

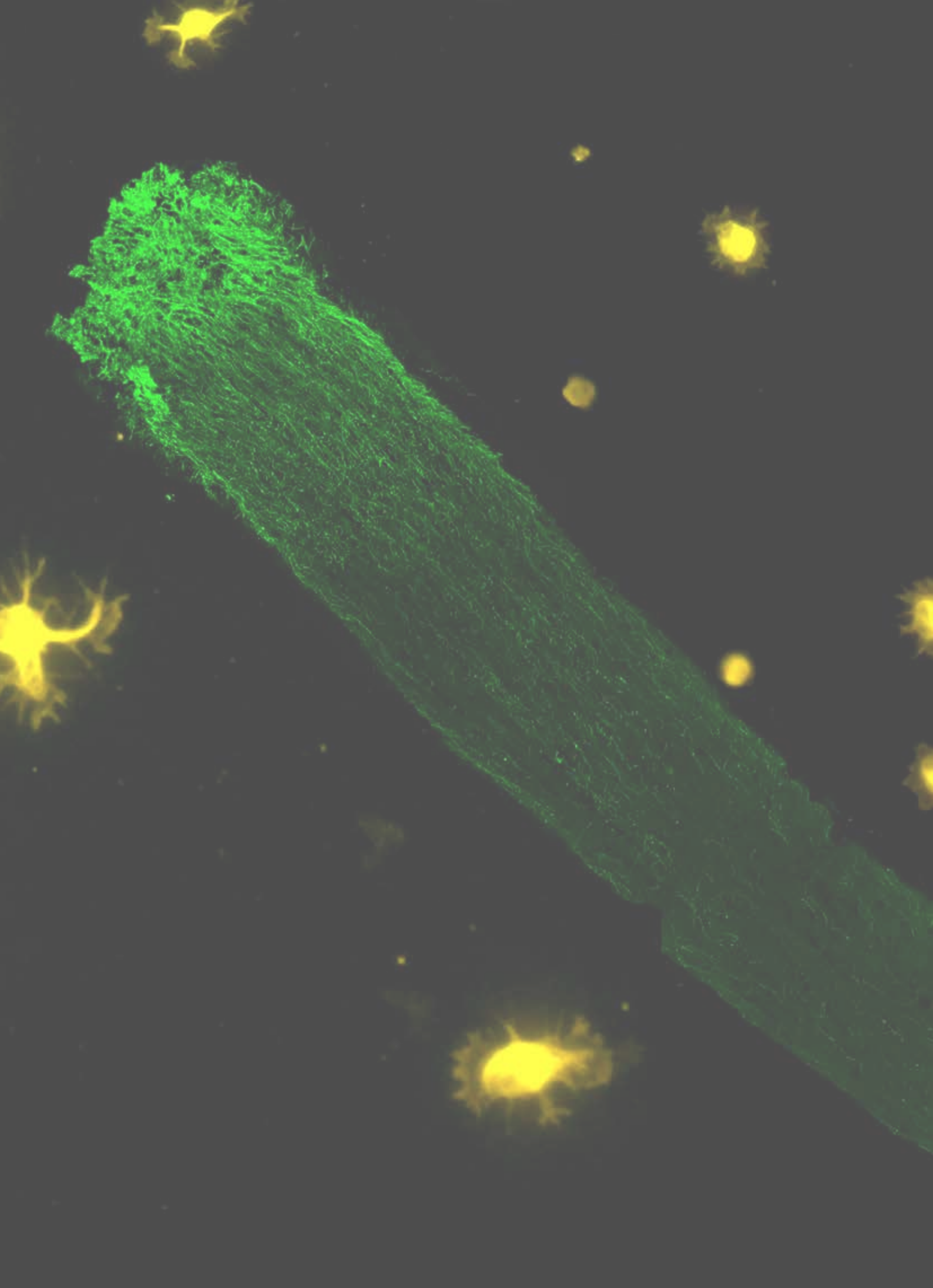


Νευροανοσολογία

Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2020
October - November - December 2020

Τόμος **1** - Τεύχος **5**
Vol. **1** - Issue **5**

- ▶ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑΣ
- ▶ ΟΙ ΠΟΛΥΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΤΕΡΟΥ, ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΟΣΟΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΟΠΩΣ Η ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ Η ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ
- ▶ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 7^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.





Νευροανοσολογία

Τόμος 1, Τεύχος 5, Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2020

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 5^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Μ. Σαββάκη

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσης

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

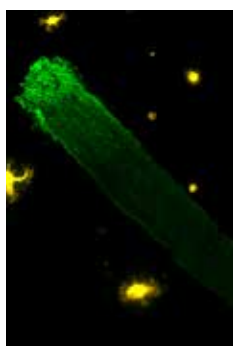
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

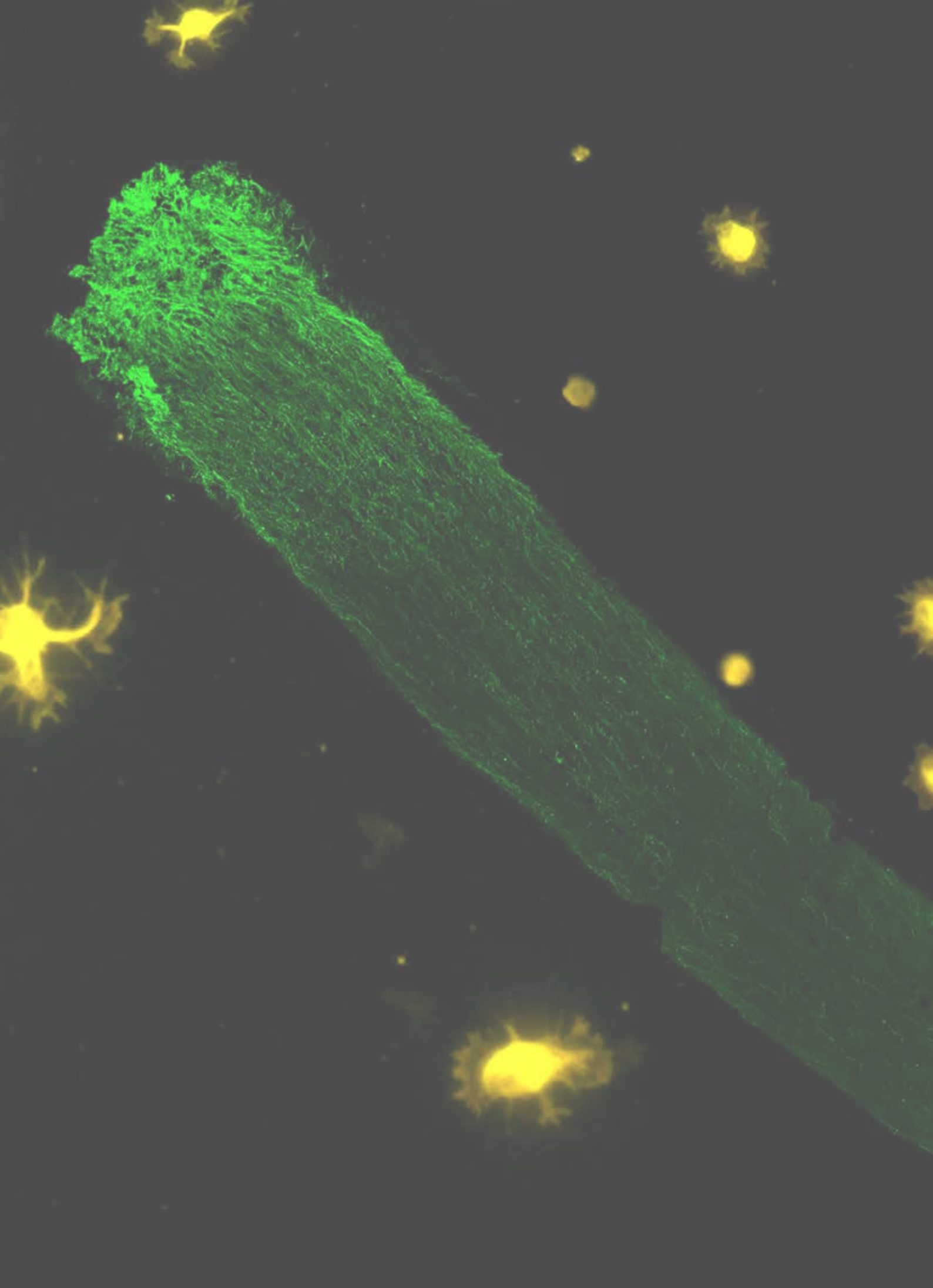
- ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
ΤΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑΣ
Μπαστάκης Γ. Γεώργιος, Κτενά Νίκη, Καραγωγέως Δόμνα, Σαββάκη Μαρία 8
- ΟΙ ΠΟΛΥΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΤΕΡΟΥ, ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ
ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΩΝ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΟΣΟΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ
ΟΠΩΣ Η ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ Η ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ
*Χατζηκωνσταντίνου Συμέλλα, Πουλιδου Βασιλική, Αρναούτογλου Μαριάνθη,
Κάκης Δημήτριος, Τσίγαλου Χριστίνα, Ηλιόπουλος Ιωάννης,
Γρηγοριάδης Νικόλαος, Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάρα* 16
- ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
7^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ. 30



Ο Γαλαξίας του οπτικού σύμπαντος

Καλλιτεχνική ανασύνθεση από τομές μικροσκοπίου φθορισμού από το ίδιο σύστημα (οπτικό) και το ίδιο πειραματικό μοντέλο σε ποντικό. Σε «συμπαντικό» μαύρο φόντο, «Αστέρια»: γαγγλιακοί νευρώνες του αμφιβληστροειδούς in vitro (β3 tubulin, κίτρινο χρώμα) και «Κομήτς»: αναγεννημένο οπτικό νεύρο έπειτα από τραύμα (πρωτεΐνη L1, πράσινο χρώμα).
Σαββάκη Μ., Εργαστήριο Νευροεπιστημών-Βιολογία της Μυελίνης, IMBB-ITE, δημοσιεύεται παρατηρήσεις, 2021, στην υπηρεσία της τέχνης που χειραφετεί την επιστημονική πραγματικότητα στο συμπαντικό μικρόκοσμο της.







HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. Hliopoulos

EDITOR 5th ISSUE

M. Savvaki

ASSOCIATE EDITORS

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

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFS

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

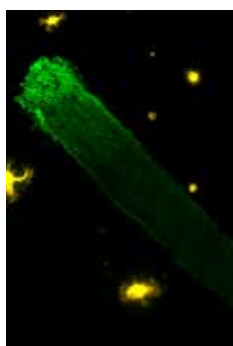
SUBSCRIPTIONS FEES

Free

Contents

ARTICLES

- EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS AND THERAPIES
OF DEMYELINATING OPTIC NEUROPATHY
Bastakis G. George, Ktena Niki, Karagogeos Domna, Savvaki Maria, 8
- THE COMPLEX RELATIONSHIP BETWEEN THE INTESTINE,
GUT MICROBIOTA AND AUTOIMMUNITY: THE ROLE
OF INTEGRINS AS THERAPEUTIC TARGETS
IN IMMUNE-MEDIATED DISEASES MULTIPLE SCLEROSIS
AND IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
*Chatzikonstantinou Symela, Poulidou Vasiliki, Arnaoutoglou Marianthi,
Kazis Dimitrios, Tsigalou Christina, Iliopoulos Ioannis, Grigoriadis Nikolaos,
Boziki Marina Kleopatra* 16
- E-POSTER PRESENTATIONS OF 7TH HELANI PANHELLENIC
CONGRESS 30

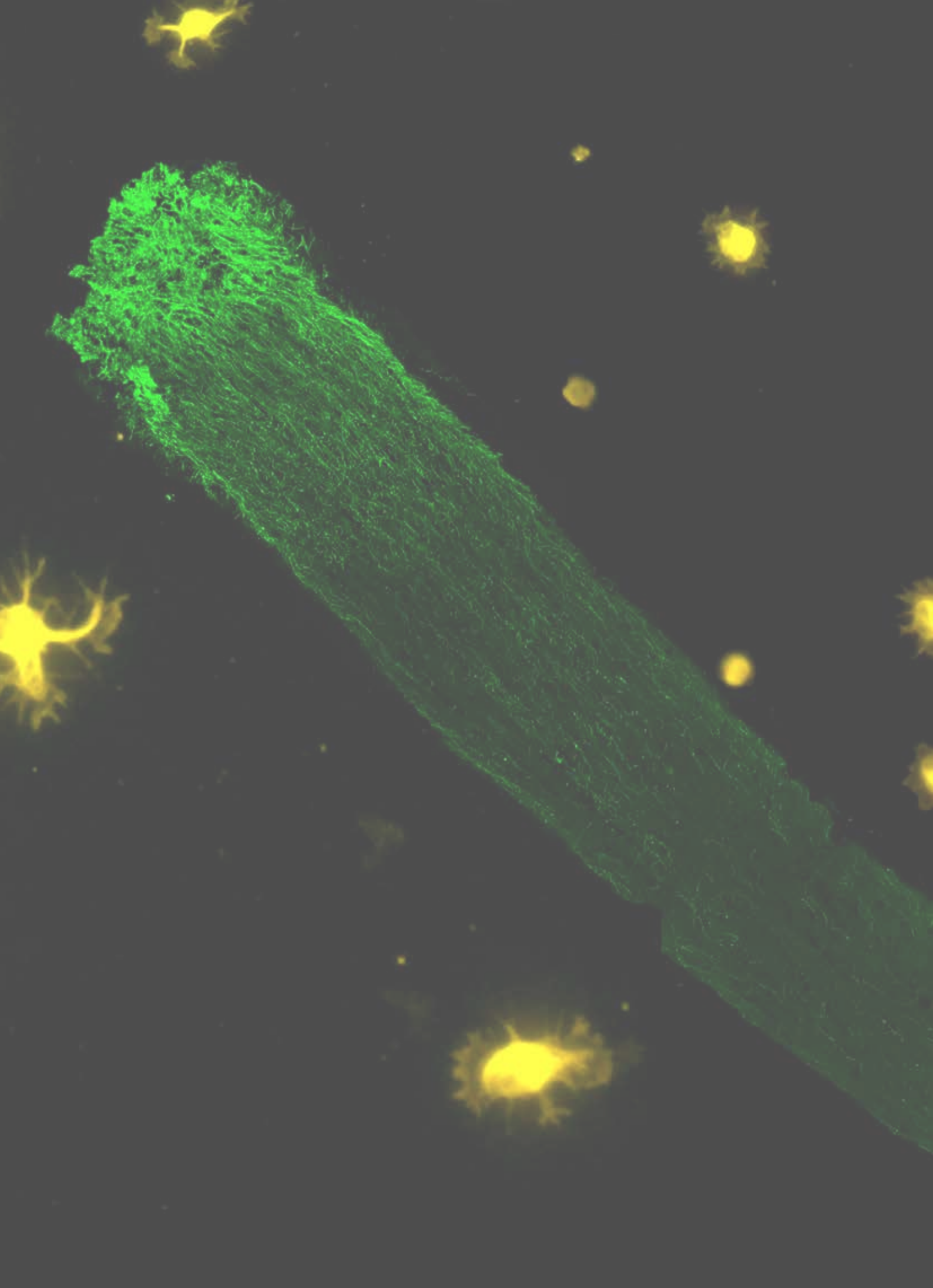


The Galaxy of retinal Universe

This photograph is an artistic composition of different fluorescence microscope photographs from the visual system and from the same experimental model (mouse). On a "cosmic" black background, "Stars": retinal ganglion cells in vitro ($\beta 3$ tubulin, yellow colour) and "Comet": regenerated optic nerve after injury (protein L1, green colour).

