression of genes associated with glycolysis and metal ion homeostasis (CCR2, LPAR6, ABCB6, SLC25A37, and SDC1), whereas in NAGM microglia cells there is an increased expression of genes related to lysosomal pathway, lipid catabolism and foam cell differentiation (LPL, SCARB2, ASAH1, CTSD, and ABHD2) [15].

Microglia in white matter lesions (considered the late stage of disease) seem to express myelinogenic,

developmental, and disease-related genes (GPNMB, FTL, SPP1, ASAH1), exhibiting an activated/phagocytic phenotype [13].

Besides that, there were studies that showed an upregulation of immunoglobulin Fc-gamma receptors, including FCGR2A in a subset of microglia in MS, which probably is associated with breaking immune tolerance in the presence of IgG [16]. Moreover, this cell population showed high expression of the inflammatory cytokine IL1B, which is consistent with the main characteristics of MS [13].

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

ALS is a neurological disease that primarily affects motor neurons in the brainstem, cortex, and spinal cord [17].

In an ALS mouse model, at the early stage of disease, the expression level of homeostatic genes (CX3CR1, TMEM119, P2RY12, and P2RY13) were unaffected, whereas an increased expression of several DAM genes (LILRB4, CST7, LPL, LGALS3, CD63, AXL, and CLEC7A) were observed in the cortex. Although no differentially expressed DAM genes in the spinal cord have been found in the early stages of the disease, several DEGs were identified at the later stage [18].

Additionally, another regulator that determines the phenotype displayed by microglia in ALS was miR-155, which was the most highly upregulated pro-inflammatory microRNA that was found in spinal cord microglia of mouse models and in post-mortem samples of ALS patients [19].

Alzheimer's disease (AD)

AD is the most common neurodegenerative disease which is related to cognitive decline, memory deficits, and loss of executive function while accounting for 50% to 75% of dementia cases [20]. Studies on mouse models showed a dual role for microglia in AD; their pro-inflammatory functions cause neurotoxicity and amyloid β ($A\beta$) accumulation [10].

In the early stage of AD, microglia are activated with the main goal of clearance of $A\beta$ plaques. But as the AD progresses, the aberrantly activated microglia enhance $A\beta$ accumulation and neuroinflammation due to increased expression of proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 β , and TNF- α [21].

Interestingly, transcriptomic analyses revealed upregulation of pro-inflammatory DAM genes preceded the clinical diagnosis of AD. Nevertheless, the anti-inflammatory DAM genes were highly expressed modestly only in cases with symptomatic AD [10].

DISCUSSION

The pathogenic mechanisms of NDs are com-



plicated and poorly understood and so treatment approaches are really challenging. We observe that CNS neuroinflammation can be the most prominent hallmark of NDs, including MS, AD, and ALS [21].

Considering the dynamic contribution to maintaining a healthy CNS, microglia are expected to have a huge impact on the progression of neurodegeneration [24]. Most of the evidence considers microglia to have a detrimental and a protective role as well in the occurrence and progression of NDs [21]. Understanding the transcriptional alterations of microglia during disease progression can serve as an important guide for the development of novel therapeutic approaches.

ABBREVIATION

A β :	Amyloid- β
AD:	Alzheimer's Disease
ALS:	Amyotrophic Lateral Sclerosis
CNS:	Central Nervous System
DAM:	Disease-associated Microglia
DEGs:	Differential Expressed Genes
MS:	Multiple Sclerosis
NAWM:	Normal-Appearing White Matter
NAGM:	Normal-Appearing Grey Matter
NDs:	Neurodegenerative diseases

BIBLIOGRAPHY

- [1] Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019;179(2):292-311. doi:10.1016/j.cell.2019.08.053.
- [2] Zeltser LM. Axon Guidance Molecules Implicated in Early-Onset Obesity. *Trends in Neurosciences*. 2019;42(7):439-440. doi:10.1016/j.tins.2019.03.005.
- [3] Brites D. Regulatory function of microRNAs in microglia. *GLIA*. 2020;68(8):1631-1642. doi:10.1002/glia.23846.
- [4] Eggen BJL, Boddeke EWGM, Kooistra SM. Regulation of Microglia Identity from an Epigenetic and Transcriptomic Point of View. *Neuroscience*. 2019;405:3-13. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.12.010.
- [5] Li Q, Wen S, Ye W, Zhao S, Liu X. The potential roles of m6A modification in regulating the inflammatory response in microglia. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1). doi:10.1186/s12974-021-02205-z.
- [6] Yeh H, Ikezu T. Transcriptional and Epigenetic Regulation of Microglia in Health and Disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25(2):96-111. doi:10.1016/j.molmed.2018.11.004.
- [7] Elkjaer ML, Frisch T, Reynolds R, et al. Molecular signature of different lesion types in the brain white matter of patients with progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathologica Communications*. 2019;7(1). doi:10.1186/s40478-019-0855-7.
- [8] Olah M, Patrick E, Villani AC, et al. A transcriptomic atlas of aged human microglia. *Nature Communications*. 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-02926-5.
- [9] Acharjee S, Gordon PMK, Lee BH, et al. Characterization of microglial transcriptomes in the brain and spinal cord of mice in early and late experimental autoimmune encephalomyelitis using a RiboTag strategy. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-93590-1.
- [10] Rangaraju S, Dammer EB, Raza SA, et al. Identification and therapeutic modulation of a pro-inflammatory subset of disease-associated-microglia in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13024-018-0254-8.
- [11] Pan J, Ma N, Yu B, Zhang W, Wan J. Transcriptomic profiling of microglia and astrocytes throughout ageing. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1). doi:10.1186/s12974-020-01774-9.
- [12] Krasemann S, Madore C, Cialic R, et al. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity*. 2017;47(3):566-581.e9. doi:10.1016/j.immuni.2017.08.008.
- [13] Miedema A, Gerrits E, Brouwer N, et al. Brain macrophages acquire distinct transcriptomes in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Acta Neuropathologica Communications*. 2022;10(1). doi:10.1186/s40478-021-01306-3.
- [14] Chen C, Zhou Y, Wang J, Yan Y, Peng L, Qiu W. Dysregulated microRNA involvement in multiple sclerosis by induction of T helper 17 cell differentiation. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(JUN). doi:10.3389/fimmu.2018.01256.
- [15] Miedema A, Wijering MHC, Eggen BJL, Kooistra SM. High-Resolution Transcriptomic and Proteomic Profiling of Heterogeneity of Brain-Derived Microglia in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020;13. doi:10.3389/fnmol.2020.583811
- [16] Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte -microglia- astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021;597(7878):709-714. doi:10.1038/s41586-021-03892-7.
- [17] Rossi S, Cozzolino M. Dysfunction of RNA/RNA-binding proteins in ALS astrocytes and microglia. *Cells*. 2021;10(11). doi:10.3390/cells10113005.
- [18] Hunter M, Spiller KJ, Dominique MA, et al.





- Microglial transcriptome analysis in the rNLS8 mouse model of TDP-43 proteinopathy reveals discrete expression profiles associated with neurodegenerative progression and recovery. *Acta Neuropathologica Communications*. 2021;9(1). doi:10.1186/s40478-021-01239-x.
- [19] Cipollina G, Serej AD, Nolfi G di, et al. Heterogeneity of neuroinflammatory responses in amyotrophic lateral sclerosis: A challenge or an opportunity? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):1-21. doi:10.3390/ijms21217923.
- [20] Chew G, Petretto E. Transcriptional networks of microglia in alzheimer's disease and insights into pathogenesis. *Genes (Basel)*. 2019;10(10). doi:10.3390/genes10100798.
- [21] Wang L, Yu CC, Liu XY, Deng XN, Tian Q, Du YJ. Epigenetic Modulation of Microglia Function and Phenotypes in Neurodegenerative Diseases. *Neural Plasticity*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/9912686.





ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΟΓΕΝΕΣΗ: ΜΙΑ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Κωνσταντίνος Μπαρμπαγιάννος^{*1}, Δημήτριος Δελιγκάς^{*1}, Νικόλαος Λαζαρίδης¹, Σουλτάνα Μεδίτσκου¹,
Πασχάλης Θεοτόκης^{1,2}, Δημήτριος Παρίσις²

¹ Τμήμα Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

² Β' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

* Ισάξια συμβολή

Περίληψη

Η επιληψία αποτελεί εγκεφαλική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις λόγω ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων. Τα αίτια των επιληπτικών κρίσεων περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, αγγειακές, ανοσολογικές, τραυματικές και μεταβολικές διαταραχές. Η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται την ανοσολογική πλευρά της επιληψίας και, συγκεκριμένα, τους μηχανισμούς με τους οποίους τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας σε συνδυασμό με κύτταρα και φλεγμονώδεις μεσολαβητές της έμφυτης ανοσίας οδηγούν σε επιληπτογένεση.

Λέξεις κλειδιά: επιληπτογένεση, επίκτητη ανοσία, έμφυτη ανοσία, μικρογλοία

IMMUNE SYSTEM AND EPILEPTOGENESIS: A NARRATIVE REVIEW

Konstantinos Barmpagiannos^{*1}, Dimitrios Deligkas^{*1}, Nikolaos Lazaridis¹, Sultana Meditskou¹, Paschalis Theotokis^{1,2}, Dimitrios Parisis²

¹ Department of Histology-Embryology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

² 2nd Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

* Equal contribution

Abstract

Epilepsy is a brain disorder characterized by recurrent seizures due to abnormal electrical activity of neurons. The causes of seizures mainly include: vascular, immune, traumatic and metabolic disorders. The present review touches on the immunological side of epilepsy, in particular the mechanisms by which the cells of acquired immunity in combination with cells and inflammatory mediators of innate immunity lead to epileptogenesis.

Key words: epileptogenesis, adaptive immunity, innate immunity, microglia

Επιληπτογένεση και επίκτητη ανοσία

Το επίκτητο ανοσιακό σύστημα είναι, ως γνωστόν, υπεύθυνο για τις ειδικές απαντήσεις έναντι παθογόνων μικροοργανισμών στον οργανισμό. Απορρύθμιση του συστήματος και επίθεση σε αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού οδηγεί σε αυτοάνοσες διαταραχές. Πρό-

σφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι διαταραχές της επίκτητης ανοσίας που προκαλούν επιληπτογένεση σχετίζονται με αυτοάνοσες εκδηλώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) [1]. Η διήθηση των λεμφικών κυττάρων και των αντισωμάτων στο ΚΝΣ (μέσω του διαταραγμένου αιματοεγκεφαλικού φραγμού) και οι





ειδικές ανοσιακές απαντήσεις τους έναντι νευρικών κυττάρων προάγουν φλεγμονώδεις διεργασίες και οδηγούν σε ανάπτυξη εγκεφαλίτιδων, συνθήκες που θεωρούνται δυνητικά επιληπτογόνες [2].

A) Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα και επιληψία

Η επίθεση του ανοσιακού μηχανισμού στο ΚΝΣ προκαλεί αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες, οι οποίες προκαλούν επιληπτικές κρίσεις αλλά ενοχοποιούνται και για το επιληπτογενετικό τους δυναμικό [3, 4]. Πολλά αυτοαντιγόνα στο ΚΝΣ που προσβάλλονται από το επίκτητο ανοσιακό σύστημα έχουν συσχετιστεί με τύπους αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας κυρίως βάσει της ανίχνευσης των αντίστοιχων αντισωμάτων [5]. Συχνά, νευρικά και νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν κοινά αντιγόνα με αποτέλεσμα η ανοσιακή απάντηση κατά των κυττάρων του όγκου να στρέφεται και κατά των νευρώνων [3, 6]. Βέβαια εκτός της παρανεοπλασματικής αιτιολογίας, ο μοριακός μιμητισμός μεταξύ ενός παθογόνου παράγοντα και ενός αυτοαντιγόνου, η απελευθέρωση ενός μορίου από ένα κύτταρο που έχει υποστεί βλάβη αλλά και η ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων έναντι αυτοαντιγόνων στο ΚΝΣ είναι μηχανισμοί οι οποίοι στο έδαφος μιας λοίμωξης, όπως από τον ιό HSV (herpes simplex virus), μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες και να εγκαταστήσουν τελικά επιληψία σχετιζόμενη με την αυτοανοσία [7-10].

B) Ο ρόλος του επίκτητου ανοσιακού στην ανοσοεπαγόμενη επιληψία

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους το επίκτητο ανοσιακό συμβάλει στην πρόκληση επιληπτικών κρίσεων και στην επιληπτογένεση ποικίλουν. Αν το αυτοαντιγόνο που στοχεύεται βρίσκεται στην πλάσματική μεμβράνη νευρικών κυττάρων και τουλάχιστον ένα τμήμα του προβάλλει εξωκυττάρια τότε η ανοσιακή απάντηση είναι επί το πλείστον μεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα, τα οποία μπορεί να δρουν αγωνιστικά ή ανταγωνιστικά προς το αντιγόνο, να ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, να επάγουν την εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα ή να προκαλούν ακόμα και εσωτερίκευση του αντιγόνου. Αντίθετα, για τα ενδοκυττάρια αντιγόνα νευρώνων η ανοσιακή απάντηση είναι κυρίως μεσολαβούμενη από T κύτταρα, με τα αντισώματα να έχουν κυρίως ρόλο δείκτη της υποκείμενης αυτοανοσίας [3], αν και τελευταία δεδομένα υποστηρίζουν και άμεσο παθογενετικό ρόλο των αντισωμάτων έναντι κάποιων ενδοκυττάρων αυτοαντιγόνων [6]. Ειδικότερα, η νευρωνική βλάβη προκαλείται κατά κύριο λόγο από κυτταροτοξικά CD8+ T κύτταρα που αντιδρούν με πεπτίδια από αυτοαντιγόνα που παρουσιάζονται μέσω MHC I (Major histocompatibility complex I) στην επιφάνεια των κυττάρων [3]. Τέλος, αξίζει να αναφερ-

θεί ότι η σχετιζόμενη με την αυτοανοσία επιληψία, η οποία οφείλεται σε εμμένουσα φλεγμονή ή/και μόνιμη βλάβη κυττάρων στο ΚΝΣ, δεν ταυτίζεται με τις επιληπτικές κρίσεις όπως αυτές συμβαίνουν στην οξεία φάση μιας αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας και είναι πιο πιθανό να συμβεί όταν το επίκτητο ανοσιακό στοχεύει ενδοκυττάρια αντιγόνα παρά αντιγόνα της κυτταρικής επιφάνειας [1, 4, 8, 9, 11].

Έχοντας θέσει το γενικό πλαίσιο αξίζει να αναφερθούν και κάποιες χαρακτηριστικές νοσολογικές καταστάσεις που αφορούν στο ΚΝΣ, στις οποίες καταδεικνύεται ο ρόλος της επίκτητης ανοσίας στην επιληπτογένεση.

Αντι-Hu εγκεφαλίτιδα: Από τα ενδοκυττάρια αντιγόνα, η προσβολή των οποίων έχει συσχετιστεί με επιληψία, χαρακτηριστικό είναι το Hu (Human antigen) που ανήκει στην οικογένεια των RBP (RNA binding proteins) και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των νευρώνων του κεντρικού αλλά και του περιφερικού νευρικού συστήματος [3, 12]. Στους ασθενείς με αυτοάνοση μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με αυτοάνοση επίθεση κατά του Hu ανιχνεύονται τα αντίστοιχα αντισώματα ANNA-1 (antineuronal nuclear antibody-type 1) (anti-Hu), τα οποία συσχετίζονται συχνά με την ύπαρξη μικροκυτταρικού καρκινώματος. Η κυτταροτοξική απάντηση από τα CD8+ T κύτταρα θεωρείται ότι έχει κεντρικό ρόλο, όπως άλλωστε είναι και αναμενόμενο από την εντόπιση του αντιγόνου, στην παθογένεση της επιληψίας [3, 9].

Αντι-GAD65 εγκεφαλίτιδα: Ειδική αναφορά αξίζει να γίνει και στο ενδοκυττάριο αντιγόνο GAD65 (The 65-kD isoform of Glutamic Acid Decarboxylase), ένα ένζυμο που καταλύει την μετατροπή του L-γλουταμικού σε GABA (gamma-Aminobutyric acid), στερώντας από τους νευρώνες τον προαναφερθέντα ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή [3]. Σε ασθενείς με εγκεφαλίτιδα GAD65, τα αντίστοιχα κυκλοφορούντα αντισώματα δεν σημαίνουν συνήθως την ύπαρξη κάποιας υποκείμενης νεοπλασίας, ενώ στους ίδιους ασθενείς ο κίνδυνος επιληψίας είναι υψηλός και θεωρείται ότι η επίκτητη ανοσιακή απάντηση μεσολαβείται κυρίως από CD8+ T λεμφοκύτταρα [3, 4].

Αντι-NMDA-R εγκεφαλίτιδα: Στην εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με τον NMDA-R (N-methyl-D-aspartate-receptor), έναν υποδοχέα γλουταμικού κυτταρικής επιφάνειας και διαμεμβρανικό κανάλι ιόντων που εντοπίζεται σε υψηλή πυκνότητα στον ιππόκαμπο [12], IgG αντισώματα προσδένονται στην N τελική περιοχή της υπομονάδας GluN1 του NMDA-R και προκαλούν εσωτερίκευση του υποδοχέα και νευρωνική δυσλειτουργία [4]. Σε ασθενείς με τεράτωμα των ωοθηκών ή με ιστορικό εγκεφαλίτιδας από HSV είναι πολύ πιθανόν να ανιχνευτούν αντισώματα έναντι του NMDA-R [7]. Παρόλο που επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν συχνά σε ασθενείς με NMDA-R εγκεφαλίτιδα, ο κίνδυνος επιληπτογένεσης μετά την εγκεφαλίτιδα είναι χαμηλός, όπως αναμένεται και από την φυσιολογική εντόπιση



του υποδοχέα, και αφορά κυρίως μικρά παιδιά και νήπια [4].

Αντι-LG11 εγκεφαλίτιδα: Η εγκεφαλίτιδα του μεταχιακού συστήματος που προκαλείται από αντισώματα κατά του LG11 (leucine-rich glioma-inactivated 1), πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τους νευρώνες (στις συνάψεις), είναι από τις συχνότερες μορφές αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας. Συγκεκριμένα, τα αυτοαντισώματα έναντι του LG11 παρεμποδίζουν την αλληλεπίδρασή του με τα μόρια ADAM23 (ADAM metalloproteinase domain 23) που σχετίζονται με τα συμπλέγματα των τασεοεξαρτώμενων διαύλων καλίου VGKCs προσυναπτικά και με τα μόρια ADAM22 (ADAM metalloproteinase domain 22) που σχετίζονται με τους υποδοχείς AMPA-R (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) μετασυναπτικά. Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η συναπτική διαβίβαση, δίνοντας πιθανώς γένεση σε επιληπτικές διαταραχές [4].

Εγκεφαλίτιδα Rasmussen: Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι η πρώτη φορά που μια αυτοάνοση διαταραχή συνδέθηκε με την επιληψία ήταν στην Εγκεφαλίτιδα Rasmussen (RE), χαρακτηριστικό της οποίας είναι ότι παρατηρείται φλεγμονή μόνο στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο. Σύμφωνα με νέα δεδομένα τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα πιστεύεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου αν και δεν έχει συσχετιστεί ισχυρά κάποιο αντίσωμα με αυτή. Ωστόσο, αντισώματα έναντι του GluR-3 (glutamate receptor 3) έχουν βρεθεί στον ορό κάποιων ασθενών με RE και πιστεύεται ότι προκαλούν ήτση στους νευρώνες είτε άμεσα, είτε έμμεσα ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα δίνοντας γένεση σε επιληπτικές κρίσεις. Ακόμα, παρόλο που θεωρείται ότι η φλεγμονή είναι αυτή που μπορεί να συμβάλει στην πρόκληση επιληπτικών διαταραχών παρά το αντίστροφο, απεικονιστικές μελέτες με MRI (Magnetic resonance imaging) έχουν δείξει ότι οι φλεγμαίνουσες περιοχές μπορεί να μην ταυτίζονται πάντα με αυτές που ευθύνονται για τις επιληπτικές διαταραχές [5, 13]. Επισημαίνεται ότι ακόμα και αν η κατάσταση των ασθενών σταθεροποιηθεί και οι κρίσεις μειωθούν, η επιληψία συνήθως παραμένει [8].

NORSE: Το σύνδρομο NORSE (new-onset refractory status epilepticus) αποτελεί πιθανή διάγνωση για έναν, μέχρι και προηγουμένως υγιή, άνθρωπο που εμφανίζει de novo επιληπτικές κρίσεις και status epilepticus που χαρακτηρίζονται από ανθεκτικότητα στην θεραπεία. Το σύνδρομο αυτό, σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, σχετίστηκε με το ανοσιακό σύστημα και ιδίως με εγκεφαλίτιδες που μεσολαμβάνονται από αντισώματα [14].

Αυτοάνοσες συστηματικές διαταραχές: Τέλος, πολλές συστηματικές αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να έχουν κλινικές εκδηλώσεις και στο ΚΝΣ προκαλώντας επιληπτικές διαταραχές. Έτσι για παράδειγμα ασθενείς με νόσο του Crohn, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, νόσο του Behçet, κοιλιοκάκη ή σύνδρομο Sjögren

έχουν αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση επιληπτικών διαταραχών με σημαντικό ρόλο να έχουν και το επίκτητο αλλά και το έμφυτο ανοσιακό σύστημα [15].

Τελευταία, πολλές επιληψίες άγνωστης αιτιολογίας συσχετίζονται με αντισώματα που ως στόχο έχουν αντιγόνα νευρικών κυττάρων και έτσι ενισχύεται η άποψη ότι οι επιληψίες που σχετίζονται με την αυτοάνοση αποτελούν μια διακριτή κλινική οντότητα [1]. Ωστόσο, υπολείπονται ακόμα αρκετές μελέτες για να εξακριβωθεί ο ρόλος της επίκτητης ανοσίας στην επιληπτογένεση.

Επιληπτογένεση και έμφυτη ανοσία

Ο όρος νευροφλεγμονή αναφέρεται στην ενεργοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών του νευρικού ιστού ως απόκριση σε βλαπτικό ερέθισμα και χαρακτηρίζεται από αλληλαγές σε επίπεδο μορίων και κυττάρων του εγκεφάλου. Η σχέση της νευροφλεγμονής με την ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων (επιληπτογένεση) είναι πολύπλοκη [16]. Παρόλο που οι εγκεφαλίτιδες είναι αυτές που σχετίζονται συχνά με μηχανισμούς της προσαρμοστικής ανοσίας, στην πραγματικότητα η έμφυτη ανοσία συμμετέχει πιο άμεσα στην επιληπτογένεση [1]. Οι κυτοκίνες και τα ενεργοποιημένα κύτταρα του έμφυτου ανοσιακού, δρώντας μέσω σηματοδοτικών οδών, αυξάνουν την διεγερσιμότητα νευρωνικών δικτύων και εν τέλει οδηγούν στην ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων [15, 17]. Οι γενικοί μηχανισμοί με τους οποίους δρουν οι παραπάνω αιτιολογικοί παράγοντες συνοψίζονται στην αύξηση της διεγερσιμότητας και στη μείωση της ανασταλτικής νευροδιαβίβασης [16]. Τέλος, σημαντική προς αυτή την κατεύθυνση κρίνεται η διαταραχή της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η οποία επιτρέπει την στρατολόγηση περιφερικών φλεγμονωδών κυττάρων και άλλων μορίων στο ΚΝΣ [2, 15, 17].