Savvaki M., Laboratory of Neurosciences-Biology of Myelin, IMBB-FoRTH, unpublished data, 2021, a tribute to the art that emancipates scientific reality in its cosmic microcosm







Πρόλογος

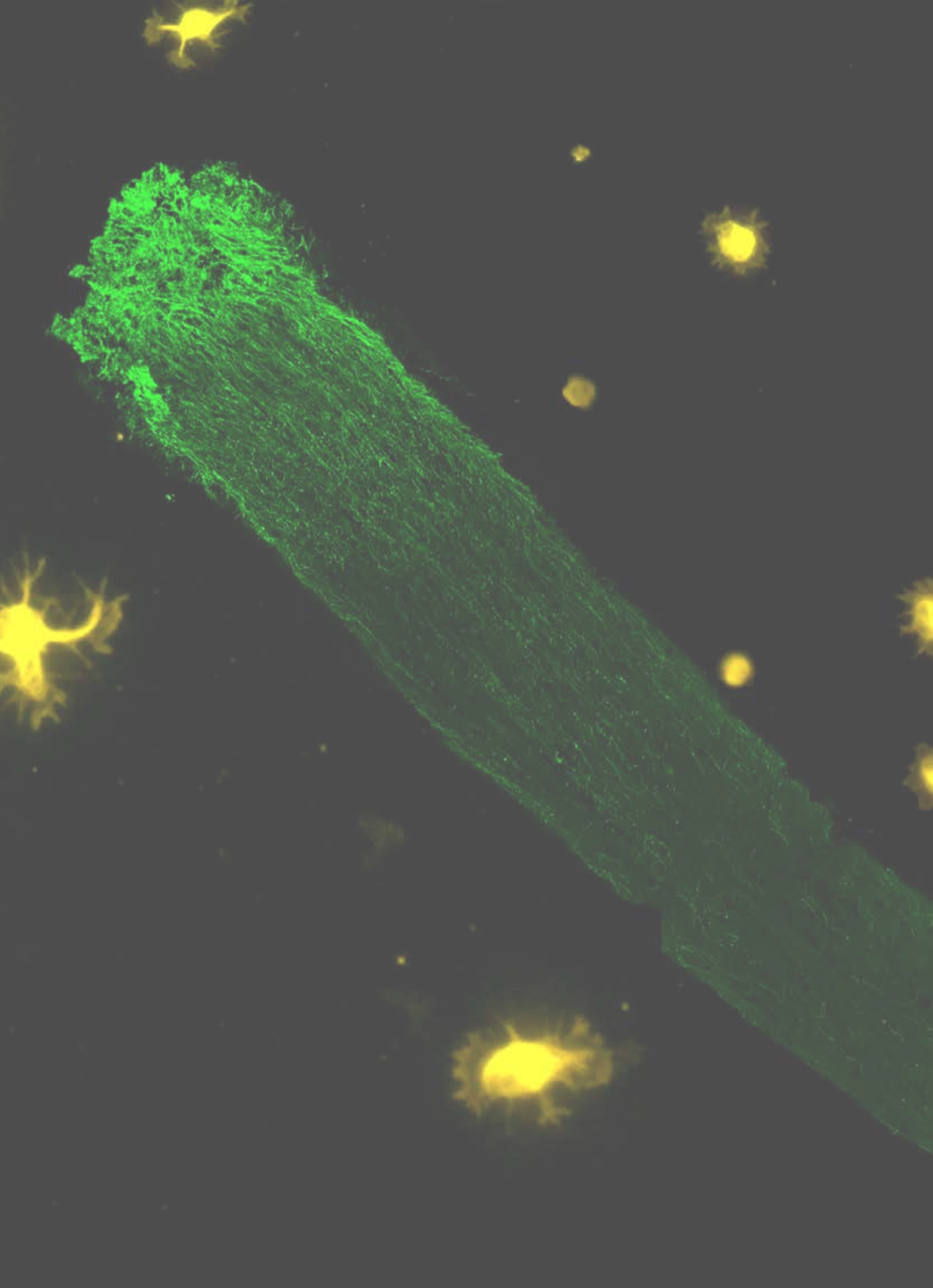
Η έκδοση του περιοδικού *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο για τον κλινικό Νευρολόγο όσο και για το βασικό Ερευνητή που δραστηριοποιείται στο πεδίο της Νευροανοσολογίας και Νευροβιολογίας. Για το λόγο αυτό η Συντακτική ομάδα επιδιώκει σε κάθε τεύχος να αντιπροσωπεύονται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

Στο παρόν τεύχος παρουσιάζονται δυο άρθρα ανασκόπησης από τα οποία ο κλινικός νευρολόγος μπορεί να αντλήσει χρήσιμες πληροφορίες για την καθημερινή κλινική του/της πράξη. Το πρώτο, αφορά στην απομυελινωτική οπτική νευρίτιδα, μία παθολογία η οποία μπορεί να έχει ήπιες έως πολύ σοβαρές επιπτώσεις στην όραση του ασθενούς με σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές προεκτάσεις. Ειδικότερα, συνοψίζονται τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου καθώς και οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και τα πειραματικά μοντέλα ζώων που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Το δεύτερο άρθρο ανασκόπησης αφορά στο ρόλο των ιντεγκρινών σε αυτοάνοσες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και της Πολλαπλής Σκλήρυνσης καθώς και τη συσχέτισή τους με την υγεία του εντερικού μικροβιώματος. Οι ιντεγκρίνες αποτελούν μόρια προσκόλλησης των κυττάρων και φαίνεται να εμπλέκονται ενεργά στη φλεγμονώδη απόκριση, που αποτελεί σημαντικό στοιχείο των προαναφερθέντων νόσων.

Επιπλέον, συμπεριλαμβάνονται οι περιλήψεις των ηλεκτρονικά αναρτημένων ανακοινώσεων που παρουσιάστηκαν στα πλαίσια του 7ου Πανελληνίου συνεδρίου της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, το οποίο πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά 10-13 Δεκεμβρίου του 2020.

Εκ της Σύνταξης





δραστηριότητες συνεδρία 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 οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

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

ενημέρωση

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑΣ

Μπαστάκης Γ. Γεώργιος¹, Κτενά Νίκη^{1,2}, Καραγωγέως Δόμνα¹, Σαββάκη Μαρία²

¹ Εργαστήριο Νευροεπιστημών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

² Εργαστήριο Νευροεπιστημών- Βιολογία της Μυελίνης, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB-ITE)

Περίληψη

Η οπτική πληροφορία από τους οφθαλμούς άγεται στον πρώτο σταθμό αναμετάδοσης, το έξω γονατώδες σώμα (lateral geniculate body), μέσω του οπτικού νεύρου (ON). Το ON δομείται από τους άξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (RGCs). Το ON στην πορεία του από τον οφθαλμό (οπτικό δίσκο, τετριμμένο πέταλο) στον οφθαλμικό κόγχο και από εκεί στην ενδοκράνια μοίρα έως το οπτικό χίασμα μπορεί να δεχθεί βλάβες από πολλές διαφορετικές αιτίες. Κατ' επέκταση, οι παθολογίες του οπτικού νεύρου μπορεί να οφείλονται σε φλεγμονή, απομυελίνωση, ροϊμωξη, συμπίεση ή τραύμα. Η έκταση της βλάβης μπορεί να ποικίλει από ήπια έως πολύ σοβαρή οδηγώντας αντίστοιχα σε μείωση της οπτικής ικανότητας στους ασθενείς αυτούς. Η κλινική και εργαστηριακή έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο πεδίο έχει ως στόχο την αποτροπή ανεπανόρθωτης βλάβης στα RGCs (νεύρο-προστασία και επιβίωση) αρχικά, και ακολούθως την αναγέννηση των αξόνων και τη διατήρηση και βελτίωση της λειτουργικότητας του ON. Στο παρόν άρθρο θα συζητηθούν τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της απομυελινωτικής οπτικής νευρίτιδας (ONT) καθώς και οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Επίσης θα παρουσιαστούν να γνωστότερα πειραματικά μοντέλα στα τρωκτικά και οι νεότερες πειραματικές και κλινικές μελέτες σχετικά με την θεραπεία της ONT.

Λέξεις κλειδιά: οπτικό νεύρο, οπτική νευρίτιδα, απομυελίνωση, πειραματικά μοντέλα, θεραπεία

EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS AND THERAPIES OF DEMYELINATING OPTIC NEUROPATHY

Bastakis G. George¹, Ktena Niki^{1,2}, Karagozeos Domna¹, Savvaki Maria²

¹ Laboratory of Basic Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Crete

² Laboratory of Neurosciences - Biology of Myelin, IMBB-FoRTH

Abstract

The visual information is transmitted from the eyes to the first relay station, namely the lateral geniculate body, through the optic nerve (ON). ON consists of the axons of retinal ganglion cells (RGCs) and can be damaged by many different causes along its length. Consequently, pathologies of the ON could result as primary insults in the visual tract or as secondary deficits due to inflammation, demyelination, or compressing effects of the surrounding tissue. The extent of damage may vary from mild to severe, differently affecting patient vision, with the most severe forms leading to complete uni- or bilateral visual loss. Clinical and basic research in this field aims to prevent irreversible damage to RGCs (by promoting neuroprotection and survival) initially, and then to regenerate the damaged axons in order to maintain and improve ON function. In this article, we review the clinical and epidemiological features of demyelinating optic neuritis (ONT) as well as the underlying pathophysiological mechanisms. Furthermore, we present well-known experimental models in rodents, current treatment options and novel approaches.

Key words: optic nerve, optic neuritis, demyelination, experimental animal models, therapy





Εισαγωγή

Όλες οι παθολογίες του ΟΝ μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την όραση ενός ατόμου και κατ'επέκταση να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητα του, την εργασιακή του ικανότητα, την κοινωνική του προσαρμογή και εν γένει την ποιότητα ζωής του. Πολλές ερευνητικές ομάδες μελετούν τις βλάβες του ΟΝ προκειμένου να αποκτήσουν μια καλύτερη εικόνα για τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στον εκφυλισμό και την αναγέννηση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝτ) είναι μια φλεγμονή του οπτικού νεύρου που μπορεί να ταξινομηθεί είτε ανάλογα με την οφθαλμοσκοπική εμφάνιση του οπτικού νεύρου είτε σύμφωνα με την αιτιολογία της⁶. Σύμφωνα με την οφθαλμοσκοπική εμφάνιση, η ΟΝτ ταξινομείται ως οπισθοβόλβια (retrobulbar, φυσιολογική εμφάνιση οπτικού δίσκου), ως θηλίτιδα (οίδημα και υπεραιμία του οπτικού δίσκου) και ως νευροαμφιβληστροειδίτιδα (θηλίτιδα με συνοδό φλεγμονή του στρώματος των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς, με παρουσία ωχρικού αστέρα). Σύμφωνα με την αιτιολογία, η ΟΝτ κατηγοριοποιείται ως απομυελινωτική (πιο συνηθισμένος τύπος ΟΝτ), παρα-λοιμώδη (μετά από ιογενή μόλυνση ή ανοσοποίηση), λοιμώδη (από διάφορα παθογόνα όπως bartonella, borrelia, syphilis, κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή ίός του έρπητα) και μη-λοιμώδη (από διάφορες φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες καταστάσεις όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, σαρκοείδωση κλπ).⁷ Σε αυτό το άρθρο θα επικεντρωθούμε στον απομυελινωτικό τύπο της ΟΝτ. Τα αποτελέσματα από την ομάδα μελέτης της οπτικής νευρίτιδας (Optic Neuritis Study Group, ONSG), για το κλινικό προφίλ της νόσου έδειξαν ότι το 77,2% των περιστατικών ήταν γυναίκες και ότι η μέση ηλικία ήταν τα 33,8 έτη^{8,9}. Στη μελέτη για την θεραπεία του οπτικού νεύρου (Optic Nerve Treatment Trial, ONTT) η μέση ηλικία εμφάνισης ΟΝτ ήταν τα 32 έτη, και το ποσοστό των γυναικών με ΟΝτ ήταν 77%⁸. Τα παραπάνω δεδομένα εμφανίζουν την μέγιστη συχνότητα εμφάνισης για την ΟΝτ μεταξύ της 3^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας της ζωής και δείχνουν ότι σχεδόν 8 στους 10 ασθενείς είναι γυναίκες. Πολλές διαφορετικές μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς έχουν μελετήσει την συχνότητα εμφάνισης της ΟΝτ η οποία κυμαίνεται μεταξύ του 1 και 6,4 νέων περιπτώσεων ετησίως ανά 100.000 άτομα¹⁰. Τα πιο συνηθισμένα κλινικά σημεία της ΟΝτ είναι ο οφθαλμικός πόνος (που χειροτερεύει με τις κινήσεις των οφθαλμών), η μείωση της οπτικής οξύτητας (κυμαίνεται από σχεδόν φυσιολογικό έως λιγότερο από 1/10), η μειωμένη ευαισθησία αντίθεσης (πολύ ευαίσθητος δείκτης καθώς παρουσιάστηκε στο 98,2% των ασθενών), η μειωμένη ευαισθησία στην αντίληψη των χρωμάτων και ποικίλου βαθμού απώλεια των οπτικών πεδίων^{8,9}.

Στο παρόν άρθρο, περιγράφεται η απομυελινωτική

ΟΝτ και τα πειραματικά μοντέλα της στα τρωκτικά. Επιπλέον, θα παρουσιαστούν τα τρέχοντα πρωτόκολλα θεραπείας καθώς και μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση πρόσφατες κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.

Απομυελινωτική οπτική νευρίτιδα (ΟΝτ) Παθοφυσιολογία της ΟΝτ

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ, multiple sclerosis, MS) είναι μια σύνθετη χρόνια, αυτοάνοση, απομυελινωτική διαταραχή που επηρεάζει το ΚΝΣ και συχνά προκαλεί αναπηρίες σε ενήλικες ηλικίας από 20-50 ετών. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΠΣ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται τόσο μηχανισμοί του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και ο μηχανισμός της φλεγμονής¹¹. Γενικά, τα δύο κύρια γνωρίσματα της νόσου, που χαρακτηρίζονται πολύ καλά, είναι η βλάβη της μυελίνης (απομυελίνωση) που προκαλείται σε πολλές περιοχές του ΚΝΣ και η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία που συμβάλλει στον εκφυλισμό των νευρώνων και την σταδιακή νευρολογική έκπτωση του ασθενούς. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΠΣ είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα (iNKT, vNKT, Regulatory T-Cell, CD8, T-Helper, MAIT) και Β-λεμφοκύτταρα / πλάσμα-τοκύτταρα μαζί με τα μικρογλοιακά και μακροφάγα κύτταρα¹¹. Στα αρχικά στάδια της ΠΣ παρατηρείται αυξημένη εστιακή φλεγμονή της λευκής ουσίας (WM) η οποία οδηγεί στις χαρακτηριστικές βλάβες της. Εντός των πλάκων της WM το κύριο χαρακτηριστικό είναι η βλάβη του ελιύτρου της μυελίνης (απομυελίνωση). Παράλληλα, παρατηρούνται διαφόρου βαθμού απώλειες αξόνων και ολιγοδενδροκυττάρων μαζί με αντιδραστική γλοίωση¹². Όπως και στην οξεία ΠΣ, στην παθοφυσιολογία της ΟΝτ η απομυελίνωση του ΟΝ προκαλείται από κύτταρα και παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος και οδηγεί σταδιακά τους νευράξονες των RGCs σε εκφυλισμό και εν τέλει επηρεάζει την όραση με διαφορετικούς τρόπους^{13,14}.

Η συσχέτιση της ΟΝτ με την ΠΣ είναι ένα θέμα που μελετήθηκε από πολλές ομάδες και είναι συχνά η αρχική εκδήλωση (clinically isolated syndrome, CIS) στο σχεδόν 20% των ασθενών με ΠΣ¹⁵. Η σωρευτική πιθανότητα εμφάνισης κλινικά επιβεβαιωμένης ΠΣ (clinically definite MS, CDMS) μετά από ένα οξύ επεισόδιο ΟΝτ είναι 50%. Όταν δεν ανιχνεύεται βλάβη στη μαγνητική τομογραφία, ο κίνδυνος είναι 25% ενώ όταν υπάρχουν μία ή και περισσότερες αλλοιώσεις στη MRI ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά στο 72%, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συνύπαρξη με την ΟΝτ μιας βλάβης στην MRI είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την μελλοντική ανάπτυξη ΠΣ^{8,9,16,17}. Επιπλέον, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΠΣ είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ετών μετά από την εμφάνιση ΟΝτ, ενώ η ΟΝτ εμφανίζεται στο 50%



των ασθενών με καθιερωμένη ΠΣ κάποια στιγμή κατά τη πορεία της νόσου⁶.

Πειραματικά μοντέλα ONt

Η ύπαρξη μοντέλων σε τρωκτικά που να μιμούνται μερικώς τουλάχιστον κάποια από τα χαρακτηριστικά της ΠΣ είναι πολύ σημαντική και μπορεί να συνεισφέρει ενεργά στην ανακάλυψη παραγόντων με θεραπευτικές εφαρμογές. Σε ορισμένα από τα ήδη υπάρχοντα μοντέλα για ΠΣ εμφανίζεται και απομυελινωτική βλάβη στο ON, όπως στην ONt, ενώ υπάρχουν και κάποια γενετικά μοντέλα που παρουσιάζουν αποκλειστικά έναν φαινότυπο όπως αυτόν της ONt. Εν συντομία τα μοντέλα αυτά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την μελέτη της ONt είναι:

1. Το μοντέλο της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (EAE).
2. Το μοντέλο απόμυελίνωσης με χρήση Cuprizone.
3. Το μοντέλο απομυελίνωσης με χρήση λισοφωσφατιδυλοχολίνης (LPC).
4. Το διαγονιδιακό μοντέλο ποντικών 2D2.
5. Το διαγονιδιακό μοντέλο ποντικών MOG^{TCRxThy1CFP}.

Η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που προκαλείται από τα T-λεμφοκύτταρα και η οποία χρησιμεύει ως μοντέλο της απομυελίνωσης του ΚΝΣ και κατ' επέκταση της ΠΣ. Η EAE βλάβη μπορεί να διεγερθεί μέσω ανοσοποίησης τρωκτικών σε διάφορα αντιγόνα της μυελίνης όπως η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP), η πρωτεολιπιδική πρωτεΐνη (PLP) και η γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG), με το τελευταίο μόριο να είναι το περισσότερο αποτελεσματικό στην πρόκληση απομυελινωτικής ONt¹⁸. Οι προκαλούμενες βλάβες του EAE στο νωτιαίο μυελό είναι πολύ καλά χαρακτηρισμένες, ενώ μόνο μερικές μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση ONt ως συνέπεια της προξενούμενης απομυελίνωσης¹⁹⁻²¹. Δύο επιπλέον, καλά χαρακτηρισμένα μοντέλα απομυελίνωσης είναι το μοντέλο με χρήση Cuprizone και με χρήση LPC, αντίστοιχα. Η Cuprizone (bis(cyclohexanone) oxaldihydrzone) είναι ένας χηλικός παράγοντας του χαλκού ο οποίος πιστεύεται ότι παρεμβαίνει στον ενεργειακό μεταβολισμό των ολιγοδενδροκυττάρων όταν χορηγείται σε ποντίκια, προκαλώντας απομυελίνωση στην λευκή ουσία της μεσολοβίου (corpus callosum)²². Ο Namekata και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ONt μπορεί να αναπτυχθεί σε ποντίκια μετά από μακροχρόνιες περιόδους διατροφής τους με Cuprizone (12 εβδομάδες), που οδηγεί σε έκπτωση της οπτικής τους λειτουργίας²³. Αντιθέτως, όταν η τοξίνη χορηγείται μόνο για πέντε εβδομάδες, δεν παρατηρείται απομυελίνωση στο ON ή την οπτική ταινία²⁴. Η LPC αποτελεί συστατικό των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας και λόγω της ικανότητάς του να στοχεύει εκλεκτικά τη μυελίνη, χρησιμοποιείται για την πρόκληση εστιακής

απομυελινωτικής βλάβης. Ο μηχανισμός δράσης αυτής της γλοιοτοξίνης ανακαλύφθηκε σχετικά πρόσφατα²⁵. Η LPC έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την επαγωγή εστιακής απομυελίνωσης σε ON αρουραίων όταν εφαρμόζεται 2 mm οπίσθια του οφθαλμικού βολβού ή στο οπτικό χίασμα²⁶⁻²⁸. Τέλος, δύο διαγονιδιακές σειρές ποντικών έχουν αναπτυχθεί από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες και οι οποίες μιμούνται επιλεκτικά την απομυελινωτική ONt. Η σειρά των 2D2 ποντικών έχει ένα διαγονιδιακό υποδοχέα T-κυττάρων (TCR) ικανό να αναγνωρίζει το πεπτιδίο της MOG³⁵⁻⁵⁵, όταν αυτό εμφανίζεται στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας II (Major Histocompatibility Complex, MHC-II) προκαλώντας αυθόρμητα και απομονωμένα ONt²⁹. Ένα άλλο μοντέλο ποντικού έχει αναπτυχθεί από την ίδια ερευνητική ομάδα με διασταύρωση της 2D2 σειράς με knock-in IgH (TH) ποντίκια ειδικά για την MOG. Το 60% αυτών των ποντικών αναπτύσσουν αυθόρμητα μια σοβαρή μορφή EAE, με αλλοιώσεις στο νωτιαίο μυελό και στο ON³⁰. Η τελευταία ειδική διαγονιδιακή σειρά των MOG^{TCRxThy1CFP} ποντικών συν-εκφράζει ειδικά στα RGCs και ελεγχόμενα από τον Thy1 υποκινητή μια κυανή φθορίζουσα πρωτεΐνη (CFP) ενώ παράλληλα επάγει βλάβη στο ON μετά την χορήγηση PTX (Bordetella pertussis toxin). Αυτό το μοντέλο αναπτύσσει αυθόρμητα ή επαγόμενα ONt, απουσία παραλυτικής νόσου³¹.

Τρέχουσα θεραπευτική προσέγγιση για την ONt

Η ONTT ήταν η πρώτη μακροχρόνια κλινική δοκιμή, μεγάλης κλίμακας (18 έτη από την περίοδο 1988-2006) που ανέλυσε το ρόλο των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της ONt, μαζί με διάφορα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου των ασθενών με ONt για την ανάπτυξη ΠΣ. Τα αποτελέσματα της ONTT διαμόρφωσαν εδώ και πολλά χρόνια τις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της ONt^{9, 16, 32-36}.

Το πρωτόκολλο που ακολουθείται με την IV χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης στην ONTT, χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη σε ασθενείς με ONt χωρίς βλάβες στην μαγνητική τομογραφία, σε ασθενείς με βλάβες της λευκής ουσίας που ικανοποιούν τα κριτήρια διάγνωσης της ΠΣ ή σε ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί στο παρελθόν με ΠΣ^{7, 36}.

Εκτός από τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της ΠΣ, έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη φάρμακα που ανήκουν σε μια διαφορετική κατηγορία που ονομάζονται παράγοντες ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (disease-modifying therapies, DMTs). Αυτές οι ενώσεις μεταβάλλουν τα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά της νόσου και μειώνουν την εμφάνιση υποτροπών, τον κίνδυνο σχηματισμού νέων αλλοιώσεων στο ΚΝΣ ενώ καθυστερούν και την κλινική εξέλιξη της νόσου³⁷. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως,





η ONt είναι ένα CIS που συσχετίζεται στενά με την ΠΣ και πολλές φορές είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση απομυελινωτικής βλάβης στην πορεία της ΠΣ. Πολλές μελέτες έχουν αναλύσει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΠΣ μετά από διαφορετικά CIS (π.χ. μονόπλευρη ONt, εστιακό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο ή σύνδρομο του εγκεφαλικού στελέχους, μερική μυελοπάθεια κτλ.) και μετά την χορήγηση DMTs. Τα φάρμακα της κατηγορίας των DMT που μελετήθηκαν σε αυτές τις δοκιμές ήταν κυρίως η ιντερφερόνη βήτα-1α, 1b, το glatiramer acetate και η τεριφλουμίδη (Πίνακας 1).

Επί του παρόντος, υπάρχει μια διχογνωμία σχετικά με τον ρόλο της θεραπείας της CIS, ONt με DMT παράγοντες. Γενικά, όταν η ONt συνοδεύεται από δύο ή περισσότερες βλάβες στην μαγνητική τομογραφία ή ο κίνδυνος ανάπτυξης ΠΣ είναι αυξημένος, συνιστάται από κάποιους ειδικούς να χρησιμοποιηθεί ένα από τα προαναφερθέντα DMT για την θεραπεία.

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων, οι ανοσοσφαιρίνες, έχουν δείξει ότι προάγουν τη διαδικασία της επαναμυελίνωσης σε πειραματικά μοντέλα ζώων για την ΠΣ^{38,39} και παρουσίασαν βελτίωση στην VA σε μια μικρή μη πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με ONt⁴⁰. Η ενδοφλέβια χρήση ανοσοσφαιρίνης G (IVIG) έδειξε οφέλη ως θεραπεία για τις διαλείπουσες μορφές της ΠΣ που παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις (relapsing-remitting)⁴¹⁻⁴³. Έτσι, η IVIG αποτελεί επί του παρόντος μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή δεύτερης γραμμής για ασθενείς με προβλήματα ανοχής της θεραπείας με DMTs ή με αντενδείξεις για θεραπεία με DMT ή τέλος για ασθενείς που αρνούνται τη λήψη DMTs λόγω μη ικανοποίησης με το δοσολογικό σχήμα (συχνές επισκέψεις). Από την άλλη πλευρά, δύο διπλά τυφλές, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ONt και χορήγηση IVIG δεν έδειξαν σημαντική βελτίωση στα

Πίνακας 1. Σύνοψη των μελετών που αναλύουν την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΠΣ μετά από CIS και έπειτα από χορήγηση παραγόντων ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (DMTs)

Παράγοντες Ανοσοτροποποιητικής Θεραπείας (DMTs)				
Παράγοντας	Δράση	Όνομα Μελέτης	Αποτελέσματα	Αναφορά
Ιντερφερόνη βήτα-1α (Avonex)	Κυτταροκίνη	Controlled High-Risk Avonex MS Prevention Study (CHAMPS)	Μειωμένες εγκεφαλικές βλάβες, λιγότερες νέες ή διευρυμένες βλάβες και μειωμένη ανάπτυξη CDMS (3 χρόνια follow-up)	Jacobs <i>et al.</i> , 2000; Champs Study Group, 2001.
Ιντερφερόνη βήτα-1α (Rebif)	Κυτταροκίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Early Treatment of Multiple Sclerosis Study (ETOMS) • Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis (PRISMS) 	Μειωμένη ανάπτυξη ΠΣ έπειτα από CIS	Comi <i>et al.</i> , 2001; Kappos <i>et al.</i> , 2006a
Ιντερφερόνη βήτα-1b	Κυτταροκίνη	Betaferon/Betaseron in Newly Emerging MS for Initial Treatment (BENEFIT)	Μειωμένη ανάπτυξη ΠΣ έπειτα από CIS	Kappos <i>et al.</i> , 2006b; Kappos <i>et al.</i> , 2009; Kappos <i>et al.</i> , 2016
Glatiramer acetate (GA, Copaxone, Glatopa)	Συνθετικό μείγμα πολυπεπτιδίων που περιέχει 4 αμινοξέο που ομοιάζουν με τη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP)	PreCISe study	Μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης CDMS κατά 45% στην ομάδα που έλαβε copaxone (σε σύγκριση με λήψη placebo) σε ασθενείς με CIS, συμπεριλαμβανομένης της ONt	Comi <i>et al.</i> , 2009
Τεριφλουμίδη	Ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, αναστολέα της διυδροροϊκής αφυδρογονάσης (DHODH)	Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC)	Μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης CDMS σε σύγκριση με το placebo	Miller <i>et al.</i> , 2014



λειτουργικά ή κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο^{44, 45}. Είναι γνωστό επίσης ότι υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις ONt που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς σε θεραπεία με IV στεροειδή, οι περιπτώσεις αυτές είναι γνωστές ως ONt ανθεκτικές στα στεροειδή. Αντίθετα με τις συνήθεις περιπτώσεις ONt, οι περιπτώσεις που είναι ανθεκτικές στα στεροειδή παρουσιάζουν βελτιωμένα τελικά κλινικά αποτελέσματα μετά από θεραπεία με IVIG ή διαδικασία πλάσμαφαίρεσης (PLEX)⁴⁶⁻⁴⁸.

Οι δράσεις της IVIG στην ΠΣ και συνεπώς και στην απομυελινωτική ONt συγκεντρώνονται στις ανοσοδιαμορφωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του παράγοντα. Η IVIG εξουδετερώνει τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και μειώνει την απόκριση των Β-κυττάρων. Επίσης, αναστέλλοντας τους Fc υποδοχείς των μακροφάγων, προτείνεται ότι η IVIG αναστέλλει την προκαλούμενη από μακροφάγα φαγοκυττάρωση της μυελίνης. Εκτός από τις δράσεις για τα μακροφάγα και τα Β-κύτταρα, η IVIG έχει αποδειχθεί ότι δρα στα Τ-κύτταρα και παίζει ρόλο στην ρύθμιση προ-φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών⁴⁹⁻⁵³.

Νέες και πειραματικές θεραπευτικές επιλογές

Η έρευνα πάνω στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη θεραπεία της ΠΣ επικεντρώνεται κυρίως στις διαδικασίες της επιστράτευσης και διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων (Oligodendrocyte precursor cells, OPCs), στις θέσεις απομυελίνωσης, καθώς και στην βελτίωση της διαδικασίας της επαναμυελίνωσης και της νευροπροστασίας.

Τα μόρια που σχετίζονται με τον NgR1 (Nogo-66, το διαμεμβρανικό τμήμα του Nogo-A) υποδοχέα έχουν μελετηθεί εκτενώς για το ρόλο τους στη διαφοροποίηση των OPCs και στην διαδικασία της αναγέννησης των νευρώνων^{54, 55}. Το Nogo-A δεσμεύεται με NgR1-r75-Lingo-1 σύμπλοκο και σηματοδοτεί μέσω του Rho-A (κυτταροσκελετικός ρυθμιστής) μπλοκάροντας την επιμήκυνση του νευράξονα⁵⁶. Τόσο το Lingo-1 όσο και το Nogo-A έχει δειχθεί ότι διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αναστολή της διαφοροποίησης των OPCs^{57, 58}. Η Mi και οι συνεργάτες της μελέτησαν την πιθανή συμμετοχή του Lingo-1 στη διαδικασία της μυελίνωσης. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν ότι η υπερέκφραση του Lingo-1 αναστέλλει τη μυελίνωση, χρησιμοποιώντας πολλαπλές διαφορετικές πειραματικές προσεγγίσεις.