Α) Ο ρόλος των μικρογλοιακών κυττάρων στην επιληπτογένεση

Τα μικρογλοιακά κύτταρα αποτελούν τους φρουρούς του ΚΝΣ και αντίστοιχα με τα μακροφάγα των ιστών, εμφανίζουν 2 ενεργές μορφές: την M1 (προφλεγμονώδης για απόκριση σε βλαπτικό ερέθισμα) με παραγωγή ιντερλευκίνης (IL) 1, TNFα (Tumor Necrosis Factor α) και την M2 (αντιφλεγμονώδης για διατήρηση και προαγωγή της λειτουργίας συνάψεων και της νευροπλαστικότητας) με παραγωγή IL10 και IL14 [15, 17, 18]. Από μελέτες στην περιοχή του ιππόκαμπου μετά από επαγόμενη από καϊνικό και πιλοκαρπίνη επιληψία φάνηκε πως η συμβολή των μικρογλοιακών κυττάρων στην επιληπτογένεση εξαρτάται από την ένταση και τη διάρκεια του ερεθίσματος και την αναλογία των μορφών M1/M2 με κυρίαρχη την M1 στο καϊνικό κατά την οξεία φάση του ερεθίσματος [18, 19]. Από την άλλη, στην χρόνια φάση (διέγερση με πιλοκαρπίνη) φάνηκε αύξηση τόσο των M1 όσο και των M2 αναδεικνύοντας το σύνθετο ρόλο των μικρογλοιακών κυττάρων





στην επιληπτογένεση [19]. Συνολικά τα μικρογλοιακά κύτταρα εμφανίζουν προεπιληπτική δράση μέσω της M1 μορφής παράγοντας IL-1,6, TNF α , ROS (Reactive Oxygen Species) και ενεργοποιώντας την COX2 (Cyclooxygenase 2), ενώ αντιεπιληπτική/νευροπροστατευτική δράση παρουσιάζει τόσο η M2 μορφή όσο και τα μη ενεργοποιημένα μικρογλοιακά [15, 19, 20]. Επίσης σημαντικός φαίνεται ο ρόλος του ATP (Adenosine 5' - triphosphate) το οποίο δρώντας ως μοριακό πρότυπο σχετιζόμενο με βλάβη (DAMP) συνδέεται σε υποδοχείς P2Y₁₂ (υποδοχέας adenosine diphosphate – ADP) στα μικρογλοιακά και τα ενεργοποιεί αυξάνοντας την κινητικότητα και τις αποφυάδες τους [21]. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη αλληλεπίδραση με τους γειτονικούς νευρώνες με αποτέλεσμα εκδήλωση αντιεπιληπτικής δράσης, όπως αναδείχθηκε από πειράματα σε μοντέλα knock-out γονιδίων υποδοχέων P2Y₁₂ [22]. Τέλος, τα μικρογλοιακά κύτταρα προάγουν την επιληπτογένεση άμεσα μέσω φαγοκυτταρικής δράσης στις συνάψεις. Πιο συγκεκριμένα, η περικοπή (pruning) των ανασταλτικών συνάψεων [23], με εμπλοκή των μορίων C1b και C3 του συμπληρώματος, οδηγούν σε υπερδιεγερσιμότητα νευρωνικών κυκλωμάτων και έτσι θέτουν τις βάσεις για επιληπτογένεση [24, 25].

B) Άλλα κύτταρα και κυτοκίνες

Οι κυριότερες κυτοκίνες που συμβάλλουν στην επαγωγή ή/και την ενίσχυση των επιληπτικών κρίσεων στο πλαίσιο της νευροφλεγμονής είναι οι ιντερλευκίνες (IL) IL1 β , IL6, ο TNF α , οι χημειοκίνες CCL2 (προσδέτης 2 οικογένειας CC) και μέλη της οικογένειας CXCLs [15, 17].

a) Ιντερλευκίνη 1 & ιντερλευκίνη 6

Η IL-1 αφού παραχθεί από ποικιλία κυττάρων (μικρογλοιακά, αστροκύτταρα, νευρώνες, περιφερικά WBCs κ.ά.) συνδέεται στον υποδοχέα της (IL1R) σε αντίστοιχα κύτταρα και εκκινεί ενδοκυτταρικές σηματοδοτικές οδούς με σημαντικότερες τις οδούς NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) και MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) [15]. Καθοδικά στις οδούς πραγματοποιούνται φωσφορυλίωσεις, ενεργοποιούνται μεταγραφικοί παράγοντες και επάγεται πρωτεϊνοσύνθεση. Τα τελικά αποτελέσματα αυτών των οδών εντοπίζονται στην αύξηση της απελευθέρωσης και τη μείωση της επαναπρόσληψης του γλουταμικού από τα αστροκύτταρα, την αύξηση της αγωγιμότητας του υποδοχέα NMDA (με φωσφορυλίωση από κινάσες Src) και του υποδοχέα AMPA καθώς και τη μείωση της έκκρισης και της δράσης του GABA (φωσφορυλίωση GABA_A) [15, 17]. Κατ' επέκταση αυξάνεται η διεγερσιμότητα και μειώνεται η αναστολή οπότε διευκολύνεται η πρόκληση κρίσεων. Επιπλέον, η σηματοδότηση της IL-1 οδηγεί στην έκκριση περισσότερων κυτοκινών (IL-6, TNF- α), την ενεργοποίηση της κυκλιοξυγονάσης 2 (COX-2) καθώς και την διέγερση της MMP-9 (Matrix

Metalloproteinase 9), η οποία επηρεάζει τη συνοχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τροποποιεί δομικά τις συνάψεις [2, 26, 27]. Τέλος η ιντερλευκίνη 6 μέσω της οδού PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) – Akt (ή Protein Kinase B) ενεργοποιεί αντίστοιχες οδούς με την IL-1 οδηγώντας σε ενδοκυττάρωση των υποδοχέων GABA και παραγωγή άλλων κυτοκινών [15].

b) TNF- α

Ο TNF- α , αφενός μεν, εμφανίζει βασική φυσιολογική λειτουργία εκκρινόμενος από μικρογλοιακά κύτταρα και αστροκύτταρα, αφετέρου δε, σχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων στο πλαίσιο νευροφλεγμονής, τόσο θετικά όσο και αρνητικά. Καταρχάς ο TNF- α εκκρίνεται από τα νευρογλοιακά κύτταρα μετά από ανίχνευση χαμηλών επιπέδων γλουταμικού στη σύναψη, οπότε και διεγείρει την σηματοδότηση του γλουταμικού (αύξηση έκκρισης γλουταμικού και αύξηση των υποδοχέων AMPA στις μεμβράνες της σύναψης), ώστε να διατηρηθεί η φυσιολογική συναπτική λειτουργία [28]. Οι παραπάνω μηχανισμοί σε συνδυασμό με την προαγωγή της ενδοκυττάρωσης των GABA υποδοχέων και τη μείωση της επαναπρόσληψης του γλουταμικού (μηχανισμοί που συνολικά επιτελούνται μέσω των υποδοχέων TNF τύπου 1 όπως το p55TNFR) [15] συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Από την άλλη ο TNF- α , ιδιαίτερα σε μικρότερες συγκεντρώσεις, φαίνεται πως εμφανίζει αντιεπιληπτικές δράσεις μέσω του υποδοχέα τύπου 2 όπως ο p75TNFR [15].

c) Χημειοκίνες (CCL2 και οικογένεια CXCLs)

Ο ρόλος των χημειοκινών στην ανάπτυξη κρίσεων είναι έμμεσος με επίδραση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και άμεσος με επίδραση απευθείας στις συνάψεις και τη διεγερσιμότητα νευρώνων. Οι χημειοκίνες, ασκώντας τον φυσιολογικό χημειοτακτικό ρόλο τους, κατευθύνουν περιφερικά λευκοκύτταρα στα αγγεία του εγκεφάλου και επηρεάζουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ώστε να επιτρέπουν την εξαγωγή τόσο λευκοκυττάρων όσο και φλεγμονωδών μορίων του πλάσματος, τα οποία προάγουν την νευροφλεγμονή και την εμφάνιση κρίσεων [15, 29]. Έπειτα, στο νευρικό ιστό έχει βρεθεί ότι η CCL2 (γνωστή και ως Monocyte Chemoattractant Protein-1 ή MCP-1) μειώνει την λειτουργικότητα οδών GABA και αυξάνει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1, ενώ οι CXCLs μειώνουν τον αριθμό των υποδοχέων GABA και αυξάνουν τη δράση των υποδοχέων NMDA στην περιοχή της οδοντωτής έλικας σε μύες [30].

Σύνοψη

Όπως διαφαίνεται από τα παραπάνω, είναι εμφανής η συμμετοχή τόσο της επίκτητης όσο και της έμφυτης



ανοσίας στην επιληπτογένεση. Πολλές αυτοάνοσες κεντρικές αλλά και συστηματικές παθολογίες, με στόχο των τελευταίων να αποτελέσει και το ΚΝΣ, έχουν ενοχοποιηθεί για την κλινική έναρξη και εμφάνιση επιληψίας. Ένα πλήθος σηματοδοτικών μορίων και εμπλεκόμενων κυττάρων διαφαίνεται να μεσολαβούν προς αυτή την κατεύθυνση με μηχανισμούς που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Οι συγκεκριμένοι παθογενετικοί παράγοντες αποτελούν μοριακούς στόχους και αντικείμενο πειραματικής έρευνας προς την αντιμετώπιση της.

Βιβλιογραφία

- [1] Aguilar-Castillo, M.J., et al., *Immune Mechanism of Epileptogenesis and Related Therapeutic Strategies*. Biomedicines, 2022. **10**(3).
- [2] Loscher, W. and A. Friedman, *Structural, Molecular, and Functional Alterations of the Blood-Brain Barrier during Epileptogenesis and Epilepsy: A Cause, Consequence, or Both?* Int J Mol Sci, 2020. **21**(2).
- [3] Toledano, M. and S.J. Pittock, *Autoimmune Epilepsy*. Semin Neurol, 2015. **35**(3): p. 245-58.
- [4] Geis, C., et al., *Autoimmune seizures and epilepsy*. J Clin Invest, 2019. **129**(3): p. 926-940.
- [5] Bauer, J., A. Vezzani, and C.G. Bien, *Epileptic encephalitis: the role of the innate and adaptive immune system*. Brain Pathol, 2012. **22**(3): p. 412-21.
- [6] Saether, S.G., M. Schou, and D. Kondziella, *What is the significance of onconeural antibodies for psychiatric symptomatology? A systematic review*. BMC Psychiatry, 2017. **17**(1): p. 161.
- [7] Jang, Y., et al., *Clinical Approach to Autoimmune Epilepsy*. J Clin Neurol, 2020. **16**(4): p. 519-529.
- [8] Tan, T.H., et al., *Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease*. Epilepsia, 2021. **62**(2): p. 303-324.
- [9] Steriade, C., et al., *Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions*. Epilepsia, 2020. **61**(7): p. 1341-1351.
- [10] Alexopoulos, H. and M.C. Dalakas, *The immunobiology of autoimmune encephalitides*. J Autoimmun, 2019. **104**: p. 102339.
- [11] Cabezudo-Garcia, P., et al., *Prevalence of Neural Autoantibodies in Epilepsy of Unknown Etiology: Systematic Review and Meta-Analysis*. Brain Sci, 2021. **11**(3).
- [12] Guerin, J., et al., *Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET*. Br J Radiol, 2019. **92**(1093): p. 20170869.
- [13] Vezzani, A., B. Lang, and E. Aronica, *Immunity and Inflammation in Epilepsy*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015. **6**(2): p. a022699.
- [14] Husari, K.S. and D. Dubey, *Autoimmune Epilepsy*. Neurotherapeutics, 2019. **16**(3): p. 685-702.
- [15] Rana, A. and A.E. Musto, *The role of inflammation in the development of epilepsy*. J Neuroinflammation, 2018. **15**(1): p. 144.
- [16] J. Larry Jameson, A.S.F., Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. Vol. 418. 2018: Mc Graw Hill. 4058.
- [17] Meng, F.Y., L., *The role of inflammation in epileptogenesis*. Acta Epileptologica, 2020. **2**(15).
- [18] Norris, G.T. and J. Kipnis, *Immune cells and CNS physiology: Microglia and beyond*. J Exp Med, 2019. **216**(1): p. 60-70.
- [19] Benson, M.J., S. Manzanero, and K. Borges, *Complex alterations in microglial M1/M2 markers during the development of epilepsy in two mouse models*. Epilepsia, 2015. **56**(6): p. 895-905.
- [20] Vinet, J., et al., *Neuroprotective function for ramified microglia in hippocampal excitotoxicity*. J Neuroinflammation, 2012. **9**: p. 27.
- [21] Hiragi, T., Y. Ikegaya, and R. Koyama, *Microglia after Seizures and in Epilepsy*. Cells, 2018. **7**(4).
- [22] Li, Y., et al., *Reciprocal regulation between resting microglial dynamics and neuronal activity in vivo*. Dev Cell, 2012. **23**(6): p. 1189-202.
- [23] Trapp, B.D., et al., *Evidence for synaptic stripping by cortical microglia*. Glia, 2007. **55**(4): p. 360-8.
- [24] Schafer, D.P., et al., *Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner*. Neuron, 2012. **74**(4): p. 691-705.
- [25] Schartz, N.D., et al., *Status epilepticus triggers long-lasting activation of complement C1q-C3 signaling in the hippocampus that correlates with seizure frequency in experimental epilepsy*. Neurobiol Dis, 2018. **109**(Pt A): p. 163-173.
- [26] Choi, J. and S. Koh, *Role of brain inflammation in epileptogenesis*. Yonsei Med J, 2008. **49**(1): p. 1-18.
- [27] Webster, K.M., et al., *Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury*. J Neuroinflammation, 2017. **14**(1): p. 10.
- [28] Stellwagen, D. and R.C. Malenka, *Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha*. Nature, 2006. **440**(7087): p. 1054-9.
- [29] Bozzi, Y. and M. Caleo, *Epilepsy, Seizures, and Inflammation: Role of the C-C Motif Ligand 2 Chemokine*. DNA Cell Biol, 2016. **35**(6): p. 257-60.
- [30] Zhou, Y., et al., *Chemokine CCL2 modulation of neuronal excitability and synaptic transmission in rat hippocampal slices*. J Neurochem, 2011. **116**(3): p. 406-14.