Αντιθέτως, παρατηρήθηκε προαγωγή της μυελίνωσης μέσω ενίσχυσης της διαφοροποίησης των OPCs χρησιμοποιώντας διαφορετικούς ανταγωνιστές για τον Lingo-1⁵⁸. Επιπλέον, τα μεταλλάγματα για το Lingo-1 γονίδιο ολιγοδενδροκύτταρα φάνηκε ότι διαφοροποιούνται πρόωρα σε ώριμα και παρουσιάζουν πρόωπη μυελίνωση σε σύγκριση με τα φυσιολογικά πειραματόζωα. Τα anti-Lingo-1 αντισώματα χρησιμοποιή-

θηκαν στα μοντέλα της ΠΣ, EAE και Cuprizone, παρουσιάζοντας θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα^{55, 59}. Το αντίσωμα κατά του Lingo-1 (opicinimab) έχει αναπτυχθεί και έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, όπως τη SYNERGY και την AFFINITY, καθώς και για την οξεία ONt (μελέτη RENEW). Στη φάση 2 της τελευταίας κλινικής δοκιμής, τα αποτελέσματα δεν αποκάλυψαν καμία θετική επίδραση στην επαναμυελίνωση ή στη VA στις 24 εβδομάδες, αλλά έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά στα οπτικά προκλητά δυναμικά (full-field visual evoked potentials) στις 32 εβδομάδες, στην ομάδα που έλαβεopicinimab^{60, 61}.

Μια άλλη κατηγορία μορίων τα οποία μπορούν να στοχευθούν και να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία της ΠΣ, και κατ' επέκταση και της ONt, είναι οι υποδοχείς της μουσκαρινικής ακετυλοχολίνης (mAChRs). Η βενζοτροπίνη αποτελεί έναν πολύ γνωστό ανταγωνιστή των mAChRs και είναι ένα μόριο που για πολλά χρόνια χρησιμοποιείται στη νόσο του Πάρκινσον, επιδεικνύοντας καλό προφίλ ασφαλείας και με την ικανότητα να διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό⁶². Η βενζοτροπίνη ευνοεί τη διαφοροποίηση των OPCs τόσο in vitro όσο και in vivo και έχει φανεί ότι προάγει την επαναμυελίνωση σε πειραματικά μοντέλα της ΠΣ (cuprizone, EAE)⁶³. Το Clemastine (κλεμαστίνης) είναι μια συνθετική αιθανολαμίνη με αντι-ισταμινικές (H1-ανταγωνιστικές), αντιχολινεργικές και κατασταλτικές ιδιότητες. Αυτή η ένωση έχει ήδη εγκριθεί από το FDA ως αντισταμινικό φάρμακο και χρησιμοποιείται για αλλεργικές παθήσεις με πολύ καλό προφίλ ασφαλείας με per os χορήγηση⁶⁴. Ο Mei και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η βενζοτροπίνη καθώς και η κλεμαστίνη βελτιώναν τη μυελίνωση σε διαφορετικά μοντέλα για την ΠΣ^{65, 66}. Οι θετικές δράσεις της κλεμαστίνης στη μυελίνωση μαζί με τις ελάχιστες αρνητικές επιδράσεις της και τον εύκολο τρόπο χορήγησης της, την έκαναν ένα καλό υποψήφιο θεραπευτικό παράγοντα για κλινικές δοκιμές στην ΠΣ και την ONt⁶⁵. Στην κλινική δοκιμή ReBUILD έγινε μελέτη της θεραπευτικής ικανότητας της κλεμαστίνης σε υποτροπιάζουσες μορφές ΠΣ με συνοδό χρόνια απομυελινωτική ONt που βρισκόταν σε ανοσοτροποποιητική θεραπεία σταθερά. Η μελέτη αυτή παρουσίασε ορισμένα θετικά αποτελέσματα, αν και το πραγματικό κλινικό όφελος από αυτά ήταν μάλλον μέτριο⁶⁵. Μια άλλη κλινική δοκιμή που ξεκίνησε το 2016, και η οποία βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη, μελετά την επίδραση της κλεμαστίνης ως παράγοντα επαναμυελίνωσης σε ασθενείς με οξεία ONt (Αξιολόγηση της φουμαρικής κλεμαστίνης ως παράγοντα επαναμυελίνωσης στην οξεία νευρίτιδα (ReCOVER)). Το αποτέλεσμα της ReCOVER σίγουρα θα βελτιώσει τις γνώσεις μας πάνω στο ρόλο της κλεμαστίνης στην διαχείριση και θεραπεία της οξείας ONt.

Ως γνωστόν, σε κανονικούς μυελινωμένους άξονες, τα κανάλια Na⁺ συγκεντρώνονται στους κόμβους του Ranvier και μέσω εισροής Na⁺, συμβάλλουν στην





αλματώδη αγωγή του σήματος. Επί απομυελινωτικών συνθήκων στους νευράξονες, τα κανάλια Na^+ διανέμονται διάχυτα στις προσβεβλημένες περιοχές σε μία προσπάθεια να παράγουν μια λιγότερο καλή οργανωμένη, μη-αλματώδη μετάδοση του δυναμικού ενεργείας⁶⁷. Αυτή η μετάδοση σήματος επιτυγχάνεται με υψηλότερο ενεργειακό κόστος και με αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} , που με την σειρά του οδηγεί σε Ca^{2+} εξαρτώμενες εκφυλιστικές διεργασίες⁶⁸. Η φαινυτοΐνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων Na^+ που χρησιμοποιείται για πολλά χρόνια στην κλινική πρακτική ως αντιεπιληπτικός παράγοντας. Ο Raftopoulos και οι συνεργάτες του παρουσίασαν πρόσφατα τα αποτελέσματα μιας τυχαίοποιημένης κλινικής δοκιμής με τη χρήση φαινυτοΐνης σε ασθενείς με οξεία ONT⁶⁹. Η θεραπεία με φαινυτοΐνη συσχετίστηκε με σημαντικά βελτιωμένο πάχος της στοιβάδας των αξόνων των RGCs (retinal nerve fiber layer (RNFL), 30% μείωση στην απώλεια ινών της RNFL) μαζί με βελτίωση του συνολικού όγκου της ωχράς κηλίδας, χωρίς σημαντικές διαφορές στα VEP και την VA, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο⁶⁹. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποστηρίζουν τα θετικά αποτελέσματα των επιλεκτικών αναστολέων των διαύλων Na^+ στη νευροπροστασία των αξόνων του ON μετά από οξεία ONt.

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν επικεντρώσει τις προσπάθειές τους κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών στην ανακάλυψη νέων θεραπειών για τη αντιμετώπιση μη θεραπευόμενων έως τώρα παθολογιών του ON. Η ανάπτυξη και η πρόοδος που έχει επιτευχθεί πάνω στα πειραματικά μοντέλα στα τρωκτικά για την απομυελινωτική ONt έχουν περαιτέρω ενισχύσει τις γνώσεις μας πάνω σε αυτή την παθολογία. Οι μελέτες πάνω σε αυτά τα μοντέλα καθώς και τα αποτελέσματα από διάφορες κλινικές δοκιμές έχουν αποκαλύψει πολλές νέες πιθανές θεραπείες. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται ήδη γνωστές φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε άλλες παθήσεις αλλά και νέα φάρμακα ή θεραπευτικές προσεγγίσεις (πχ θεραπείες με βλαστοκύτταρα) που παρουσιάζουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα πάνω στον περιορισμό της βλάβης, στην προστασία και αναγέννηση των νευρικών κυττάρων και εν τέλει στη βελτίωση της οπτικής λειτουργίας.

Βιβλιογραφία

1. Ferrer, I. & Planas, A. M. Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: life and death struggle in the penumbra. *J Neuropathol Exp Neurol* **62**, 329-339 (2003).
2. Karve, I. P., Taylor, J. M. & Crack, P. J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol* **173**, 692-702 (2016).
3. Farkas, O. & Povlishock, J. T. Cellular and subcellular change evoked by diffuse traumatic brain injury: a complex web of change extending far beyond focal damage. *Prog Brain Res* **161**, 43-59 (2007).
4. Greve, M. W. & Zink, B. J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med* **76**, 97-104 (2009).
5. Li, H. Y., Ruan, Y. W., Ren, C. R., Cui, Q. & So, K. F. Mechanisms of secondary degeneration after partial optic nerve transection. *Neural Regen Res* **9**, 565-574 (2014).
6. Bowling, J. K. B. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. (Elsevier, 2015).
7. Yanoff, M. & Duker, J. S. *Ophthalmology*. 1 online resource (xxiii, 1411 pages) (2019).
8. Beck, R. W. *et al.* A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* **326**, 581-588 (1992).
9. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* **109**, 1673-1678 (1991).
10. Volpe, N. J. & Levin, L. A. How Should Patients With Indirect Traumatic Optic Neuropathy Be Treated? *J. Neuro-Ophthalmology* **31**, 169-174 (2011).
11. Dargahi, N. *et al.* Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci* **7**, (2017).
12. Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M. & Polman, C. H. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur. Neurol.* **72**, 132-141 (2014).
13. Roed, H. *et al.* Systemic T-cell activation in acute clinically isolated optic neuritis. *J Neuroimmunol* **162**, 165-172 (2005).
14. Soderstrom, M., Link, H., Xu, Z. & Fredriksson, S. Optic neuritis and multiple sclerosis: anti-MBP and anti-MBP peptide antibody-secreting cells are accumulated in CSF. *Neurology* **43**, 1215-1222 (1993).
15. Kurtzke, J. F. Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* **42**, 704-710 (1985).
16. Optic Neuritis Study, G. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* **115**, 1079-1082 e5 (2008).
17. Optic Neuritis Study, G. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* **65**, 727-732 (2008).
18. Bettelli, E. Building different mouse models for human MS. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1103**, 11-18 (2007).
19. Horstmann, L. *et al.* Inflammatory demyelination induces glia alterations and ganglion cell loss in the retina of an experimental autoimmune



- encephalomyelitis model. *J. Neuroinflammation* **10**, 1-12 (2013).
20. Shindler, K. S., Guan, Y., Ventura, E., Bennett, J. & Rostami, A. Retinal ganglion cell loss induced by acute optic neuritis in a relapsing model of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **12**, 526-532 (2006).
 21. Weissert, R. *et al.* MHC haplotype-dependent regulation of MOG-induced EAE in rats. *J. Clin. Invest.* **102**, 1265-1273 (1998).
 22. Kipp, M., Clarner, T., Dang, J., Copray, S. & Beyer, C. The cuprizone animal model: new insights into an old story. *Acta Neuropathol* **118**, 723-736 (2009).
 23. Namekata, K. *et al.* Dock3 protects myelin in the cuprizone model for demyelination. *Cell Death Dis* **5**, e1395 (2014).
 24. Arajo, S. E. S. *et al.* Inflammatory demyelination alters subcortical visual circuits. *J. Neuroinflammation* **14**, 1-13 (2017).
 25. Plemel, J. R. *et al.* Mechanisms of lysophosphatidylcholine-induced demyelination: A primary lipid disrupting myelinopathy. *Glia* **66**, 327-347 (2018).
 26. Mozafari, S. *et al.* Analysis of structural and molecular events associated with adult rat optic chiasm and nerves demyelination and remyelination; Possible role for 3rd ventricle proliferating cells. *NeuroMolecular Med.* **13**, 138-150 (2011).
 27. You, Y. *et al.* Visual evoked potential recording in a rat model of experimental optic nerve demyelination. *J. Vis. Exp.* **2015**, 1-5 (2015).
 28. You, Y., Klistorner, A., Thie, J. & Graham, S. L. Latency Delay of Visual Evoked Potential Is a Real Measurement of Demyelination in a Rat Model of Optic Neuritis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 6911-6918 (2011).
 29. Bettelli, E. *et al.* Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *J Exp Med* **197**, 1073-1081 (2003).
 30. Bettelli, E., Baeten, D., Jager, A., Sobel, R. A. & Kuchroo, V. K. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *J Clin Invest* **116**, 2393-2402 (2006).
 31. Lidster, K. *et al.* Neuroprotection in a novel mouse model of multiple sclerosis. *PLoS One* **8**, 1-15 (2013).
 32. Beck, R. W. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* **113**, 136-137 (1995).
 33. Beck, R. W. & Cleary, P. A. Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* **111**, 773-775 (1993).
 34. Beck, R. W. *et al.* Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* **137**, 77-83 (2004).
 35. Beck, R. W. *et al.* High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* **121**, 944-949 (2003).
 36. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. The Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* **115**, 1545-1552 (1997).
 37. Vargas, D. L. & Tyor, W. R. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med* **65**, 883-891 (2017).
 38. van Engelen, B. G., Miller, D. J., Pavelko, K. D., Hommes, O. R. & Rodriguez, M. Promotion of remyelination by polyclonal immunoglobulin in Theiler's virus-induced demyelination and in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57 Suppl**, 65-68 (1994).
 39. Rodriguez, M. & Lennon, V. A. Immunoglobulins promote remyelination in the central nervous system. *Ann Neurol* **27**, 12-17 (1990).
 40. van Engelen, B. G. *et al.* Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. *Ann Neurol* **32**, 834-835 (1992).
 41. Kocer, B., Yildirim-Gurel, S., Tali, E. T., Irkec, C. & Isik, S. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G. *Neuroradiology* **46**, 287-290 (2004).
 42. Sorensen, P. S., Fazekas, F. & Lee, M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* **9**, 557-563 (2002).
 43. Sorensen, P. S. *et al.* Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* **50**, 1273-1281 (1998).
 44. Noseworthy, J. H. *et al.* A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* **56**, 1514-1522 (2001).
 45. Roed, H. G. *et al.* A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* **64**, 804-810 (2005).
 46. Tselis, A. *et al.* Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol* **15**, 1163-1167 (2008).
 47. Roesner, S., Appel, R., Gbadamosi, J., Martin, R. & Heesen, C. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* **126**, 103-108 (2012).
 48. Deschamps, R. *et al.* Plasma exchange response





- in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol* **263**, 883-887 (2016).
49. Dalakas, M. C. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* **51**, (1998).
 50. Dalakas, M. C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* **22**, 1479-1497 (1999).
 51. Mouthon, L., Kaveri, S. & Kazatchkine, M. Immune modulating effects of intravenous immunoglobulin (IVIg) in autoimmune diseases. *Transfus. Sci.* **15**, 393-408 (1994).
 52. Kazatchkine, M. D. & Kaveri, S. V. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N. Engl. J. Med.* **345**, 747-755 (2001).
 53. Prasad, K. A. N., Kazatchkine, M. D. & Kaveri, S. V. Mechanisms of Action of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Immune-Mediated Diseases. in *Autoimmune Reactions* vol. 6 Suppl 2 383-394 (Humana Press, 1999).
 54. Cao, Z. *et al.* Receptors for myelin inhibitors: Structures and therapeutic opportunities. *Mol Cell Neurosci* **43**, 1-14 (2010).
 55. Rudick, R. A., Mi, S. & Sandrock Jr., A. W. LINGO-1 antagonists as therapy for multiple sclerosis: in vitro and in vivo evidence. *Expert Opin Biol Ther* **8**, 1561-1570 (2008).
 56. Song, H. & Poo, M. The cell biology of neuronal navigation. *Nat Cell Biol* **3**, E81-8 (2001).
 57. Lee, X. *et al.* NGF regulates the expression of axonal LINGO-1 to inhibit oligodendrocyte differentiation and myelination. *J Neurosci* **27**, 220-225 (2007).
 58. Mi, S. *et al.* LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. *Nat Neurosci* **8**, 745-751 (2005).
 59. Mi, S. *et al.* LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Med.* **13**, 1228-1233 (2007).
 60. Cadavid, D. *et al.* Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* **16**, 189-199 (2017).
 61. Petrillo, J. *et al.* Initial Impairment and Recovery of Vision-Related Functioning in Participants With Acute Optic Neuritis From the RENEW Trial of Opicinumab. *J Neuroophthalmol* (2018) doi:10.1097/WNO.0000000000000697.
 62. Friedman, J. H. *et al.* Benztropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* **48**, 1077-1081 (1997).
 63. Deshmukh, V. A. *et al.* A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. *Nature* **502**, 327-332 (2013).
 64. Frolund, L. *et al.* A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy* **45**, 254-261 (1990).
 65. Green, A. J. *et al.* Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* **390**, 2481-2489 (2017).
 66. Mei, F. *et al.* Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery. *Elife* **5**, (2016).
 67. Black, J. A., Newcombe, J., Trapp, B. D. & Waxman, S. G. Sodium channel expression within chronic multiple sclerosis plaques. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 828-837 (2007).
 68. Craner, M. J. *et al.* Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: Altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 8168-8173 (2004).
 69. Raftopoulos, R. *et al.* Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* **15**, 259-269 (2016).



ΟΙ ΠΟΛΥΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΤΕΡΟΥ, ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΟΣΟΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΟΠΩΣ Η ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ Η ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Χατζικωνσταντίνου Συμέλα^{1*}, Πουλίδου Βασιλική^{2*}, Αρναούτογλου Μαριάνθη^{2*}, Κάζης Δημήτριος^{1*}, Τσίγαλου Χριστίνα^{3*}, Ηλιόπουλος Ιωάννης^{4*}, Γρηγοριάδης Νικόλαος^{5*}, Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα^{5*}

¹ Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ Παπανικολάου, ΑΠΘ

² Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ

³ Εργαστήριο Μικροβιολογίας, ΠΓΝΑ, ΔΠΘ

⁴ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ Αλεξανδρούπολη

⁵ Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ

* Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΔΠΜΣ) «Νευροανοσολογία»

Περίληψη

Ο εγκέφαλος και το έντερο διατηρούν μία αμφίδρομη σχέση, που έχει περιγραφεί ως άξονας εντέρου-εγκεφάλου (gut-brain axis). Τα τελευταία χρόνια, μεγάλη σημασία έχει δοθεί στο μικροβίωμα του εντέρου, που μπορεί να ρυθμίζει τις ανοσιακές αποκρίσεις και να πυροδοτεί την εμφάνιση της αυτοανοσίας τόσο τοπικά όσο και σε απομακρυσμένα όργανα. Η ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος από το μικροβίωμα είναι σημαντική επειδή η φλεγμονώδης διαδικασία είναι βασικό στοιχείο πολλών νοσημάτων, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Η επικοινωνία στον άξονα μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου (microbiota-gut-brain axis) είναι αμφίδρομη και πραγματοποιείται μέσω νευρικών, ενδοκρινικών και ανοσολογικών μονοπατιών σηματοδότησης. Η διακυτταρική σηματοδότηση στα δύο συστήματα επιτυγχάνεται μέσω της έκφρασης κοινών σηματοδοτικών μορίων. Οι ιντεγκρίνες είναι μόρια προσκόλλησης που συμμετέχουν στη διαδικασία της μετανάστευσης των λευκών αιμοσφαιρίων στον εντερικό και στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και κατ' επέκταση στη ρύθμιση της φλεγμονής. Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των ιντεγκρινών και η τροποποίηση του μικροβιώματος αποτελούν θεραπευτικούς στόχους για ανοσοδιαμεσολαβούμενες νόσους του εντέρου και του εγκεφάλου.

Λέξεις κλειδιά: αυτοανοσία, πολλαπλή σκλήρυνση, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, μικροβίωμα, ιντεγκρίνες

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





THE COMPLEX RELATIONSHIP BETWEEN THE INTESTINE, GUT MICROBIOTA AND AUTOIMMUNITY: THE ROLE OF INTEGRINS AS THERAPEUTIC TARGETS IN IMMUNE-MEDIATED DISEASES MULTIPLE SCLEROSIS AND IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Chatzikonstantinou Symela^{1*}, Poulidou Vasiliki^{2*}, Arnaoutoglou Marianthi^{2*}, Kazis Dimitrios^{1*}, Tsigalou Christina^{3*}, Iliopoulos Ioannis^{4*}, Grigoriadis Nikolaos^{5*}, Boziki Marina Kleopatra^{5*}

¹ 3rd Neurological Department, Papanikolaou General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

² 1st Neurological Department, AHEPA General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

³ Microbiology Laboratory, Alexandroupolis General Hospital, Democritus University of Thrace

⁴ Neurological University Department, Alexandroupolis General Hospital, Democritus University of Thrace

⁵ 2nd Neurological University Department, AHEPA General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

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

Abstract

The brain and gut maintain a two-way relationship, which has been described as the gut-brain axis. Gut microbiota, part of the intestinal ecosystem, has recently gained attention because of its fundamental role in regulating immune responses both locally and systemically. This regulation is important because the inflammatory process is a key element of many diseases such as multiple sclerosis and idiopathic inflammatory bowel disease. Bidirectional signaling in microbiota-gut-brain axis is regulated at neural, endocrine and immune levels. Intracellular signaling in both systems is achieved through the expression of common signaling molecules. Integrins are adhesion molecules involved in the transmigration of immune cells across the intestine and blood-brain barrier. Administration of anti-integrin monoclonal antibodies and modification of intestinal microbiota can be both considered therapeutic targets for immune-mediated diseases.

Key words: autoimmunity, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, microbiota, integrins

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

1. Εισαγωγή

1.1. Πολλαπλή σκλήρυνση και Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με χαρακτηριστικό ιστοπαθολογικό υπόβαθρο την απομυελίνωση. Η αιτιολογία της νόσου πιστεύεται ότι συνιστά συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων [1]. Ο όρος ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει σειρά νοσημάτων με κοινό γνώρισμα τη διαταραχή της ανοσιακής ανοχής στο γαστρεντερικό σύστημα και την εκδήλωση τοπικής φλεγμονής. Κυριότεροι εκπρόσωποι είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα.

Είναι γνωστό ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν την

τάση να εμφανίζονται σε συνδυασμό, σε προδιατεθειμένα άτομα (clustering). Υπάρχουν πολλά στοιχεία που συνδέουν την ΠΣ και τις ΙΦΝΕ. Αυτά αφορούν επιδημιολογικούς δείκτες, συσχέτιση ως προς κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες και κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς [2, 3]. Εκτιμάται ότι τόσο οι ασθενείς με ΠΣ όσο και οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν πενήντα τοις εκατό αυξημένο κίνδυνο για νόσηση από ΙΦΝΕ και ΠΣ, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό [4]. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει μία σειρά από κοινούς περιβαλλοντικούς και πιθανώς αιτιολογικούς παράγοντες στα δύο νοσήματα. Αναφορικά τέτοιοι παράγοντες είναι η γεωγραφική εντόπιση στο βόρειο ημισφαίριο, ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, το οξειδωτικό στρες και περιβαλλοντικές τοξίνες [5]. Ακόμη, μια μελέτη με ανάλυση PheWAS (phenome-



wide association scan), ανέδειξε την κοινή ύπαρξη ενός γενετικού πολυμορφισμού (rs17234657) σε οικογενείς μορφές ΠΣ και ΙΦΝΕ [6]. Πιθανολογείται ότι αυτός ο γενετικός πολυμορφισμός συμμετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό των δύο νοσημάτων. Επιπρόσθετα, έχουν εντοπιστεί κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια μεταξύ των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων, όπως κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή και σηματοδοτικές οδοί που περιλαμβάνουν τον TNFα, τις ιντερλευκίνες (interleukins – IL) 12/23, IL4, IL10, IL-17, το CD40 και το STAT3. Διαταραχές σε υποπληθυσμούς T κυττάρων και της ισορροπίας αυτών καθώς και οι επιδράσεις μικροβιακών αντιγόνων στους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας θεωρείται ότι αποτελούν κοινά παθογενετικά στάδια στις δύο αυτές πολυπαραγοντικές φλεγμονώδεις νόσους. Ωστόσο, οι εκλυτικοί παράγοντες που οδηγούν στα παραπάνω δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Αναφέρονται διαταραχές στην ισορροπία των υποπληθυσμών Th1, Th2, Th17 και ρυθμιστικών T κυττάρων (T regs), τόσο στην ΠΣ όσο και στις ΙΦΝΕ. Η μετανάστευση των ανοσοκυττάρων στο εντερικό περιβάλλον και στο ΚΝΣ, που διαμεσολαμβάνεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ MAdCAM (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1) - α4β7 ιντεγκρίνης και VCAM (vascular cell adhesion molecule-1) - α4 ιντεγκρίνης αντίστοιχα, δραματίζει κεντρικό ρόλο στις δύο κατηγορίες νοσημάτων, και αποτελεί στόχο για ανάπτυξη θεραπειών [5, 7].

1.2. Αυξημένη εντερική διαπερατότητα, δυσβίωση και αυτοανοσία

Ο γαστρεντερικός σωλήνας περιέχει πληθώρα ανοσολογικών κυττάρων είτε διάσπαρτων, είτε οργανωμένων σε διακριτές δομές με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης ενός τόσο πολύπλοκου οικοσυστήματος. Από την άλλη πλευρά, το εντερικό μικροβίωμα αποικίζει τη γαστρεντερική οδό και ρυθμίζει λειτουργίες όπως η ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος, η αντίσταση στα παθογόνα και η διατήρηση της ακεραιότητας των φραγμών [8]. Σε συνθήκες ομοιόστασης, η ισορροπία μεταξύ των ωφέλιμων και των δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών είναι υπέρ των πρώτων, με φύλλα (phylum) όπως τα Bacteroidetes και Firmicutes να κυριαρχούν [9]. Παράγοντες όπως η διαίτα δυτικού τύπου και η υπέρμετρη χορήγηση αντιβιοτικών μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη παθογόνων έναντι συμβιωτικών μικροοργανισμών και τελικά στη απώλεια της ισορροπίας στη σύσταση και τη λειτουργία του μικροβιώματος, μια κατάσταση γνωστή ως δυσβίωση [10]. Ο εντερικός φραγμός (gut barrier) με τις επιμέρους φυσικές, βιοχημικές και ανοσολογικές ιδιότητές του, αποτρέπει την άμεση αλληλεπίδραση των μικροβίων του αυλού με τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος στο χόριο (immune barrier), περιορίζοντας έτσι την έναρξη ανοσολογικών αποκρίσεων κατά της συμβιωτικής χλωρίδας [11]. Η διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ της διαπερατότητας του εντερικού

επιθηλίου, της ισορροπίας συμβιωτικών και δυνητικά παθογόνων μικροβίων και της ανοσιακής απόκρισης έχουν μελετηθεί σε διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, όπως οι ΙΦΝΕ και η κοιλιόκακη. Η αλληλεπίδραση στην έκφραση των πρωτεϊνών των αποφρακτικών συνδέσεων (tight junctions), που συγκροτούν τα επιθηλιακά κύτταρα μεταξύ τους και σφραγίζουν τα κενά μεταξύ των κυττάρων, μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού (leaky gut), στοιχείο αναπόσπαστο στις ΙΦΝΕ [12]. Αυτή η αυξημένη διαπερατότητα επιτρέπει τη μεταφορά μικροοργανισμών, βακτηριακών προϊόντων και τοξινών διαμέσου του διαταραγμένου επιθηλίου, οδηγώντας στην έναρξη φλεγμονώδους απόκρισης στο έντερο και στη συστηματική κυκλοφορία [13]. Συνέπεια των ανωτέρω μηχανισμών είναι η εκδήλωση ανοσοδιαμεσολαμβούμενων νοσημάτων του εντέρου και του ΚΝΣ [14]. Για παράδειγμα, η χρόνια βακτηριακή μετατόπιση (microbial translocation) και τα αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide-LPS) που από τον αυλό του εντέρου εισέρχονται στην κυκλοφορία αποτελούν μια κατάσταση γνωστή ως ενδοτοξιναιμία που εμπλέκεται στην εξέλιξη της ΠΣ καθώς οδηγεί σε χρόνια συστηματική φλεγμονή [15]. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες που κυκλοφορούν συστηματικά διακυβεύουν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) και μπορούν να εισέλθουν εντός του εγκεφάλου και να ενεργοποιήσουν τη μικρογλία και τα αστροκύτταρα προωθώντας περαιτέρω το φλεγμονώδες περιβάλλον στα πλαίσια της αυτοανοσίας [16].

Οι διαταραχές της εντερικής διαπερατότητας στην Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ) και την ΠΣ έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια. Τα πρώτα στοιχεία για την επίδραση του “leaky gut” στην παθογένεση της ΠΣ αντλούνται από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρουν την αυξημένη επίπτωση της ΠΣ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, και αναφέρθηκαν παραπάνω. Οι Nouri και συν. κατέδειξαν την ύπαρξη αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού επιθηλίου σαν πρώιμο εύρημα που προηγείται των νευρολογικών συμπτωμάτων και σχετίζεται με αυξημένη διήθηση των προφλεγμονωδών Th1 και Th17 λεμφοκυττάρων στο χόριο [17]. Μάλιστα, η μεταφορά των αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων από τα πάσχοντα σε υγιή ποντίκια οδήγησε στην εμφάνιση παρόμοιων αλλαγών στο εντερικό επιθήλιο. Μια άλλη ομάδα ερευνητών απέδειξαν ότι ο βαθμός της διαταραχής της εντερικής διαπερατότητας συμβαδίζει με τη σοβαρότητα της νόσου στην ΠΑΕ και η θεραπεία με το στέλλεχος *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN), το οποίο διαθέτει προ-βιοτικές ιδιότητες, βελτιώνει τόσο τη νόσο όσο και την ομοιόσταση στο εντερικό επιθήλιο [18]. Οι Buscarinu και συν. μελέτησαν την εντερική διαπερατότητα με τη δοκιμασία λακτουλόζης και μαννιτόλης και ανέφεραν αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [14]. Ωστόσο, αυτά τα





ευρήματα δεν είναι αρκετά για να διευκρινίσουν εάν η διαταραχή της εντερικής διαπερατότητας αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ή επιφανόμενο της ΠΣ. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αποτύχει να τεκμηριώσουν μια σχέση αιτίας-αιτιατού παρά μόνο τις αμφίδρομες σχέσεις του μικροβιώματος με την παθολογία, τις κλινικές εκδηλώσεις και την πρόγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων [19]. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες, σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών και στοχεύοντας στη διευκρίνιση των μηχανισμών που συνδέουν τα δύο φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένων των ανοσιακών σηματοδοτικών μονοπατιών και τη συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος.