ΑΝΤΙ-CD20 Β ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ

Παναγιώτης Φ. Κανατάς, Πάνος Σταθόπουλος

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Αν και η ανταπόκριση των ασθενών με βαριά μυασθένεια (myasthenia gravis, MG) με αντισώματα έναντι της MuSK (muscle-specific kinase) στη ριτουξιμάμπη (rituximab) είναι εντυπωσιακή, η θεραπεία δεν θα πρέπει να απορρίπτεται στην πολύ συχνότερη μορφή της μυασθένειας με αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (AChR MG) εξαιτίας μιας πρόσφατα δημοσιευμένης τυχαίοποιημένης δοκιμής, η οποία ήταν αρνητική. Αντίθετα, ο συνδυασμός των τεχνικών περιορισμών της δοκιμής και της πληθώρας δεδομένων από σειρές ασθενών με AChR MG που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με ριτουξιμάμπη (μερικές εκ των οποίων με δείγμα μεγαλύτερο από αυτό της δοκιμής) υποστηρίζει τη συνέχιση της εφαρμογής της ριτουξιμάμπης στην AChR MG. Καθώς θεραπείες όπως η εκουλιζουμάμπη (eculizumab) παραμένουν απαγορευτικά ακριβές και έως ότου η εφγαρτιγκιμόδη (efgartigimod) γίνει ευρέως διαθέσιμη, η ριτουξιμάμπη θα συνεχίσει να προσφέρει σημαντική βοήθεια σε ασθενείς με ανθεκτική στη συνήθη θεραπεία γενικευμένης ανοσοκαταστολής με κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη και μυκοφαινολάτη AChR MG, χάρη στην αποτελεσματικότητά της, το υψηλό προφίλ ασφάλειας, τη στοχευμένη ανοσοκαταστολή που πετυχαίνει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου και το λογικό κόστος. Οφείλουμε πάντως να σημειώσουμε ότι την εποχή της COVID-19 και δεδομένου του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης από SARS-CoV-2 που εγκυμονεί η στόχευση του CD20, χρειάζεται προσοχή και ο εμβολιασμός είναι επιτακτικός.

Λέξεις κλειδιά: βαρεία μυασθένεια, υποδοχέας ακετυλοχολίνης, αυτοαντισώματα, ριτουξιμάμπη

CD20 B CELL DEPLETION IN ACETYLCHOLINE RECEPTOR AUTOANTIBODY MYASTHENIA GRAVIS

Panayiotis F. Kanatas, Panos Stathopoulos

1st Department of Neurology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Although the response of muscle-specific kinase autoantibody myasthenia gravis (MuSK MG) patients to rituximab is impressive, the treatment should not be dismissed in acetylcholine receptor (AChR) autoantibody MG because of a recently published negative randomized controlled trial. The combination of the limitations of the trial and the plethora of data from case series of patients with AChR MG successfully treated with rituximab (some of which with an N larger than the N of the trial) lends support to the continuation of rituximab application in AChR MG, in particular in patients refractory to broad immunosuppression with corticosteroids, azathioprine, and mycophenolate. As treatments such as eculizumab remain prohibitively expensive and until efgartigimod becomes widely available at a reasonable price, rituximab will continue to offer significant help in difficult-to-treat AChR MG patients given its efficacy, reasonable safety profile and the targeted immunosuppression that is relevant to disease mechanisms. In the era of COVID-19 and given the fact that CD20 depletion increases the risk for severe SARS-CoV-2 infection, caution needs to be applied and vaccination is imperative.

Key words: myasthenia gravis, acetylcholine receptor, autoantibodies, rituximab



Εισαγωγή

Η βαριά μυασθένεια (MG) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία και κόπωση και προκαλείται από αυτοαντισώματα που στοχεύουν εξωκυττάρια μόρια της νευρομυϊκής σύναψης, όπως ο υποδοχέας της ακετυλοχολίνης (AChR) και η ειδική για τους μύς κινάση (MuSK) [1]. Προσβάλλει όλες τις ηλικίες, όλες τις εθνότητες και τα δύο φύλα σε αναλογία γυναικών: ανδρών 3:1, ενώ ο επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ 50 και 200 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο πληθυσμού [2, 3]. Παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και μπορεί να κατηγοριοποιηθεί με κριτήρια τα κυκλοφορούντα αυτο-αντισώματα (AChR ή MuSK), την ηλικία έναρξης (πρώιμη ή όψιμη), την έκταση των συμπτωμάτων (οφθαλμική ή γενικευμένη) και τη συνύπαρξη ή μη θυμώματος, το οποίο εντοπίζεται στο 10-15% των περιπτώσεων [4, 5]. Η μυασθένεια με αντι-AChR αυτο-αντισώματα ορού (AChRMG) αποτελεί το 85% των συνολικών περιπτώσεων MG, συνήθως άρχεται ως οφθαλμική, περιοριζόμενη στους οφθαλμοκινητικούς μύς και σχετίζεται με θυμική υπερπλασία [6, 7]. Τουναντίον, η μυασθένεια με αντισώματα κατά της MuSK (MuSKMG) χαρακτηρίζεται από προμηκικά συμπτώματα, όπως δυσφαγία και δυσαρθρία, απουσία θυμικής συμμετοχής και ανθεκτικότητα στη συμπτωματική θεραπεία με πυριδοστυγμίνη, ενώ ανταποκρίνεται άριστα στην αντι-CD20 ανοσοθεραπεία [7-12]. Η διάγνωση της MG βασίζεται στο ιστορικό και την κλινική εξέταση και επιβεβαιώνεται ορολογικά [13]. Επιπλέον, το μυογράφημα είναι χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, ειδικά σε οροαρνητικούς ασθενείς [14, 15]. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιμετώπιση των συμπτωμάτων με αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (στην AChRMG) [16] και ανοσοθεραπεία. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μυασθενικών κρίσεων με προσβολή των αναπνευστικών μυών, ενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (intravenous immunoglobulin-IVIg) και η πλάσμαφαίρεση [17]. Η χρόνια ανοσοθεραπεία διαιρείται σε ευρέως φάσματος ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως τα γλυκοκορτικοειδή [18], η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη [19], η μυκοφеноλίτη, η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους, καθώς και περισσότερο στοχευμένα φάρμακα έναντι των CD20⁺ και CD19⁺ B κυττάρων, της οδού του συμπληρώματος και του νεογονικού Fc υποδοχέα [20, 21]. Τέλος, η χειρουργική εκτομή του θύμου αδένος φαίνεται να έχει μέτρια αποτελεσματικότητα, σύμφωνα με μια σχετική μελέτη φάσης 3, και συνήθως συστήνεται σε νέους ασθενείς με μη θυμωμάτωση AChRMG (στους ασθενείς με θύμωμα η ένδειξη θυμεκτομής είναι απόλυτη) [22].

Παθοφυσιολογία

Η MG αποτελεί πρότυπο αυτοάνοσης πάθησης μεσοπλαβούμενης από παθογόνα αυτοαντισώματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αντισώματα αυτά, αντι-

AChR και αντί-MuSK, παράγονται με διαφορετικούς μηχανισμούς και δεν συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Τα πιο συνήθη αντί-AChR αντισώματα είναι ως επί το πλείστον υποτάξης IgG1 και **1.** απενεργοποιούν τον υποδοχέα, **2.** διασυνδέουν το αντιγόνο (cross-linking), επάγοντας την ενδοκύττωσή του και **3.** κινητοποιούν κυτταροτοξικούς μηχανισμούς, μεσοπλαβούμενος τόσο από το συμπλήρωμα όσο και από φαγοκύτταρα [23-26]. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί στο σχηματισμό του συμπλέγματος επίθεσης στη μεμβράνη που μειώνει την επιφάνεια της μετασυναπτικής μεμβράνης, την πυκνότητα των μορίων AChR και των τασεοεξαρτώμενων διαύλων νατρίου και, ως εκ τούτου, τα δυναμικά της τελικής πλάκας και την αποδοτικότητα της νευρομυϊκής μεταβίβασης [27-29].

Από την άλληλη, η πλειονότητα των ασθενών με AChR-οροαρνητική MG παράγει αντισώματα κατά της MuSK, μια πρωτεΐνη η οποία εντοπίζεται στη μετασυναπτική μεμβράνη της νευρομυϊκής σύναψης, όπως και ο AChR [30, 31]. Συμμετέχει σε μονοπάτι που ενεργοποιείται από την αγρίνη και συμπλεγματοποιεί τους AChRs σε ομάδες (clustering), ενώ συμβάλλει και στη συναπτική διαφοροποίηση· έτσι η χυμική καταστροφή της επηρεάζει άμεσα τη σύναψη και ενοχοποιείται για τη γένεση των μυασθενικών συμπτωμάτων και σημείων [32, 33]. Τα αυτοαντισώματα έναντι της MuSK είναι κυρίως της IgG4 υποτάξης. Τα χαρακτηριστικά των IgG4 περιλαμβάνουν την ανταλλαγή τμημάτων Fab, μετά από την οποία καθίστανται λειτουργικά μονοσθενή και δεν μπορούν να διασυνδέξουν αντιγόνα, όπως και τη μειωμένη ικανότητα να κινητοποιούν το συμπλήρωμα και φαγοκύτταρα. [34, 35]. Παρά ταύτα, μελέτες παθητικής μεταφοράς αυτοαντισωμάτων MuSK καθώς και ενεργητικής ανοσοποίησης πειραματοζώων με MuSK έχουν αποδείξει ότι η παθογονικότητα των τελευταίων είναι εφάμιλλη των αντι-AChR [36, 37].

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ανοσοπαθολογίας της MG είναι η μακροζωία των κυττάρων που παράγουν τα παθογόνα αυτοαντισώματα. Στην AChR MG, κυτταροκαθιέργειες μυελίου των οστών μπορούν να παράγουν αντί-AChR αυτοαντισώματα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις από τα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, του θύμου αδένος και των λεμφαδένων, καταδεικνύοντας έτσι την συμμετοχή πλάσμακυττάρων μακράς διάρκειας ζωής (LLPC) στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων [38]. Επιπλέον, η παρουσία βλαστικών κέντρων στο θύμο αδένος των ασθενών με πρώιμη AChRMG υπογραμμίζει αυτή ακριβώς τη δυνατότητα παραγωγής LLPCs, καθώς αυτά είναι προϊόντα των βλαστικών κέντρων [39]. Αντιθέτως, στη MuSKMG, η δραστηριότητα των τίτλων των αντισωμάτων μετά από εξάλειψη των CD20 B κυττάρων καταδεικνύει την παρουσία βραχύβιων κυττάρων που παράγουν αυτοαντισώματα (πλάσμαβλάστες), καθώς αυτά δεν μπορούν να παραχθούν εκ νέου [40].





Αντί-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα ως θεραπευτική στρατηγική κατά της MG

Δεδομένου του κεντρικού ρόλου των B κυττάρων στη παθογένεση της νόσου, η εξάλειψη των τελευταίων ή η καταστολή της λειτουργίας τους δύναται να αποκαταστήσει την ανοσολογική ισορροπία και να επιτρέψει την κλινική βελτίωση του ασθενούς. Το CD20 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη 33-37 kDa που ρυθμίζει την εισροή ασβεστίου και, ως εκ τούτου, σηματοδοτικά μονοπάτια που διαφοροποιούν τα B κύτταρα σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα. Εκφράζεται σε διάφορα στάδια ωρίμανσης των B-κυττάρων (Εικόνα), ήτοι στα πρόδρομα (pre B κύτταρα) και ώριμα B κύτταρα, αλλά όχι στα αρχέγονα και στα πλάσματοκύτταρα, συνιστώντας έτσι ιδανικό στόχο ανοσοθεραπείας. Τα αντί-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα καταστρέφουν τα CD20 B κύτταρα-στόχους με επαγωγή απόπτωσης, με κυτταροτοξικότητα μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα και κυτταροτοξικότητα μεσολαβούμενη από φαγοκύτταρα. Η ριτουξιμάμπη (rituximab) είναι ένα 1^{ns} γενιάς χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1κ) που κατασκευάστηκε με σύντηξη ενός τμήματος Fab από τρωκτικά με ένα ανθρώπινο Fc τμήμα [41] και εξαλείφει επιτυχώς τα CD20B κύτταρα με κυτταροτοξική δράση μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα και από φαγοκύτταρα [42]. Ο χρόνος ημιζωής της υπολογίζεται περί τις 20 ημέρες, αλλά ποικίλει ανάλογα με το φύλο, το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία [43, 44].

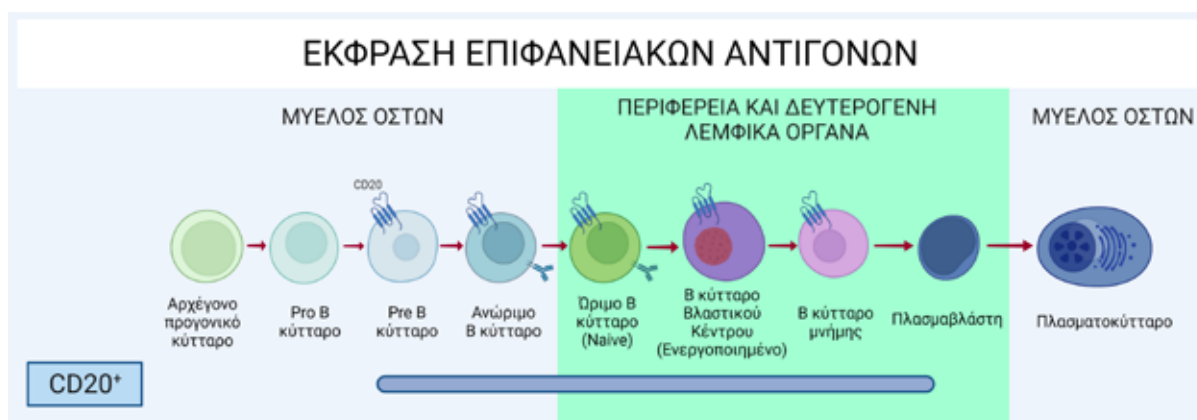
Ριτουξιμάμπη (rituximab) στην AChRMG

Αρκετές αναδρομικές σειρές καθώς και προοπτικές μελέτες με εμφανή την επιγραφή του φαρμάκου (open-label) τεκμηριώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στην AChRMG (Πίνακας). Οι ασθενείς παρουσίασαν κλινική βελτίωση

και είτε σταθεροποίηση είτε αργή και μικρή μείωση των τίτλων των αντί-AChR αντισωμάτων, ενώ όλες οι μελέτες υποστηρίζουν ότι η ριτουξιμάμπη είναι ένα ασφαλές και καλώς-ανεκτό φάρμακο, συμπεράσματα που επιβεβαιώνονται μάλιστα και από τρεις μετα-αναλύσεις των εν λόγω δοκιμών [67-69]. Τα πιο ευρέως καθιερωμένα δοσολογικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν το σχήμα του λεμφώματος (μία δόση 375mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες) [70, 71] και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (2 δόσεις 1000 mg με διαφορά 15 ημερών) [72], εντούτοις τα περισσότερα κέντρα εφάρμοσαν ελαφρώς παραλλαγμένες εκδόσεις των ανωτέρω, πιο επιθετικές (π.χ. 2 κύκλοι 4x375/m² με 6 μήνες διαφορά) ή πιο συντηρητικές (π.χ. 600 mg τους μήνες 0, 6, 12) [73]. Μάλιστα, μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε εφάμιλλη αποτελεσματικότητα των χαμηλών δόσεων με αυτή των υψηλότερων με ταυτόχρονα λιγότερες παρενέργειες [73]. Γενικά, η θεραπεία με ριτουξιμάμπη στη MG επαναλαμβάνεται (μετά την αρχική επαγωγή –induction– που μπορεί να διαρκέσει 6 έως 12 μήνες) μόνο εάν αυτό είναι κλινικά απαραίτητο, σε αντίθεση με την πολλαπλή σκλήρυνση όπου τα CD20 B κύτταρα διατηρούνται σε χαμηλά επίπεδα επ' αόριστον. Παρενέργειες αναφέρονται σε λιγότερο από το 20% των εξεταζόμενων ασθενών και αφορούν κυρίως σε αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και θεραπεύσιμες λοιμώξεις, όπως πνευμονία ή ερπητική αναζωπύρωση, ενώ αιματολογικές αντιδράσεις, όπως κυτταροπενία, ήταν ιδιαίτερα σπάνιες [67-69]. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) παρατηρήθηκε σε μόλις έναν ασθενή [65].

Οι παραπάνω θετικές παρατηρήσεις από τις σειρές ασθενών αμφισβητήθηκαν από τα αποτελέσματα μιας διπλής τυφλής, τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 2 σε 52 ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα AChR μυασθένειας, η οποία απέτυχε ως προς τους πρωτεύοντες θεραπευτικούς στόχους που είχε θέσει [64].

Εικόνα. Έκφραση επιφανειακών αντιγόνων κατά την ωρίμανση των B κυττάρων. Το CD20 δεν εκφράζεται στα πλάσματοκύτταρα, στις περισσότερους πλάσμαβλάστες, στα pro B κύτταρα και στα αρχέγονα προγονικά κύτταρα. Η εικόνα δημιουργήθηκε με το Biorender.com



Πίνακας: Κλινικές μελέτες της θεραπείας με rituximab στη βαριά μυασθένεια με αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
Du et al.	2022	13	Αναδρομική	Θετικό
Brauner et al.	2020	60	Αναδρομική	Θετικό
Sahai et al.	2020	7	Αναδρομική	Θετικό
Litchman et al.	2020	17	Αναδρομική	Αρνητικό
Lu et al.	2020	12	Προοπτική, open label	Θετικό
Roda et al.	2019	10	Αναδρομική	Θετικό
Choi et al.	2019	9	Αναδρομική	Αμφίβολο
Topakian et al.	2019	39	Αναδρομική	Θετικό
Jing et al.	2019	14	Αναδρομική	Θετικό
Singh et al.	2019	6	Αναδρομική	Θετικό
Nowak et al.	2018	52	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη φάσης 2	Αρνητικό
Beecher et al.	2018	10	Προοπτική, open label	Θετικό
Landon-Cardinal et al.	2018	11	Αναδρομική	Αμφίβολο
Robeson et al.	2017	16	Αναδρομική	Θετικό
Afanasiev et al.	2017	21	Αναδρομική	Θετικό
Peres et al.	2017	4	Αναδρομική	Θετικό
Diaz-Manera et al.	2012	11	Αναδρομική	Θετικό
Collongues et al.	2012	8	Αναδρομική	Θετικό
Nowak et al.	2011	6	Αναδρομική	Θετικό
Blum et al.	2011	11	Αναδρομική	Θετικό
Maddison et al.	2010	7	Αναδρομική	Θετικό
Lindberg et al.	2010	5	Αναδρομική	Θετικό
Illa et al.	2008	3	Αναδρομική	Θετικό

Οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν πρεδνιζόνη με ή χωρίς επιπλέον ανοσοκατασταλτικά πριν την ένταξη τους στη μελέτη και τέθηκαν σε αγωγή 2 κύκλων ριτουξιμάμπης με 6 μήνες διαφορά, σύμφωνα με το δοσολογικό πρωτόκολλο του λεμφώματος, με στόχο –κατά την επανεξέτασή τους, 1 χρόνο μετά– τη σημαντική ελάττωση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης και την κλινική σταθεροποίηση ή βελτίωση της νευρολογικής τους κατάστασης, όπως αυτή αξιολογείται σύμφωνα με μια διεθνή κλίμακα της βαριάς μυασθένειας [64]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς υπό ριτουξιμάμπη παρουσίασαν λιγότερες υποτροπές της νόσου τους, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo). Πολλές θεωρίες έχουν διατυπωθεί προσπαθώντας να εξηγήσουν το αρνητικό αποτέλεσμα στους πρωτεύοντες στόχους [74, 75]. Καταρχάς, οι ασθενείς που επιλέχθηκαν έπασχαν από σχετικά ήπια μορφή της νόσου, γεγονός που ενδεχομένως

απέκλεισε την εκδήλωση μεγάλης κλίμακας θετικών επιδράσεων της στοχευμένης ανοσοθεραπείας. Παράλληλα, είναι πιθανό οι ασθενείς να λάμβαναν μεγαλύτερη δόση πρεδνιζόνης από αυτή που χρειάζονταν, καθώς αυτή έπρεπε να τιτλοποιηθεί πριν την έναρξη της μελέτης, και αυτό επιβεβαιώνεται και από την σχετικά μεγάλη βελτίωση στην ομάδα placebo, η οποία παρατηρήθηκε. Θα πρέπει επιπλέον να ληφθεί υπόψη ότι τα στεροειδή μειώνουν τα λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των Β λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα θεραπευτικά οφέλη της ριτουξιμάμπης. Τέλος, είναι πιθανό ότι η διάρκεια της μελέτης (1 έτος) ήταν πολύ σύντομη για να επιτρέψει την ανάδειξη αξιοσημείωτων μεταβολών [76, 77]. Άλλωστε, η ριτουξιμάμπη δεν επηρεάζει άμεσα τα LLCs, αλλά μπορεί να αποτρέψει το σχηματισμό νέων πλάσματοκυττάρων ειδικών για τον AChR μέσω του συνεχούς αυτό-αντιγονικού ερεθισμού, ο οποίος





πιθανά υφίσταται σε χρόνια νοσήματα με παθογόνα αυτοαντισώματα [78]. Συνεπώς, είναι πιθανό να ήταν βραχύτερη από όσο θα έπρεπε η περίοδος αξιολόγησης και συνάμα, να χρειάζονταν περισσότεροι κύκλοι αγωγής. Σε αυτό το σκεπτικό πιθανά εδράζεται και η διαπίστωση μιας πρόσφατης αναδρομικής μελέτης ότι η κλινική βελτίωση ύστερα από ανοσοθεραπεία με ριτουξιμάμπη είναι μεγαλύτερη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς από ό,τι σε εκείνους με ανθεκτική MG [66, 79]. Σε ανθεκτική, μακροχρόνια MG είναι δηλαδή πιθανό να απαιτούνται περισσότεροι κύκλοι θεραπείας και μακρύτερη διάρκεια θεραπείας λόγω εγκατάστασης περισσότερων πλάσματοκυττάρων μακράς διάρκειας ζωής στο μυελό των οστών.