Προς αυτήν την κατεύθυνση, πειραματικές έρευνες έχουν επισημάνει το ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην παθολογία της ΠΑΕ [20]. Η αλληλαγία της μικροβιακής σύνθεσης μπορεί να επηρεάσει την ισορροπία των φαινοτύπων των T λεμφοκυττάρων στο χόριο του εντέρου υπέρ αυτών με εκτελεστικές λειτουργίες, ενεργοποιώντας και ενισχύοντας παράλληλα τα αυτοαντιδρώντα έναντι επιτόπου της μυελίνης T λεμφοκύτταρα [21]. Ακόμη, έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια μελέτες για την καταγραφή και την ανάδειξη πιθανής διαφοροποίησης στο εντερικό προφίλ ασθενών με ΠΣ με τη χρήση των τεχνικών 16sRNA sequencing ή shotgun metagenomic sequencing. Η έρευνα για τον καθορισμό του εντερικού μικροβιώματος επεκτείνεται και συμπληρώνεται και με τεχνικές για το χαρακτηρισμό των πρωτεϊνών (πρωτεωμική ανάλυση) και των μεταβολικών μονοπατιών (μεταβολομική) [16, 22]. Πρόσφατα, μια συστηματική ανασκόπηση μελετών που αφορούν στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με ΠΣ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, συνολικά, δεν φαίνεται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ποικιλομορφία (diversity) του εντερικού μικροβιώματος στην ΠΣ. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν διαφορές σε επίπεδο τάξεων των μικροβίων (taxa) και διαπιστώθηκαν κοινά πρότυπα εντερικής δυσβίωσης σε ασθενείς με ΠΣ [23]. Οι μηχανισμοί που συνδέουν τη δυσβίωση στο έντερο με την αυτοανοσία στο ΚΝΣ δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Πιθανολογείται ότι εμπλέκονται μηχανισμοί ενεργοποίησης των αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων όπως η μοριακή μίμηση (molecular mimicry), η παράπλευρη ενεργοποίηση (bystander activation) και η ενίσχυση της αυτοανοσίας από τις παραγόμενες κυτταροκίνες [24-26]. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό το τμήμα του εντέρου στο οποίο γίνεται η ενεργοποίηση, καθώς στο λεπτό έντερο φαίνεται να παίζουν σημαντικότερο ρόλο τα διεγερτικά προφλεγμονώδη σήματα, ενώ στο παχύ έντερο κυριαρχεί η απώλεια των κατασταλτικών μηχανισμών και της διαφοροποίησης των T ρυθμιστικών κυττάρων [25].

1.3. Άξονας μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου

Με βάση τα παραπάνω ερευνητικά ευρήματα μελετάται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια η αμφί-

δρομη επικοινωνία στον άξονα «μικροβίωμα - έντερο - εγκεφάλου» μέσω μονοπατιών σηματοδότησης που περιλαμβάνουν νευρικές, μεταβολικές, ανοσοολογικές και ενδοκρινικές οδούς [27]. Στις σηματοδοτικές αυτές οδούς περιλαμβάνονται η νευρική επικοινωνία μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου, ο νευροενδοκρινικός άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, νευροδιαβιβαστές που συντίθεται από εντερικά βακτήρια, μεταβολίτες του μικροβιώματος καθώς και το ανοσιακό σύστημα.

Το πνευμονογαστρικό νεύρο έχει αναγνωριστεί ως κύριος μεσολαβητής μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του ΚΝΣ. Οι προσαγωγές νευρικές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου μπορούν να ενεργοποιηθούν είτε άμεσα μέσω των εντεροενδοκρινικών κυττάρων είτε άμεσα απευθείας από τα μικρόβια και να μεταφέρουν πληροφορίες στο εγκεφαλικό στέλεχος [28]. Το νεύρο αυτό, που θεωρείται ότι εκπληρώνει αντιφλεγμονώδεις δράσεις [29], με τις απαγωγές του ίνες να μεταφέρουν πληροφορίες πίσω στο έντερο μπορεί να τροποποιήσει έμμεσα τη μικροχλωρίδα επιδρώντας στην έκκριση της βληννης, στη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και στην ανοσοολογική απάντηση [28, 29].

Το νευροενδοκρινικό μονοπάτι σηματοδότησης μεσολαβείται κυρίως από τους νευροδιαβιβαστές και άλλες νευρορρυθμιστικές ορμόνες. Η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των αμινοξέων, τα προϊόντα των οποίων μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση ορισμένων νευροδιαβιβαστών. Πάνω από το 90% της συνολικής σεροτονίνης του σώματος παράγεται στο έντερο από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα, μια υποομάδα των εντεροενδοκρινικών κυττάρων, μέσω του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης [30, 31]. Ορισμένα σπορογόνα βακτήρια ρυθμίζουν μεταβολίτες που ευνοούν τη βιοσύνθεση της σεροτονίνης στο κόλον, πιθανώς μέσω αύξησης της έκφρασης της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι στείρα πειραματόζωα εμφανίζουν μικρότερες συγκεντρώσεις σεροτονίνης στην κυκλοφορία [30, 32]. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ορισμένα μικρόβια μπορούν να παράγουν νευροδιαβιβαστές de novo όπως για παράδειγμα στελέχη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* παράγουν γ-αμινοβουτυρικό, τον κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή, ενώ άλλα είδη μπορούν να συνθέσουν ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και ακετυλοχολίνη [33, 34]. Οι μεταβολίτες των μικροβίων έχουν επίσης θέση στην επικοινωνία μικροβιώματος και εγκεφάλου και ιδιαίτερα στη ρύθμιση της συμπεριφοράς. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (short-chain fatty acids-SCFAs), που αποτελούν προϊόντα αναερόβιου μεταβολισμού των μικροβίων από διάσπαση άπεπτων υδατανθράκων, μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση ορμονών από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα, όπως η χολοκυστονίνη (CCK), το πεπτίδιο ΥΥ (PYY) και το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο (GLP-1) [35].



Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων αποτελεί ένα ακόμη νευροενδοκρινικό μονοπάτι σηματοδότησης ανάμεσα στον εγκέφαλο και στο μικροβίωμα, υπεύθυνο για τη ρύθμιση της απάντησης στο στρες [31]. Μελέτες δείχνουν ότι το μικροβίωμα είναι απαραίτητο στην ανάπτυξη και ωρίμανση του άξονα αυτού, καθώς στείρα πειραματόζωα επιδεικνύουν μια παθολογικά αυξημένη απάντηση στο στρες [36-38]. Από την άλλη πλευρά, η ενεργοποίηση του άξονα και η τελική έκκριση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να τροποποιήσει τη σύνθεση του μικροβιώματος, παρεμβαίνοντας στην παραγωγή της βλήννης, στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και στη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου [39-42].

Το ανοσιακό σύστημα, με τις παραγόμενες κυτταροκίνες και τα ενεργοποιημένα ανοσιακά κύτταρα, μπορεί να δρα ως μεσολαβητής μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου. Σε συνθήκες δυσβίωσης και διάσπασης του εντερικού επιθηλίου, ο LPS των μικροβίων αλληλεπιδρά με τους TLR4 (toll-like receptors) των ανοσιακών κυττάρων του υποκείμενου ανοσολογικού φραγμού, με αποτέλεσμα την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών [35]. Οι κυτταροκίνες μπορούν να σηματοδοτήσουν στον εγκέφαλο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου ή να εισέλθουν στην κυκλοφορία και να προσεγγίσουν τον ΑΕΦ επιδρώντας στη διαπερατότητα του, ή ακόμη να εισέλθουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μέσω των περικοιλιακών οργάνων (circumventricular organs) [27, 35, 43].

Ο εντερικός φραγμός και ο ΑΕΦ παίζουν επίσης ενεργό ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ εντέρου, μικροβιώματος και εγκεφάλου και η σημασία τους έχει αναγνωριστεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Αναφέραμε ήδη παραπάνω τον ρόλο του εντερικού φραγμού και τη συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης διαταραχής στη διαπερατότητα του επιθηλίου (leaky gut) και της μετέπειτα προκαλούμενης μικροβιακής δυσβίωσης και χρόνιας φλεγμονής. Όσον αφορά τον ΑΕΦ και τα κύτταρα που συγκροτούν τη νευραγγειακή μονάδα, η επίδραση του μικροβιώματος στη λειτουργία τους αποδεικνύεται από μελέτες σε στείρα πειραματόζωα που παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα του ΑΕΦ. Αυτή η αυξημένη διαπερατότητα οφείλεται κυρίως στην αποδιοργάνωση των πρωτεϊνών των αποφρακτικών συνδέσεων και στη μειωμένη έκφραση της occludin και της claudin-5 [44]. Ο επαναποικισμός των στείρων πειραματόζωων με βακτηριακά γένη που παράγουν SCFAs μπορεί να ενισχύσει ξανά την ακεραιότητα του ενδοθηλίου [44]. Η απουσία του μικροβιώματος ή ακόμη και η λιγότερο ποικίλη σύνθεση αυτού, έχουν επίσης αρνητικό αντίκτυπο και στα μικρογλοιακά κύτταρα καθιστώντας τα ανεπαρκή για την επαγωγή ώριμων ανοσιακών αποκρίσεων [45]. Μεταβολίτες των μικροβίων μπορεί να έχουν ρυθμιστικό ρόλο και στα αστροκύτταρα, μέσω του αρυλ-υδρογονανθρακικού υποδοχέα (aryl hydrocarbon receptor-AhR). Η τρυπτοφάνη μεταβολίζεται από τα μικρόβια του

εντέρου σε ινδόλεις, που είναι αγωνιστές του AhR, ενεργοποιώντας τη σηματοδότηση μέσω του AhR και μειώνοντας τη νευροφλεγμονή στην ΠΑΕ [46]. Μια πρόσφατη έρευνα υπογραμμίζει επίσης τη σύνδεση μεταξύ του μικροβιώματος και της μυελίνωσης, παραθέτοντας αποτελέσματα τροποποιημένων έκφρασης των γονιδίων της μυελίνωσης και των επιπέδων των πρωτεϊνών της μυελίνης στον προμετωπιαίο φλοιό στείρων πειραματόζωων [47].

2. Ιντεγκρίνες

Οι ιντεγκρίνες ανήκουν στην οικογένεια των μορίων προσκόλλησης, μαζί με τις σελεκτίνες (selectins), τις καντερίνες (cadherins), τη γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin gene superfamily – IgSF) και το CD44 [48]. Πρόκειται για μια ομάδα διαμεμβρανικών υποδοχέων της βασικής μεμβράνης των κυττάρων που εξυπηρετούν τη διακυτταρική (cell-cell) επικοινωνία και τις αλληλεπιδράσεις του κυττάρου με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (cell-extracellular matrix).

Αποτελούν σύνδεσμο μεταξύ του εξωτερικού κυτταροσκελετού, ιδίως του συστήματος μικροϊνιδίων και ακτίνης και των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, όπως η λαμινίνη, το κολληγόνο και η φιμπρονεκτίνη, προσφέροντας στο κύτταρο την απαραίτητη σταθερότητα για την επιβίωσή του. Επίσης ρυθμίζουν τις αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν κατά τη μετακίνηση των κυττάρων [49-50].

Η λειτουργία των ιντεγκρινών, για τη διαμεσολήψη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των κυττάρων και του εξωκυττάρου περιβάλλοντος είναι θεμελιώδης καθώς εμπλέκονται στην μορφογένεση κατά την ανάπτυξη και στην ομοιοστασία όλων των οργάνων στον ενήλικα. Συμμετέχουν στη διαδικασία της εμβρυογένεσης, της αναδιαμόρφωσης των ιστών και της ιστικής επούλωσης μετά από τραυματισμό, της εξαγγελίωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, της πήξης του αίματος, της φλεγμονής, αλλά και της ιστικής διήθησης των όγκων [51, 52].

Στο ΚΝΣ, η συμβολή των ιντεγκρινών στην προσκόλληση και στη μετανάστευση των κυττάρων, κατέχει κεντρικό ρόλο σε δύο βασικές λειτουργίες, τη νευρική ανάπτυξη και τη νευροφλεγμονή [53]. Επιπλέον, οι ιντεγκρίνες ρυθμίζουν τη διακίνηση των λευκοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του εντέρου και στον λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το έντερο (gut-associated lymphoid tissue GALT), συμβάλλοντας στη διατήρηση ακέραιων ανοσιακών μηχανισμών και στη ρύθμιση της φλεγμονής [54].

2.1. Ιντεγκρίνες στην αυτοάνοση

Στα πλαίσια αυτοάνοσων παθήσεων υπάρχει χρόνια φλεγμονή, δηλαδή αυξημένη συσσώρευση λευκοκυττάρων στις φλεγμαινύουσες εστίες. Η σημασία της





παρουσίας των ιντεγκρινών στις αυτοάνοσες παθήσεις, επομένως, είναι μεγάλη.

Μία σημαντική παρατήρηση κατά τη μελέτη του ρόλου των ιντεγκρινών στην παθογένεση φλεγμονωδών νοσημάτων είναι το γεγονός ότι οι ιντεγκρίνες και, επομένως και τα λεμφοκύτταρα, παρουσιάζουν οργανοειδικό τροπισμό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της στρατολόγησης μοναδικού συνδυασμού μορίων προσκόλλησης και υποδοχέων χημειοκινών, για την μετανάστευση σε κάθε όργανο [55, 56]. Για παράδειγμα, τα ειδικά για το έντερο T-κύτταρα, που συμμετέχουν στην παθογένεση των ΙΦΝΕ εκφράζουν την ιντεγκρίνη α4β7 και τον υποδοχέα χημειοκίνης CCR9, ενώ τα T-κύτταρα με τροπισμό για το ΚΝΣ, εκφράζουν την ιντεγκρίνη α4β1 και συμμετέχουν στην παθογένεση της ΠΣ [57].

2.2. Ιντεγκρίνες στην ΠΣ

Το πρώτο στάδιο της παθογένεσης της ΠΣ περιλαμβάνει την ενεργοποίηση και κλωνική επέκταση προ-φλεγμονωδών, αυτοαντιδραστικών T κυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία, ενάντια σε ένα αντιγόνο σχετιζόμενο με μυελίνη (*antigen-related*) [58]. Αφού ενεργοποιηθούν, πρέπει εν συνεχεία τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα της περιφέρειας καθώς και άλλα φλεγμονώδη λευκά κύτταρα (μακροφάγα) να μετακινηθούν εντός του ΚΝΣ. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της έκφρασης μορίων προσκόλλησης που μεσολαβούν στην διαδικασία της διαπίδυσης του ΑΕΦ. Οι ιντεγκρίνες εκφράζονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T-κυττάρων και αλληλεπιδρούν με μόρια κυτταρικής προσκόλλησης των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων (*vascular cell adhesion molecules – VCAMs*). Με τη δράση των ιντεγκρινών τα λευκά αιμοσφαίρια κατορθώνουν να προσδεθούν ισχυρά στο ενδοθήλιο των αγγείων για να περάσουν μέσα από αυτό στο ΚΝΣ. Οι χημειοκίνες συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των ιντεγκρινών. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες είναι λιπτικά ένζυμα που συμβάλλουν στη λύση του ΑΕΦ. Η συντονισμένη δράση των ανωτέρω οδηγεί σε τοπική μεταβολή της διαπερατότητας του ΑΕΦ και στην είσοδο των ανοσιακών κυττάρων στο ΚΝΣ [59].

Οι αρχικές έρευνες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η προσκόλληση λευκοκυττάρων στο φλεγμαίνον ενδοθήλιο του ΚΝΣ διαμεσολαβείται από την αλληλεπίδραση α4β1-ιντεγκρίνης / VCAM-1 [60,61]. Σε πειράματα ποντικών στο μοντέλο της ΠΑΕ, οι Baron και συν. απέδειξαν ότι μόνο τα αντιγονοειδικά T κύτταρα που εκφράζουν α4β1-ιντεγκρίνη μπορούν να μεταναστεύσουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και ότι η δέσμευση της α4-ιντεγκρίνης με αντισώματα αναστέλλει τη μεταφορά των T κυττάρων εντός του ΚΝΣ [62]. Η δράση των αντισωμάτων anti- α4 οφείλεται στον αποκλεισμό της α4β1- και όχι της α4β7-ιντεγκρίνης, όπως διευκρινίστηκε με πειράματα που χρησιμοποίησαν αντισώματα έναντι του α4β7 ετεροδιμερούς ή της β7-ιντεγκρίνης [62,63]. Περαιτέρω *in vitro* και *in*

vivo μελέτες, χρησιμοποιώντας *intravital* μικροσκοπία, υποστήριξαν τη μεσολάβηση της αλληλεπίδρασης α4β1-ιντεγκρίνης με το VCAM-1, στην προσκόλληση των T κυττάρων στο αγγειακό σύστημα της λευκής ουσίας του ΚΝΣ [64, 65]. Επιπλέον, η α4β1-ιντεγκρίνη απεδείχθη ότι μεσολαβεί τόσο στην αρχική πρόσληψη εγκεφαλιτογόνων T κυττάρων καθώς και στη δευτερογενή διείσδυση φλεγμονωδών κυττάρων, αναδεικνύοντας έναν διπλό ρόλο στην έναρξη και τη διατήρηση της φλεγμονής του ΚΝΣ. Πέραν δηλαδή των T-κυττάρων, φαίνεται ότι η α4β1-ιντεγκρίνη εμπλέκεται και στην μετανάστευση άλλων τύπων ανοσοκυττάρων στο φλεγμαίνον ΚΝΣ, όπως τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα [66] και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (*natural killer cells-NK*) [67].

Ακόμη, βρέθηκε ότι τα μυελοειδή κύτταρα, δεν εξαρτώνται από την α4β1 ιντεγκρίνη για τη διαπίδυση τους εντός του ΚΝΣ, σε καταστάσεις φλεγμονής. Επομένως, το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αντισωμάτων έναντι της α4 αποδόθηκε στην αναστολή της εξαγωγής των T-κυττάρων, πρωτίστως. Η εμπλοκή της α4β1 ιντεγκρίνης στην παθογένεση της ΠΣ την καθιστά υποψήφιο θεραπευτικό στόχο για την τροποποίηση της πορείας της νόσου [56].

Αρκετές μελέτες διερεύνησαν τον ρόλο της οικογένειας των β2 ιντεγκρινών και των συνδετών τους στην παθογένεση της ΠΑΕ και της ΠΣ. Η εκλεκτική αναστολή των β2 ιντεγκρινών αLβ2 (CD11a , LFA-1) , αMβ2 (CD11b , Mac-1) και αXβ2 (p150/95, CD11c), με χρήση ειδικών αντισωμάτων απεδείχθη ότι μπορεί να καθυστερήσει ή να καταστείλει την έναρξη της ΠΑΕ [68-71]. Ωστόσο, η αLβ2 ιντεγκρίνη εμπλέκεται και σε άλλες λειτουργίες πέραν της μετανάστευσης των T κυττάρων, όπως της δράσης της ως συνδιεγερτικό μόριο ή τη λειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs). Σε ένα πείραμα σε ποντίκια, η εξάλειψη της αLβ2 οδήγησε σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ T κυτταροτοξικών και T ρυθμιστικών κυττάρων, υπέρ των δεύτερων, με συνέπεια την επιδείνωση της ΠΑΕ [72]. Ακόμη, όσον αφορά τον ρόλο της αLβ2 στη μετανάστευση των T λεμφοκυττάρων διαμέσου του ΑΕΦ, παρατηρήθηκε ότι η αLβ2 συμμετέχει στην διαπίδυση του ενδοθηλίου αλλά όχι στην αρχική προσκόλληση στο ενδοθήλιο [64]. Επομένως, τα ευρήματα για αυτή την οικογένεια ιντεγκρινών είναι αντιφατικά.

Με βάση το γεγονός ότι τόσο τα Th1 λεμφοκύτταρα όσο και τα Th17 λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΠΑΕ [59], η εμπλοκή της αLβ2 στην πρόσληψη αυτών των ξεχωριστών πληθυσμών λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ μελετήθηκε διεξοδικά. Οι Rothhammer και συν. έδειξαν ότι η αLβ2 είναι απαραίτητη για τη διακίνηση Th17 στο φλεγμαίνον ΚΝΣ. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, τα κύτταρα Th1 και Th17 χρησιμοποιούν διαφορετικές ιντεγκρίνες για τη μετάβασή τους στο ΚΝΣ. Η δέσμευση της α4-ιντεγκρίνης με αντισώματα οδήγησε σε πρόληψη της ΠΑΕ που επάγεται με την παθητική μεταφορά Th1 αλλά όχι και



Th17 λεμφοκυττάρων. Φαίνεται δηλαδή, ότι τα Th17 κύτταρα εισέρχονται στο ΚΝΣ με τρόπο ανεξάρτητο της α4-ιντεγκρίνης. Συγκεκριμένα, η διείσδυση κυττάρων Th17 στο εγκεφαλικό παρέγχυμα διαμεσολαμβάνεται από την αLβ2 [56].

Ακόμη, πρόσφατα ευρήματα από πειράματα με μικροσκοπία φθορισμού σε μοντέλο ΠΑΕ, κατέγραψαν ότι η ενδοραχιαία έγχυση ενός αντισώματος αντι-LFA-1 κατά την εμφάνιση της νόσου ανέστειλε σημαντικά την εξέλιξη της ΠΑΕ και επίσης μείωσε σημαντικά τη νευρο-φλεγμονή στους ανοσοποιημένους ποντικούς. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι το LFA-1 (αLβ2) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη μετανάστευση των T κυττάρων κατά τη διάρκεια της ΠΑΕ. Η κινητική τόσο των Th1 και Th17 επηρεάστηκε από τον αποκλεισμό της LFA-1, ωστόσο, η δομή και οι βιομηχανικοί παράγοντες επηρεάστηκαν μόνο στα Th1 και όχι στα Th17 κύτταρα [73].

2.3. Ιντεγκρίνες στις ΙΦΝΕ

Η διαταραχή στη συσσώρευση λευκοκυττάρων θεωρείται χαρακτηριστικό γνώρισμα στις ΙΦΝΕ, όπου παρατηρείται επιταχυνόμενη πρόσληψη ή ενίσχυση της κατακράτησης (μέσω σημάτων από χημειο-ελκυστικά μόρια) T κυττάρων, στις εστίες της φλεγμονής. Οι ιντεγκρίνες και οι συνδέτες τους κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, καθώς διαμεσολαμβάνουν στην μεταφορά των λεμφοκυττάρων και άλλων ανοσοκυττάρων στον φλεγμαινόντα εντερικό ιστό. Μπορεί ακόμη να συμμετέχουν στην παθογένεση εξω-εντερικών φλεγμονωδών εκδηλώσεων των ΙΦΝΕ. Τα ακόλουθα μόρια προσκόλλησης, της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών έχουν επίσης αποδεδειγμένα ρόλο στις ΙΦΝΕ: το ICAM-1, το VCAM-1 και το MAdCAM-1 [74].

Μελέτες σε ζωικά πειραματικά μοντέλα ΙΦΝΕ έχουν στοιχειοθετήσει την σημαντική συμβολή των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών στην εντερική φλεγμονή. Αρχικά, έχει αποδειχθεί ο κεντρικός ρόλος των β7-ιντεγκρινών στη διαμόρφωση του GALT, που περιλαμβάνει τις πλάκες του Peyer, τα λεμφοκύτταρα του χορίου του εντέρου (lamina propria) και τα ενδο-επιθηλιακά λεμφοκύτταρα του εντέρου (intraepithelial lymphocytes-IELs) [75, 76]. Μετά τη χορήγηση αντισωμάτων που στοχεύουν στην α4 ιντεγκρίνη ή στην β7 υπομονάδα, που συνδιαμορφώνουν την α4β7-ιντεγκρίνη, εξασθένησε σημαντικά η συγκέντρωση των T κυττάρων στις πλάκες του Peyer, χωρίς να επηρεαστεί η συγκέντρωσή τους σε περιφερικούς λεμφαδένες [74].

Σε μελέτες β7 knockout ποντικών αναδείχθηκε η συμμετοχή της β7-ιντεγκρίνης στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων των πλάκων του Peyer [77]. Παράλληλα, η θεραπεία με αντισώματα αντι-β7 και αντι-MAdCAM-1 βρέθηκε ότι βελτιώνει την πειραματική χρόνια κολίτιδα σε ποντίκια, αποκαθιστώντας τη συγκέντρωση T κυττάρων

στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και στους μεσεντέριους λεμφαδένες [78]. Ακόμη, η συμμετοχή των β7 ιντεγκρινών μελετήθηκε στην παθογένεση φλεγμονώδους ειλεΐτιδας τύπου Crohn σε ποντίκια, όπου διαπιστώθηκε ότι η αναστολή της β7-ιντεγκρίνης ήταν αποτελεσματική για να καταστείλει σημαντικά την φλεγμονή, μόνο όταν συνδυάστηκε με αναστολή της L-σελεκτίνης [79]. Στο ίδιο μοντέλο, διαπιστώθηκε ότι οι β7 ιντεγκρίνες διαμεσολαμβάνουν επιπρόσθετα την συγκέντρωση B κυττάρων, πέρα από T, στους μεσεντέριους λεμφαδένες κατά τη φλεγμονή [80].

Σε ένα TNF-εξαρτώμενο μοντέλο της νόσου του Crohn αναδείχθηκε επίσης η εξάρτηση της μετανάστευσης των T κυττάρων στον βλεννογόνο του εντέρου από τις β7 ιντεγκρίνες. Επίσης, μετά την πλήρη εξάλειψη των β7 ιντεγκρινών ανέστρεψε πλήρως την εξέλιξη της κολίτιδας, στο ίδιο μοντέλο [81]. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι οι β7 ιντεγκρίνες συμμετέχουν στη λειτουργία των κυττάρων της φυσικής ανοσίας, στα πλαίσια εντερικής φλεγμονής [82].

Ακόμη, όπως και στις μελέτες της ΠΣ έχει διερευνηθεί και εδώ ο ρόλος της οικογένειας των β2 ιντεγκρινών και των συνδετών τους στην παθογένεση της πειραματικής κολίτιδας. Η χορήγηση αντισωμάτων έναντι της αMβ2 (Mac-1) ιντεγκρίνης σε μοντέλο ποντικών με κολίτιδα επαγόμενη από 2,4,6-τρινιτροβενζολοσουλφονικό οξύ συσχετίστηκε με μείωση της συγκέντρωσης λεμφοκυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο και συνοδό περιορισμό της φλεγμονώδους διεργασίας [83]. Επιπλέον πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η έκφραση της αLβ2 (LFA-1) ιντεγκρίνης σε T κύτταρα είναι απαραίτητη για την πρόκληση της νόσου και για την προσέλκυση των CD4 + T κυττάρων στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στη lamina propria [56, 84].

Η αναγνώριση του ρόλου των ιντεγκρινών των λευκοκυττάρων σε μοντέλα ΙΦΝΕ άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων, όπως περιγράφεται στο επόμενο κεφάλαιο [80].

3. Τροποποιητές των ιντεγκρινών στη θεραπεία της ΠΣ και των ΙΦΝΕ

Η χρήση αντισωμάτων κατά των α4 ιντεγκρινών, για την αναστολή της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων μέσα από το αγγειακό ενδοθήλιο, εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1992 από τους Yednock και συν., σε μοντέλο ΠΑΕ. Το ανωτέρω πείραμα διεξήχθη σε ποντίκια με ΠΑΕ, που έλαβαν αγωγή με αντισώματα anti-α4β1 ιντεγκρίνης (anti VLA-4) [60].

Το natalizumab εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία πολλαπλής σκλήρυνσης και νόσου Crohn, το 1998, και είναι το πρώτο φάρμακο έναντι ιντεγκρίνης που κυκλοφόρησε. Το 2005 κυκλοφόρησε στην αγορά με την εμπορική ονομασία Tysabri. Πρόκειται για ένα ανθρωποποιημένο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται στην α4 αλυσίδα της α4β7





ιντεγκρίνης, που εκφράζεται στην επιφάνεια όλων των λευκοκυττάρων εκτός των ουδετεροφίλων, καθώς και στις υπόλοιπες ιντεγκρίνες της α4 οικογένειας. Στοιχώντας την κοινή α4 υπομονάδα των 2 ετεροδιμερών ιντεγκρίνης, το natalizumab αποκλείει τόσο την αβ1 όσο και την αβ7 και τις αλληλεπιδράσεις τους με τη φιμπρονεκτίνη, το VCAM-1 και το MAdCAM-1. Το αντίσωμα κατασκευάστηκε σε ένα υπόστρωμα IgG4, ώστε να μην προκαλεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η δράση του natalizumab οδηγεί σε περιορισμό της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων και της συγκέντρωσης ανώριμων δενδριτικών κυττάρων και φυσικών κυττάρων φονέων. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζει την δίοδο τους μέσω του ΑΕΦ και προκαλεί συσσώρευση λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Επομένως, το θεραπευτικό αποτέλεσμα του natalizumab σε ασθενείς με ΠΣ σχετίζεται με τη μείωση των φλεγμονωδών διεργασιών στο ΚΝΣ.

Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση των κλινικών δοκιμών φάσης III [85,86], το natalizumab εγκρίθηκε ως η πρώτη στοχευμένη θεραπεία για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ΠΣ. Σε μελέτες φάσης II και III φάνηκε επίσης ότι το natalizumab είναι αποτελεσματικό ως θεραπεία εφόδου και συντήρησης σε ασθενείς με νόσο του Crohn [87-89]. Ωστόσο, η χρήση του στις ΙΦΝΕ περιορίστηκε από τη συσχέτιση του με εμφάνιση προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML).

Το natalizumab έχει έγκριση για ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ, που παρουσιάζουν μεγάλη ενεργότητα της νόσου και δεν έχουν καλή ανταπόκριση σε θεραπείες πρώτης γραμμής ή για ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη, αήλη ταχέως εξελισσόμενη νόσο, με σοβαρές υποτροπές. Μελέτες σε ασθενείς με ΠΣ έδειξαν ότι η χορήγηση natalizumab μείωσε σημαντικά τον αριθμό των συνολικών λευκοκυττάρων, των CD4 + T κυττάρων, των CD8 + T κυττάρων, των B κυττάρων και των πλάσματοκυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αυτές οι επιδράσεις εντοπίζονται στο ΚΝΣ, καθώς το natalizumab δεν μειώνει τον αριθμό των CD4 + και CD8 + T κυττάρων στην περιφέρεια [56].

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το natalizumab είναι η PML, η οποία είναι δυνητικά θανατηφόρα και οφείλεται στον ιό John Cunningham (JCV), ο οποίος πολλαπλασιάζεται εντός των ολιγοδενδροκυττάρων. Ο κίνδυνος εμφάνισης PML σχετίζεται με τη διάρκεια θεραπείας με natalizumab (>24 μήνες), την προηγούμενη λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και την παρουσία (και τον τίτλο) αντισωμάτων anti-JCV. Η χρήση του natalizumab έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει σημαντικά τις υποτροπές, την εμφάνιση νέων απομυελινωτικών εστιών και την εξέλιξη της αναπηρίας [74, 90].

Μετά την σταδιακή απόσυρση του natalizumab από τη χρήση στις ΙΦΝΕ, νέες θεραπείες που στοχεύουν τις ιντεγκρίνες και τους συνδέτες τους, περισσότερο

εκλεκτικές ως επί το πλείστον, έχουν εγκριθεί ή είναι υπό μελέτη, για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (Πίνακας 1).

Το vedolizumab, ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που αποκλείει ειδικά τις αλληλεπιδράσεις αβ7-MAdCAM-1 έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn [91].