Ριτουξιμάμπη στη MuSK-MG

Εν αντιθέσει με την AChR-MG, δεν υπάρχει αμφιβολία για την εντυπωσιακή ανταπόκριση των ασθενών με MuSKMG στη θεραπεία επαγωγής με ριτουξιμάμπη, τη μεγάλη κλινική τους βελτίωση, τη βραχύτητα του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για βελτίωση ή και πλήρη ύφεση της νόσου, καθώς και τη μεγάλη διάρκεια της βελτίωσης ή ύφεσης δίχως την ανάγκη επαναληπτικών δόσεων [80]. Η διαφορά αυτή αντικατοπτρίζεται και στους τίτλους των αυτοαντισωμάτων στον ορό μετά τη θεραπεία: σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν γρήγορη και αξιοσημείωτη πτώση μέσα σε μόλις λίγες εβδομάδες [59, 80-82]. Ενδιαφέρον προκαλεί η συσχέτιση της δοσολογικής επιθετικότητας κατά την έναρξη της αγωγής (θεραπεία επαγωγής) με την αντοχή των θεραπευτικών επιδράσεων στο χρόνο [83].

Συμπεράσματα

Αν και η ανταπόκριση των ασθενών με MuSK MG στη ριτουξιμάμπη είναι εντυπωσιακή, η θεραπεία δεν θα πρέπει να απορρίπτεται στην AChR MG εξαιτίας της αρνητικής τυχαιοποιημένης μελέτης. Ο συνδυασμός των τεχνικών περιορισμών της δοκιμής και της πληθώρας δεδομένων από σειρές ασθενών με AChR MG που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με ριτουξιμάμπη (μερικές εκ των οποίων έχουν δείγμα μεγαλύτερο από αυτό της μελέτης) υποστηρίζει τη συνέχιση της εφαρμογής ριτουξιμάμπης σε AChR MG. Καθώς οι θεραπείες όπως η εκουλιζουμάμπη (eculizumab) παραμένουν απαγορευτικά ακριβές και έως ότου η εφγαρτιγκιμόδη (efgartigimod) γίνει ευρέως διαθέσιμη σε λογική τιμή, η ριτουξιμάμπη θα συνεχίσει να προσφέρει σημαντική βοήθεια σε ασθενείς με ανθεκτική AChR MG, χάρη στην αποτελεσματικότητάς της, το υψηλό προφίλ ασφάλειας και τη στοχευμένη ανοσοκαταστολή που πετυχαίνει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου. Στην εποχή της COVID-19 και δεδομένου του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης από SARS-CoV-2 που εγκυμονεί η εξάντληση του CD20, χρειάζεται προσοχή και ο εμβολιασμός είναι επιτακτικός [84].

Βιβλιογραφία

- [1] Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2570-81.
- [2] Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. J Med Life. 2021 Mar;14(1):7-16.
- [3] McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-83.
- [4] Fan L, Ma S, Yang Y, Yan Z, Li J, Li Z. Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. null. 2019 Jan 2;41(1):45-51.
- [5] Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. Journal of Neurology. 2000 May 1;247(5):369-75.
- [6] Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur J Neurol. 2014 May;21(5):687-93.
- [7] Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis: Course of Myasthenia Gravis. Muscle Nerve. 2008 Feb;37(2):141-9.
- [8] Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis. Neurologic Clinics. 2018 May;36(2):253-60.
- [9] Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. Muscle & Nerve. 2018 Feb 1;57(2):172-84.
- [10] Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The Course of Myasthenia Gravis and Therapies Affecting Outcome. Ann NY Acad Sci. 1987 Aug;505(1 Myasthenia Gr):472-99.
- [11] Thieben MJ, Blacker DJ, Liu PY, Harper CM, Wijdicks EFM. Pulmonary function tests and blood gases in worsening myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2005 Nov;32(5):664-7.
- [12] Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: A U.S. experience. Muscle Nerve. 2010 Mar;41(3):370-4.
- [13] Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. Clinica Chimica Acta. 2015 Apr;444:126-31.
- [14] Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018 May;36(2):261-74.
- [15] Baruca M, Leonardis L, Podnar S, Hojs-Fabjan T, Grad A, Jerin A, et al. Single fiber EMG as a prognostic tool in myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2016 Dec;54(6):1034-40.
- [16] Maggi L, Mantegazza R. Treatment of Myas-



- thenia Gravis: Focus on Pyridostigmine. *Clinical Drug Investigation*. 2011 Oct;31(10):691-701.
- [17] Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. *Cochrane Neuromuscular Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2002 Oct 21 [cited 2022 May 2];2011(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002275>.
- [18] Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Neuromuscular Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2022 May 2];2011(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002828.pub2>.
- [19] Rodolico C, Bonanno C, Brizzi T, Nicocia G, Trimarchi G, Lupica A, et al. Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent in Myasthenia Gravis: A Preliminary Retrospective Study. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2021 Dec;23(2):61-5.
- [20] Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. *Curr Opin Neurol*. 2020 Oct;33(5):545-52.
- [21] Stathopoulos P, Dalakas MC. Evolution of Anti-B Cell Therapeutics in Autoimmune Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2022 Feb 18;
- [22] Urschel JD, Grewal RP. Thymectomy for myasthenia gravis. *Postgraduate Medical Journal*. 1998 Mar 1;74(869):139-44.
- [23] Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle & Nerve*. 2000 Apr 1;23(4):453-77.
- [24] Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976 Nov 1;26(11):1054-1054.
- [25] Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1982 Sep 23;307(13):769-75.
- [26] Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic Antibodies Cross-Link Acetylcholine Receptors to Accelerate Degradation. *N Engl J Med*. 1978 May 18;298(20):1116-22.
- [27] Engel AG, Arahata K. The Membrane Attack Complex of Complement at the Endplate in Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1987 Aug;505(1 Myasthenia Gr):326-32.
- [28] Howard JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction: Role of complement in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):113-28.
- [29] Ruff RL, Lennon VA. How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. *Journal of Neuroimmunology*. 2008 Sep;201-202:13-20.
- [30] Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001 Mar;7(3):365-8.
- [31] Valenzuela DM, Stitt TN, DiStefano PS, Rojas E, Mattsson K, Compton DL, et al. Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: Expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury. *Neuron*. 1995 Sep;15(3):573-84.
- [32] Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, Radziejewski C, Bruno J, Ryan TE, et al. Agrin Acts via a MuSK Receptor Complex. *Cell*. 1996 May;85(4):513-23.
- [33] DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al. The Receptor Tyrosine Kinase MuSK Is Required for Neuromuscular Junction Formation In Vivo. *Cell*. 1996 May;85(4):501-12.
- [34] McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):580-4.
- [35] Takata K, Stathopoulos P, Cao M, Mané-Damas M, Fichtner ML, Benotti ES, et al. Characterization of pathogenic monoclonal autoantibodies derived from muscle-specific kinase myasthenia gravis patients. *JCI Insight* [Internet]. 2019 Jun 20;4(12). Available from: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127167>
- [36] Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain*. 2012 Apr;135(4):1081-101.
- [37] Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Rüegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Experimental Neurology*. 2011 Aug;230(2):207-17.
- [38] Fujii Y, Monden Y, Hashimoto J, Nakahara K, Kawashima Y. Acetylcholine receptor antibody production by bone marrow cells in a patient with myasthenia gravis. *Neurology*. 1985 Apr 1;35(4):577-577.
- [39] Sambrook MA, Reid H, Mohr PD, Boddie HG. Myasthenia gravis: clinical and histological features in relation to thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Jan;39(1):38-43.
- [40] Zografou C, Vakrakou AG, Stathopoulos P. Short- and Long-Lived Autoantibody-Secreting





- Cells in Autoimmune Neurological Disorders. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.686466>
- [41] Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 2019 Feb;19(1):5-20.
- [42] Rodriguez J, Gutierrez A. Pharmacokinetic properties of rituximab. *Rev Recent Clin Trials*. 2008 Jan;3(1):22-30.
- [43] Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population Pharmacokinetics of Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) in Rheumatoid Arthritis Patients During a Phase II Clinical Trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005 Jul;45(7):792-801.
- [44] Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008 Mar;63(3):395-400.
- [45] Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15;201-202:90-4.
- [46] Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis--experience from five patients. *Acta Neurol Scand*. 2010 Oct;122(4):225-8.
- [47] Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):671-3.
- [48] Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):659-63.
- [49] Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve*. 2012 Nov;46(5):687-91.
- [50] Landon-Cardinal O, Friedman D, Guiguet M, Laforêt P, Heming N, Salort-Campana E, et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Generalized anti-AChR Myasthenia Gravis. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):241-9.
- [51] Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle & Nerve*. 2018 Sep 1;58(3):452-5.
- [52] Singh N, Goyal V. Rituximab as induction therapy in refractory myasthenia gravis: 18 month follow-up study. *J Neurol*. 2019 Jul;266(7):1596-600.
- [53] Jing S, Lu J, Song J, Luo S, Zhou L, Quan C, et al. Effect of low-dose rituximab treatment on T- and B-cell lymphocyte imbalance in refractory myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2019 Jul 15;332:216-23.
- [54] Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol*. 2019 Mar;266(3):699-706.
- [55] Roda RH, Doherty L, Corse AM. Stopping oral steroid-sparing agents at initiation of rituximab in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2019 Jul;29(7):554-61.
- [56] Lu J, Zhong H, Jing S, Wang L, Xi J, Lu J, et al. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020 Mar;61(3):311-5.
- [57] Sahai SK, Maghzi AH, Lewis RA. Rituximab in late-onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle Nerve*. 2020 Sep;62(3):377-80.
- [58] Du Y, Li C, Hao YF, Zhao C, Yan Q, Yao D, et al. Individualized regimen of low-dose rituximab monotherapy for new-onset AChR-positive generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2022 Mar 3;
- [59] Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):189-93.
- [60] Nowak RJ, DiCapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Sep;4(5):259-66.
- [61] Peres J, Martins R, Alves JD, Valverde A. Rituximab in generalized myasthenia gravis: Clinical, quality of life and cost-utility analysis. *Porto Biomed J*. 2017/03/11 ed. 2017;2(3):81-5.
- [62] Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, Patwa HS, et al. Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*. 2017 Jan 1;74(1):60-6.
- [63] Choi K, Hong YH, Ahn SH, Baek SH, Kim JS, Shin JY, et al. Repeated low-dose rituximab treatment based on the assessment of circulating B cells in patients with refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Sep 18;12:1756286419871187-1756286419871187.
- [64] Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor



- Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 2022 Jan 25;98(4):e376-89.
- [65] Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforêt P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: A monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscular Disorders*. 2017 Mar;27(3):251-8.
- [66] Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*. 2020 Aug 1;77(8):974-81.
- [67] Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, et al. Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:736190.
- [68] Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017 Aug;56(2):185-96.
- [69] Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Apr;91(4):392-5.
- [70] Hauptrock B, Hess G. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Biologics*. 2008 Dec;2(4):619-33.
- [71] Maloney D, Liles T, Czerwinski D, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994 Oct 15;84(8):2457-66.
- [72] den Broeder AA, Verhoef LM, Fransen J, Thurlings R, van den Bemt BJF, Teerenstra S, et al. Ultra-low dose of rituximab in rheumatoid arthritis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Dec;18(1):403.
- [73] Li T, Zhang GQ, Li Y, Dong SA, Wang N, Yi M, et al. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2021 Mar;85:6-12.
- [74] Vo ML. Rituximab Treatment for AChR Myasthenia Gravis: Results of the BeatMG Study [Internet]. *Neurology Alert*. 2022. Available from: <https://www.reliasmedia.com/articles/149162-rituximab-treatment-for-achr-myasthenia-gravis-results-of-the-beatmg-study>.
- [75] Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020 Jun 30;11:538.
- [76] Drachman DB. Another Failed Trial of Treatment for Myasthenia Gravis. *NEJM Journal Watch* [Internet]. 2021 Dec 21; Available from: <https://www.jwatch.org/na54416/2021/12/21/another-failed-trial-treatment-myasthenia-gravis>
- [77] Behin A, Le Panse R. New Pathways and Therapeutic Targets in Autoimmune Myasthenia Gravis. *JND*. 2018 Aug 2;5(3):265-77.
- [78] Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol*. 2020;11:776.
- [79] Huda R. New Approaches to Targeting B Cells for Myasthenia Gravis Therapy. *Front Immunol*. 2020 Feb 21;11:240.
- [80] Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Dec;84(12):1407-9.
- [81] Litchman T, Roy B, Kumar A, Sharma A, Njike V, Nowak RJ. Differential response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients: a single-center retrospective study. *J Neurol Sci*. 2020 Apr 15;411:116690.
- [82] Marino M, Basile U, Spagni G, Napodano C, Iorio R, Gulli F, et al. Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific –But Not Total– IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00613>
- [83] Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2018 Jun 1;5(6):710-6.
- [84] Schiavetti I, Ponzano M, Signori A, Bovis F, Carmisciano L, Sormani MP. Severe outcomes of COVID-19 among patients with multiple sclerosis under anti-CD-20 therapies: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103358.





ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ: ΡΙΣΚΟ Ή ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ;

Μαρία-Ευδοκία Καλλιγιάννη-Σοφικίτη¹, Sabine Krüger-Κρασαγάκη², Νίκος Κούγκας³, Ευφροσύνη Παπαδάκη^{4, 5}, Βασίλειος Μαστοροδήμος¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

² Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

³ Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

⁴ Τομέας Ακτινολογίας, Μονάδα Μαγνητικού Τομογράφου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

⁵ Ινστιτούτο Πληροφορικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συν-νοσηρότητα της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας (ΣκΠ), μίας αυτοάνοσης πάθησης του ΚΝΣ με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως η ψωρίαση, μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικά διλήμματα όσον αφορά στην επιλογή του κατάλληλου/ων παράγοντα/ων και για τις δύο κλινικές οντότητες.

Σκοπός/Μέθοδοι: Παρουσίαση δύο ασθενών με ενεργό υποτροπιάζουσα ΣκΠ και ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα, στους οποίους συγχορηγήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα ήτοι ναταλιζουμάμπη/ ουστεκινουμάμπη και ναταλιζουμάμπη/σεκουκινάμπη αντίστοιχα

Περιστατικά: Άνδρας 53 ετών, με ιστορικό ΣκΠ και ψωρίασης από το 2009, εμφάνισε κλινική και απεικονιστική επιδείνωση τον Νοέμβριο 2018. Έγινε αλλαγή της φιγκολιμόδης (που λάμβανε από Ζετίας) σε ναταλιζουμάμπη, ενώ 2 μήνες αργότερα, λόγω έξαρσης της ψωρίασης, ετέθη σε ουστεκινουμάμπη (anti IL 12/23). Ο ασθενής παρέμεινε υπό διπλή αγωγή επί δύο έτη με σταθεροποίηση της νευρολογικής του σημειολογίας και ύφεση της ψωρίασης.

Γυναίκα 31 ετών με ιστορικό ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας υπό ανταλιμουμάμπη και μεθοτρεξάτη, διαγνώστηκε με ΣκΠ το 2016. Έγινε διακοπή της ανταλιμουμάμπης (για το ενδεχόμενο επιδείνωσης της απομυελινωτικής νόσου) και έναρξη φουμαρικού διμεθυλεστέρα (DMF) 240mg dis ημερησίως, με ταυτόχρονη συνέχιση της μεθοτρεξάτης. Λόγω επιδείνωσης της ψωρίασης αντικαταστάθηκε η μεθοτρεξάτη και ο DMF με οξική γλιταραμέρη (40 mg τρεις εβδομαδιαίως) και σεκουκινουμάμπη (anti IL-17) 300 mg μηνιαίως. 3 έτη αργότερα λόγω κλινικής και απεικονιστικής επιδείνωσης της ΣκΠ, αποφασίστηκε η αλλαγή της νοσοτροποποιητικής αγωγής σε ναταλιζουμάμπη, ταυτόχρονα με τη συνέχιση χορήγησης της σεκουκινάμπης. Μετά οκτώ μήνες συγχορήγησης κι αφού επιτεύχθηκε ύφεση τόσο της ψωρίασης όσο και της ΣκΠ, αντικαταστάθηκε η σεκουκινάμπη από μεθοτρεξάτη λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια από την συν-χορήγηση των δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η ασθενής παραμένει νευρολογικά σταθερή έως και σήμερα, ενώ η ψωρίαση παραμένει σε ύφεση και η ψωριασική αρθρίτιδα σε ήπια ενεργότητα.

Συμπέρασμα: Η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών βιολογικών παραγόντων, εάν κριθεί αναγκαία λόγω μη επαρκούς ελέγχου των υποκείμενων νοσημάτων, μπορεί να αποδειχθεί κλινικώς αποτελεσματική και χωρίς παρεργίες τουλάχιστον βραχυχρόνια. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την ασφάλεια του μακροχρόνιου συνδυασμού.

Λέξεις κλειδιά: σκλήρυνση κατά πλάκας, ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα, ναταλιζουμάμπη, ουστεκινουμάμπη, σεκουκινουμάμπη



CO-ADMINISTRATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH MS AND COMORBIDITIES: RISKY CHOICE OR MEDICAL NECESSITY?

Maria-Evdokia Kalligianni-Sofikiti¹, Sabine Kruger-Krasagakis², Nikos Kougkas³, Efrosyni Papadaki^{4,5}, Vasileios Mastorodemos¹

¹ Department of Neurology, University Hospital of Heraklion, Greece

² Department of Dermatology, University Hospital of Heraklion, Greece

³ Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, University Hospital of Heraklion, Greece

⁴ Department of Radiology--MRI Unit, School of Medicine, University of Crete, Greece

⁵ Institute of Computer Science, Foundation of Research and Technology-Hellas, Voutes, Heraklion, Greece

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) and psoriasis (PsO) are two disorders of autoimmune inflammatory pathophysiology that not infrequently co-exist. This may lead to therapeutic challenges and dilemmas concerning the choice of the appropriate biologic agent targeting both clinical entities.

Objective/Methods: Case reports of two patients with concomitant active relapsing remitting (RR) MS, PsO and psoriatic arthritis (PsA), treated successfully with a combination of immunomodulatory medications, in particular ustekinumab/natalizumab and secukinumab/natalizumab respectively.

Case reports: A 53-year-old male patient, with a diagnosis of MS and psoriasis since 2009, experienced clinical and radiologic deterioration on Nov2018. At that time he was treated with fingolimod, which was substituted for natalizumab. However, two months later, exacerbation of psoriasis prompted initiation of ustekinumab (an anti IL 12/23). Combination treatment resulted in remission of both PsO and MS for almost two years.

A 31-year old female patient, with a history of psoriasis and psoriatic arthritis treated with adalimumab (anti-TNFa agent) and methotrexate, was diagnosed with MS on 2016. Adalimumab was discontinued due to concerns of exacerbating demyelinating disease and the patient was commenced to dimethyl fumarate (DMF) 240mg twice a day. However PsO and PsA markedly deteriorated, so DMF was substituted with glatiramer acetate 40 mg thrice weekly and secukinumab (anti IL-17) 300 mg monthly replaced methotrexate. Two years later following a severe MS exacerbation (both clinically and radiologically) it was decided to replace glatiramer acetate with natalizumab along with secukinumab. After eight months of co-administration, remission of MS was achieved, while psoriasis remained well controlled. Due to safety concerns with the continuous co-administration of the two monoclonal antibodies, secukinumab was changed to methotrexate. Currently concerning MS the patient is stable, whereas psoriatic arthritis remains in remission despite mild activity of psoriasis.

Conclusions: The combination of natalizumab with secukinumab or ustekinumab can control all diseases at least in the short-term without jeopardizing safety, when a careful selection of patients and close monitoring for putative side effects is implemented. However further cases with more lengthy follow up are warranted in order to devise the best therapeutic strategy.

Key words: multiple sclerosis, psoriasis, psoriatic arthritis, natalizumab, ustekinumab, secukinumab

Εισαγωγή

Η Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μία αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αναπηρία. Η συν-νοσηρότητα με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικές προκλήσεις και διλήμματα στην επιλογή του

κατάλληλου βιολογικού παράγοντα και για τις δύο κλινικές οντότητες [1].

Η ναταζιλουμάμπη (NTZ) είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που λειτουργεί ως εκλεκτικός αναστολέας των μορίων προσκόλλησης. Δεσμεύεται στην α4β1 ιντεγκρίνη, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με τον συγγενικό της υποδο-





χέα, το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1 (VCAM-1) αποτρέποντας με αυτήν την αλληλεπίδραση την μετανάστευση των μονοκύτταρων λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου στο φλεγμαίνοντα παρεγχυματικό ιστό. Το NTZ έχει αποδειχθεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα ΣκΠ, όπως αποδεικνύεται τόσο στις κλινικές δοκιμές και σε μια σειρά από πραγματικές μελέτες [3]. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών δεν συνιστάται, λόγω του αυξανόμενου κινδύνου ευκαιριακών λοιμώξεων και ιδιαίτερα της Προοδευτικής Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Από την άλλη, η σεκουκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της ιντερλευκίνης-17A που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης. Σε γενικές γραμμές, η σεκουκινουμάμπη είναι καλά ανεκτή με σχετικά ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας [4], αλλά δεν έχουν αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων. Η ουστεκινουμάμπη αναστέλλει την κοινή υπομονάδα p40 της ιντερλευκίνης (IL)-23 και ιντερλευκίνης IL-12. Ειδικά η IL-23 έχει συνδεθεί με αυτοάνοσα νοσήματα. Μετά την έγκρισή της από EMA/FDA η ουστεκινουμάμπη, έχει αποδειχθεί πολύτιμη προσθήκη στο οπλοστάσιο της θεραπευτικής της ψωρίασης με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τους αναστολείς TNF. Σε αντίθεση με την υψηλή της αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ψωρίασης, η ουστεκινουμάμπη σε μία κλινική δοκιμή φάσης II για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν κατέδειξε ούτε όφελος αλλά ούτε και κάποια δυσμενή εξέλιξη [5].

Στο παρόν άρθρο παρουσιάζουμε δύο περιστατικά με ΣκΠ και ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα, στα οποία κρίθηκε αναγκαία η συγχορήγηση δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων συγκεκριμένα της ναταλιζουμάμπης με ουστεκινουμάμπη και με σεκουκινουμάμπη.

Περιστατικά

Πρώτο περιστατικό: Άνδρας 53 ετών εμφάνισε το 2009 ήπια πάρεση δεξιού προσωπικού περιφερικού τύπου, ατελή διαπυρηνική οφθαλμοπληγία ΔΕ και υπαισθησία δεξιού κάτω άκρου. Μετά από την ανάδειξη απομυελινωτικών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και την ανάδειξη ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY, και εφόσον αποκλείστηκαν άλλα λοιμώδη ή αυτοάνοσα αίτια, τέθηκε η διάγνωση της ΣκΠ. Ο ασθενής έλαβε αρχικά αγωγή με ιντερφερόνη βήτα 1b έως το 2015, οπότε και έγινε αλλαγή σε φιγκολιμόδη λόγω κλινικής και απεικονιστικής ενεργότητας της νόσου. Ο ασθενής διαγνώστηκε, επιπλέον, με ψωρίαση το 2018 και έγινε έναρξη φωτοχημιοθεραπείας (PUVA). Ο ασθενής παρέμεινε νευρολογικά σταθερός, με ένα baseline EDSS στο 3.50 έως και τον 11/2018 οπότε εμφάνισε απεικονιστική και κλινική

επιδείνωση της νευρολογικής νόσου, με επιδείνωση των ορθοκυστικών διαταραχών και της δυσχέρειας βάδισης με αποτέλεσμα αύξηση της κλίμακας EDSS στο 4.50 και εμφάνιση νέων βλαβών με πρόσληψη σκιαγραφικού στην MRI εγκεφάλου και αυχενικής μοίρας νωτιαίου μυελού. Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν σε αντικατάσταση της φιγκολιμόδης από ναταλιζουμάμπη τον 01/2019, καθώς ο ασθενής ήταν οροαρνητικός για τον ιό JC. Δύο μήνες αργότερα η έξαρση της ψωρίασης κατέστησε αναγκαία την έναρξη ουστεκινουμάμπης (ustekinumab), με στόχο τον καλύτερο έλεγχο του δερματολογικού νοσήματος. Ο ασθενής παρέμεινε υπό διπλή αγωγή επί δύο έτη, με σταθεροποίηση της νευρολογικής εικόνας σε ότι αφορά την ΣκΠ και ύφεση της ψωρίασης.

Δεύτερο περιστατικό: Γυναίκα 30 ετών, εμφάνισε το 2016, ήπια πάρεση αριστερού άνω άκρου με συνοδό υπαληγσία, υπαισθησία αρ ημιπροσώπου κατανομής 1^{ου} κλάδου (V1) του τριδύμου νεύρου, αταξία και των 4 άκρων πιο εξεσημασμένη αριστερά και αταξίας βάδισης. Μετά την ανάδειξη πολλαπλών βλαβών απομυελινωτικής αρχής στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και αυχενικής μοίρας νωτιαίου μυελού (που πληρούσαν τα αναθεωρημένα McDonald κριτήρια του 2010 για διασπορά σε χώρο και χρόνο) και ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY, τέθηκε η διάγνωση της ΣκΠ. Με βάση το ατομικό αναμνηστικό της, η ασθενής είχε διαγνωστεί με ψωρίαση το 2012, για την οποία βρισκόταν υπό αγωγή με ανταλιμουμάμπη (αναστολέας TNF-α), ενώ δύο έτη αργότερα προστέθηκε στην αγωγή της και μεθοτρεξάτη, μετά από διάγνωση ψωριασικής αρθρίτιδας. Μετά τη διάγνωση της ΣκΠ αποφασίστηκε η διακοπή της ανταλιμουμάμπης (για τον φόβο επιδείνωσης της απομυελινωτικής νόσου) και η έναρξη φουμαρικού διμεθυλεστέρα, σαν επιλογή κοινής θεραπείας και για τα δύο υποκείμενα αυτοάνοσα νοσήματα. Εννέα μήνες μετά λόγω επιδείνωσης της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας αποφασίστηκε η διακοπή του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, έναρξη οξικής γλατιραμέρης για τη ΣκΠ και χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης (10 mg παρ' ημέρα) και σεκουκινουμάμπης υποδορίως σε δόση 300 mg/ μηνιαίως για τα άλλα δύο νοσήματα. Η ασθενής παρέμεινε νευρολογικά σταθερή σχεδόν για 2 έτη, οπότε και εμφάνισε νέα νευρολογική σημειολογία με επιδείνωση της αναπηρίας στην κλίμακα EDSS από 2.00 σε 4.00. Από τη μαγνητική εγκεφάλου αναδείχθηκαν πολλαπλές νέες εστίες, με αρκετές εξ αυτών με σκιαγραφική ενίσχυση. Η ασθενής έλαβε τριήμερο σχήμα ενδοφλέβιας κορτιζόνης (με 1 gr μεθιληπρεδνιζολόνης ημερησίως), με βελτίωση της νευρολογικής σημειολογίας. Καθώς όμως θεωρήθηκε αστοχία της οξικής γλατιραμέρης στον έλεγχο της ΣκΠ έγινε αλλαγή της νοσοτροποποιητικής αγωγής σε ναταλιζουμάμπη (η ασθενής είναι οροαρνητική στον ιό JC), με ταυτόχρονη συνέχιση της σεκουκινουμάμπης. Μετά από οκτώ μήνες συγχορήγησης



ναταλιζουμάμπης και σεκουκινουμάμπης, η ασθενής εμφάνισε σταδιακή νευρολογική βελτίωση, ύφεση της ψωριασικής αρθρίτιδας και σημαντική βελτίωση της ψωρίασης, με απουσία ανεπιθύμητων συμβάντων από τη συνδυασμένη θεραπεία. Αφενός η σταθεροποίηση του δερματολογικού/ρευματολογικού νοσήματος και αφετέρου η ανησυχία για την ασφάλεια από την μακροχρόνια συγχρόνηση των δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων, έγινε διακοπή της σεκουκινουμάμπης και έναρξη μεθοτρεξάτης (15 mg/ εβδομαδιαίως). Η ασθενής παραμένει έκτοτε νευρολογικά σταθερή υπό ναταλιζουμάμπη έως και σήμερα, ενώ η ψωριασική αρθρίτιδα παραμένει σε ύφεση και η ψωρίαση σε ήπια ενεργότητα.

Συζήτηση-Συμπέρασμα

Η συν-νοσηρότητα της ΣκΠ με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, και συγκεκριμένα με την ψωρίαση έχει περιγραφεί βιβλιογραφικά εδώ και δεκαετίες [1, 6]. Έχουν αναφερθεί διαφορετικές υποθέσεις σχετικά με τη συσχέτισή τους, μία από τις οποίες είναι ότι μοιράζονται μία παρόμοια ανοσολογική απόκριση με εμπλοκή των Th17 κυττάρων [7]. Η συν-νοσηρότητα της ΣκΠ με την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, καθώς μπορεί να προκύψει προβληματισμός σχετικά με την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού παράγοντα. Κάποιοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ψωρίασης, όπως οι TNF-α αναστολείς, έχουν σχετιστεί με νευρολογικές επιπλοκές, μία από τις οποίες είναι και τα απομυελινωτικά συμβλήματα του ΚΝΣ [8]. Το γεγονός αυτό οδήγησε στη διακοπή της ανταλιμουμάμπης στη δεύτερη ασθενή. Επιπλέον, κάποιοι νοσοτροποποιητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην ΣκΠ μπορεί να οδηγήσουν σε έξαρση της ψωρίασης, όπως έχει καταγραφεί βιβλιογραφικά για την ιντερφερόνη βήτα [9].

Τα δεδομένα για τη συσχέτιση της ναταλιζουμάμπης με την ψωρίαση είναι αντικρουόμενα και αφορούν σε μικρές σειρές ασθενών. Παρά το γεγονός ότι δεν είχε περιγραφεί στις αρχικές κλινικές μελέτες του φαρμάκου [10], έχει καταγραφεί η εκδήλωση ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό [11]. Ωστόσο, σε πλέον πρόσφατη μελετη αναφέρεται βελτίωση της ψωρίασης σε ασθενείς με ΣκΠ που λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη, με την υπόθεση ότι αποτρέπει τη διήθηση του δέρματος από κύτταρα του ανοσοποιητικού, με μηχανισμό παρόμοιο με αυτόν που έχει στο ΚΝΣ [12].

Παρά τους παραπάνω προβληματισμούς, αποφασίστηκε η έναρξη ναταλιζουμάμπης και στα δύο περιστατικά, καθώς επρόκειτο για ασθενείς με υψηλή κλινική και απεικονιστική ενεργότητα νόσου και αποτυχία ελέγχου της νόσου με προηγούμενες θεραπείες. Παρά την επιλογή φουμαρικού διμεθυλεστέρα στη δεύτερη ασθενή, σαν μία κοινή θεραπευτική επιλογή

και για τα δύο υποκείμενα νοσήματα [13], αυτή δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στον έλεγχο της ψωρίασης, οδηγώντας στην αναθεώρηση και αλλαγή της θεραπείας. Ταυτόχρονα με τη χορήγηση ναταλιζουμάμπης, αποφασίστηκε η έναρξη ουστεκινουμάμπης στον πρώτο ασθενή και η συνέχιση της σεκουκινουμάμπης στη δεύτερη ασθενή. Μία από τις πιθανές επιπλοκές της συγχρόνησης αφορά στην πιθανότητα εκδήλωσης προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), γεγονός που απαιτεί υψηλή κλινική εγρήγορση και στενή παρακολούθηση των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο ασθενείς ήταν οροαρνητικοί για τον ιό JC τόσο στην έναρξη όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, έχουν καταγραφεί περιστατικά PML σε ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη [14], αν και δεν υπάρχουν, προς το παρόν, ανάλογες αναφορές για την σεκουκινουμάμπη. Και οι δύο ασθενείς δέχθηκαν τη συγχρόνηση ανεπίπλεκτα, χωρίς την εμφάνιση PML ή άλλης ευκαιριακής λοίμωξης ή άλλου ανεπιθύμητου συμβάντος.

Συμπερασματικά, η συγχρόνηση δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων, σε περίπτωση που κριθεί αναγκαία λόγω μη επαρκούς ελέγχου των υποκείμενων νοσημάτων, είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή, τουλάχιστον για σύντομο διάστημα (1-2 έτη). Ωστόσο, κρίνεται αναγκαία η κλινική εγρήγορση και η εντατική παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και πλέον μακρόχρονη παρακολούθηση, προκειμένου να τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της συγχρόνησης.

Βιβλιογραφία

- [1] Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2013 May;260(5):1272-85.
- [2] Silfvast-Kaiser AS, Homan KB, Mansouri B. A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 2019 Aug 22;9:81-90. doi: 10.2147/PTT.S186637.
- [3] Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H On behalf of the Tysabri Observational Program (TOP) Investigators, et al Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP) *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91:660-668.
- [4] Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, Leonardi C, Porter B, Das Gupta A, Widmer A, Pricop L, Fox T. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111.





- [5] Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurology*. Sep 2008;7(9):796-804.
- [6] Liu CY, Tung TH, Lee CY, Chang KH, Wang SH, Chi CC. Association of Multiple Sclerosis with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Apr;20(2):201-208. doi: 10.1007/s40257-018-0399-9.
- [7] Kwok T, Jing Loo W, Guenther L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? *J Cutan Med Surg*. 2010 Jul-Aug;14(4):151-5. doi: 10.2310/7750.2010.09063.
- [8] Kunchok A, Aksamit AJ, Davis JM, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):937-946. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1162.
- [9] Kolb-Mäurer A, Goebeler M, Mäurer M. Cutaneous Adverse Events Associated with Interferon- β Treatment of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 2;16(7):14951-60. doi:10.3390/ijms160714951.
- [10] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910. doi: 10.1056/NEJMoa044397.
- [11] Vacchiano V, Foschi M, Sabattini L, Scandellari C, Lugaresi A. Arthritic psoriasis during natalizumab treatment: a case report and review of the literature. *Neurol Sci*. 2018 Jan;39(1):181-183. doi: 10.1007/s10072-017-3112-5.
- [12] Berkovich R, Yakupova A, Eskenazi J, Carlson NG, Steinman L. Improvement of Comorbid Psoriasis in Patients With MS Treated With Natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 15;8(2):e961. doi: 10.1212/NXI.0000000000000961.
- [13] Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, Deng C, Peng H, Rothfuss O, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med*. 2011 Oct 24;208(11):2291-303. doi: 10.1084/jem.20100977.
- [14] Lin EJ, Reddy S, Shah VV, Wu JJ. A review of neurologic complications of biologic therapy in plaque psoriasis. *Cutis*. 2018 Jan;101(1):57-60. PMID: 29529105.