Το abrilumab (AMG 181, Amgen), ένα ανθρώπινο, υποδόρια χορηγούμενο αντίσωμα κατά της αβ7 ιντεγκρίνης, πρόσφατα ολοκλήρωσε τις μελέτες φάσης 2B, σε ανθρώπους. Τα στοιχεία που προέκυψαν για την αποτελεσματικότητα δεν ήταν ικανοποιητικά για τη νόσο του Crohn, σε αντίθεση με ένα σημαντικό υψηλό ποσοστό ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, που εμφάνισε σημαντική κλινική ανταπόκριση [92].

Το etrolizumab, ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται επιλεκτικά με την υπομονάδα β7 τόσο της αβ7 όσο και της αβ7 ιντεγκρίνης, ανταγωνιζόμενο τις αλληλεπιδράσεις αβ7-MAdCAM και αβ7-E-καντερίνης. Επί του παρόντος, κλινικές δοκιμές φάσης 3 βρίσκονται σε εξέλιξη σε νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, αξιολογώντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του etrolizumab. Ακόμα, μία μεγάλη κλινική μελέτη στην ελκώδη κολίτιδα θα συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του etrolizumab με anti-TNF παράγοντες [Clin.Trials NCT02163759, NCT02118584].

Το AJM300 (AjinomotoTM, EA PharmaTM) είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο μικρό μόριο το οποίο, όπως το natalizumab, μπλοκάρει την κοινή υπομονάδα α4 των ιντεγκρινών. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με το φάρμακο [Clin.Trials NCT03531892].

Το ET3764 (Encycle Therapeutics™) είναι ένας από του στόματος αναστολέας της

ιντεγκρίνης αβ7 που αναπτύσσεται ως υποψήφιο φάρμακο για θεραπεία των ΙΦΝΕ και άλλων φλεγμονωδών διαταραχών [74, 80].

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ της διαπερατότητας του εντερικού επιθηλίου, της μικροβιακής δυσβίωσης και της αυτοανοσίας επηρεάζουν την παθογένεια και την εξέλιξη διαφόρων ανοσοδιαμεσολαβούμενων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων της ΠΣ και των ΙΦΝΕ. Η φλεγμονώδης διαδικασία, όπως αυτή εκφράζεται με την αυξημένη συσσώρευση λευκοκυττάρων στις φλεγμαίνουσες εστίες αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο των δύο παθήσεων. Οι ιντεγκρίνες είναι μόρια προσκόλλησης που διαμεσολαβούν στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων και συμμετέχουν στη διαδικασία της εξαγγείωσης των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην ανάπτυξη αντισωμάτων κατά των ιντεγκρινών, τα οποία χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρές



Πίνακας 1. Τροποποιητές των ιντεγκρινών στην κλινική πράξη - ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα

Φάρμακο	Νόσος	Ιντεγκρίνη στόχος	Ένδειξη	Φάση
Natalizumab [82, 86]	-ΠΣ -ΙΦΝΕ	α4β7, α4β1	Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ Μέτρια έως σοβαρή νόσος Crohn	Εγκεκριμένο Σε περιορισμένη χρήση (ΗΠΑ)
Vedolizumab [88]	ΙΦΝΕ	α4β7	Μέτρια έως σοβαρή νόσος Crohn Ελκώδης κολίτιδα	Εγκεκριμένο
Etrolizumab [Clin.Trials NCT02118584]	ΙΦΝΕ	α4β7, αΕβ7	Μέτρια έως σοβαρή ελκώδης κολίτιδα	Φάση III (ολοκληρώθηκε)
Abrilumab (AMG 181, Amgen) [89]	ΙΦΝΕ	α4β7	Μέτρια έως σοβαρή ελκώδης κολίτιδα	Φάση IIB (ολοκληρώθηκε)
AJM300 (AjinomotoTM, EA PharmaTM) [Clin. Trials NCT03531892]	ΙΦΝΕ	α4β7, α4β1	Ενεργή ελκώδης κολίτιδα	Φάση III (σε εξέλιξη)
ET3764 (EncycleTherapeutics™)	ΙΦΝΕ	α4β7	-	Όχι σε εξέλιξη κλινική μελέτη

Συνομογραφίες: ΠΣ = Πολλαπλή Σκλήρυνση, ΙΦΝΕ = Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

φλεγμονώδεις παθήσεις. Ωστόσο, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τέτοιους παράγοντες μπορεί να εμφανίσουν ανοσοκαταστολή και σπάνια μπορεί να υποφέρουν από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της PML. Η στόχευση ενδογενών αναστολέων που ρυθμίζουν την πρόσληψη ηευκοκυττάρων σε φλεγμονώδεις θέσεις, μπορεί να έχει λιγότερες παρενέργειες και συνεπώς μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική ως εναλλακτική λύση στη θεραπεία φλεγμονωδών νοσημάτων. Τέλος, η σχέση των ιντεγκρινών με το μικροβίωμα του εντέρου (πώς επηρεάζουν τη σύνθεσή του, πώς επηρεάζεται η έκφρασή τους από αυτό) και οι πιθανολογούμενες αλληλεπιδράσεις των θεραπευτικών παραγόντων που στοχεύουν τα παραπάνω μόρια με το μικροβίωμα, θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών ερευνών. Η γνώση των ανωτέρω θα μπορέσει να αξιοποιηθεί ενδεχόμενα στη χρήση της εξέτασης του μικροβιώματος ως προγνωστικού παράγοντα για την ανταπόκριση ενός ασθενούς με ΠΣ στα ανωτέρω φάρμακα. Επιπλέον, η στοχευμένη τροποποίηση του μικροβιώματος αποτελεί έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο για το μέλλον της ΠΣ, εφόσον διαλευκανθούν οι παραπάνω σχέσεις.

Βιβλιογραφία

1. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple scler-

osis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):397-404.

- Pokorny CS, Beran RG, Pokorny MJ. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. *Intern Med.* 2007;J 37:721-724.
- Lin CH, Kadakia S, Frieri M. New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:114-116.
- Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, Kyritsis AP, Tsigoulis G, Christodoulou D, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017 Feb;264(2):254-9.
- Ghosh S. Biologic Therapies: Lessons from Multiple Sclerosis. *Dig Dis.* 2012;30(4):383-6.
- Denny JC, Ritchie MD, Basford MA, Pulley JM, Bastarache L, Brown-Gentry K, et al. PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene-disease associations. *Bioinformatics.* 2010;26:1205-1210.
- Lee KH, Ahn BS, Cha D, Jang WW, Choi E, Park S, et al. Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2020 Mar;19(3):102469.





8. Kho Z, Lal S. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol.* 2008 Aug;9:1835.
9. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *The new microbiologica.* 2016;39(1):1-12.
10. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019;7:e7502-e.
11. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal.* 2017;474:1823-1836.
12. Landy J, Ronde E, English N, Clark SK, Hart AL, Knight SC, et al. Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 21;22(11):3117-26.
13. Nagpal R, Yadav H. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Ann Nutr Metab.* 2017;71 Suppl 1:11-16.
14. Buscarinu MC, Cerasoli B, Annibali V, Policano C, Lionetto L, Capi M, et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler.* 2017;23(3):442-446.
15. Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2017 Oct;183:213-224.
16. Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, Mentis A-FA, Karafoulidou E, Melnikov M, et al. Microbiome in Multiple Sclerosis: Where Are We, What We Know and Do Not Know. *Brain Sciences.* 2020 Apr 14;10(4):234.
17. Nouri M, Bredberg A, Weström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of autoreactive T cells. *PLoS One.* 2014;9:e106335.
18. Secher T, Kassem S, Benamar M, Bernard I, Boury M, Barreau F, et al. Oral Administration of the Probiotic Strain *Escherichia coli* Nissle 1917 Reduces Susceptibility to Neuroinflammation and Repairs Experimental Autoimmune Encephalomyelitis-Induced Intestinal Barrier Dysfunction. *Front Immunol.* 2017 Sep 14;8:1096.
19. Tsigalou C, Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Current Insights in Microbiome Shifts in Sjogren's Syndrome and Possible Therapeutic Interventions. *Frontiers in immunology.* 2018;9:1106.
20. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X., Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:10719-10724.
21. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011; 479:538-41.
22. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep.* 2016;6:28484.
23. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, Bernstein CN, Van Domselaar G, Graham M, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101427.
24. Horai R, Zarate-Blades CR, Dillenburg-Pilla P, Chen J, Kielczewski JL, Silver PB, et al. Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site. *Immunity.* 2015 Aug 18;43(2):343-53.
25. Wekerle H. Brain Autoimmunity and Intestinal Microbiota: 100 Trillion Game Changers. *Trends Immunol.* 2017 Jul;38(7):483-497.
26. Lerner A, Aminov R, Matthias T. Dysbiosis May Trigger Autoimmune Diseases via Inappropriate Post-Translational Modification of Host Proteins. *Front Microbiol.* 2016 Feb 5;7:84.
27. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):77-89.
28. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018 Feb 7;12:49.
29. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol.* 2016 Oct 15;594(20):5781-5790.
30. Yano JM, YU K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell.* 2015 Apr 9;161(2):264-76.
31. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota–Gut–Brain Axis. *Front Integr Neurosci.* 2018 Sep 11;12:33.
32. Reigstad CS, Salmons CE, Rainey 3rd JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 2015 Apr;29(4):1395-403.
33. Mazzoli R, Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front Microbiol.* 2016 Nov 30;7:1934.
34. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018 Aug 15;1693(Pt B):128-133.
35. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs.* 2016 Nov;30(11):1019-1041.



36. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:177-94.
37. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75.
38. Huo R, Zeng B, Zeng L, Cheng K, Li B, Luo Y, et al. Microbiota Modulate Anxiety-Like Behavior and Endocrine Abnormalities in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Nov 30;7:489.
39. Moussaoui N, Braniste V, Ait-Belgnaoui A, Gabanou M, Sekkal S, Olier M, et al. Changes in intestinal glucocorticoid sensitivity in early life shape the risk of epithelial barrier defect in maternal-deprived rats. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2):e88382.
40. Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso, A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014 Aug 15;307(4):G420-9.
41. Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 14;18(7):1526.
42. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145-155.
43. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes.* 2020;11(2):135-157.
44. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 19;6(263):263ra158.
45. Erny D, Hrab De Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015 Jul;18(7):965-77.
46. Rothhammer V, MSCANFRONI ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016 Jun;22(6):586-97.
47. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry.* 2016 Apr 5;6(4):e774.
48. Jones LS, Grooms SY. Normal and aberrant functions of integrins in the adult central nervous system. *Neurochem Int.* 1997 Oct;31(4):587-95.
49. Askari JA, Buckley PA, Mould AP, Humphries MJ. Linking integrin conformation to function. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 2):165-70.
50. Kechagia JZ, Ivaska J, Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Aug;20(8):457-73.
51. Archelos JJ, Previtali SC, Hartung H-P. The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci.* 1999 Jan;22(1):30-8.
52. Kawamoto E, Nakahashi S, Okamoto T, Imai H, Shimaoka M. Anti-Integrin Therapy for Multiple Sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-6.
53. Joensuu M, Lanoue V, Hotulainen, P. Dendritic spine actin cytoskeleton in autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84: 362-381.
54. Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte Trafficking to the Small Intestine and Colon. *Gastroenterology.* 2016 Feb;150(2):340-54.
55. Evans R, Patzak I, Svensson L, De Filippo K, Jones K, McDowall A, et al. Integrins in immunity. *J Cell Sci.* 2009 Jan 15;122(2):215-25.
56. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther.* 2015 Mar;147:123-35.
57. Kawamoto E, Nakahashi S, Okamoto T, Imai H, Shimaoka M. Anti-Integrin Therapy for Multiple Sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-6.
58. Heliopoulos I, Patousi A. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Multiple Sclerosis: The Essentials. *Med Chem.* 2018 Feb 6;14(2):144-154.
59. Grigoriadis N, Van Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol.* 2015 Oct;22 Suppl 2:3-13.
60. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature.* 1992 Mar 5;356(6364):63-6.
61. Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Jane-way CA Jr. Surface expression of $\alpha 4$ integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J Exp Med.* 1993;177:57-68.
62. Engelhardt B, Laschinger M, Schulz M, Samulowitz U, Vestweber D, Hoch G. The development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse requires $\alpha 4$ -integrin but not $\alpha 4\beta 7$ -integrin. *J Clin Invest.* 1998;102:2096-2105.
63. Döring A, Pfeiffer F, Meier M, Dehouck B, Tauber S, Deutsch U, et al. TET inducible expres-





- sion of the $\alpha 4 \beta 7$ -integrin ligand MAdCAM-1 on the blood-brain barrier does not influence the immunopathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2011;41:813-821.
64. Laschinger M, Vajkoczy P, Engelhardt B. Encephalitogenic T cells use LFA-1 for transendothelial migration but not during capture and initial adhesion strengthening in healthy spinal cord microvessels in vivo. *Eur J Immunol.* 2002;32:3598-3606.
 65. Vajkoczy P, Laschinger M, Engelhardt B. Alpha4-integrin-VCAM-1 binding mediates G protein-independent capture of encephalitogenic T cell blasts to CNS white matter microvessels. *J Clin Invest.* 2001;108:557-565.
 66. Jain P, Coisne C, Enzmann G, Rottapel R, Engelhardt B. Alpha4beta1 integrin mediates the recruitment of immature dendritic cells across the blood-brain barrier during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2010;184:7196-7206.
 67. Gan Y, Liu R, Wu W, Bompreszi R, Shi FD. Antibody to $\alpha 4$ integrin suppresses natural killer cells infiltration in central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2012;247:9-15.
 68. Gordon EJ, Myers KJ, Dougherty JP, Rosen H, Ron Y. Both anti-CD11a (LFA-1) and anti-CD11b (MAC-1) therapy delay the onset and diminish the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1995;62:153-160.
 69. Dugger KJ, Zinn KR, Weaver C, Bullard DC, Barnum SR. Effector and suppressor roles for LFA-1 during the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2009;206:22-27.
 70. Bullard DC, Hu X, Schoeb TR, Axtell RC, Raman C, Barnum SR. Critical requirement of CD11b (Mac-1) on T cells and accessory cells for development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2005;175:6327-6333.
 71. Bullard DC, Hu X, Adams JE, Schoeb TR, Barnum SR. p150/95 (CD11c/CD18) expression is required for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol.* 2007;170:2001-2008.
 72. Gültner S, Kuhlmann T, Hesse A, Weber JP, Riemer C, Baier M, et al. Reduced Treg frequency in LFA-1 deficient mice allows enhanced T effector differentiation and pathology in EAE. *Eur J Immunol.* 2010;40:3403-3412.
 73. Dusi S, Angiari S, Pietronigro EC, Lopez N, Angelini G, Zenaro E, et al. LFA-1 Controls Th1 and Th17 Motility Behavior in the Inflamed Central Nervous System. *Front Immunol.* 2019 Oct 18;10:2436.
 74. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppu-chamy T, Bamias G, Dulai PS, et al. Cell Trafficking Interference in Inflammatory Bowel Disease: Therapeutic Interventions Based on Basic Pathogenesis Concepts. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 10;25(2):270-82.
 75. Koboziev I, Karlsson F, Grisham MB. Gut-associated lymphoid tissue, T cell trafficking, and chronic intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1207(Suppl 1):E86-93.
 76. Gofu G, Rivera Nieves J, Ley K. Role of beta7 integrins in intestinal lymphocyte homing and retention. *Curr Mol Med.* 2009;9(7):836-850.
 77. Kunkel EJ, Ramos CL, Steeber DA, Muller W, Wagner N, Tedder TF, et al. The roles of L-selectin, $\beta 7$ integrins and P-selectin in leukocyte rolling and adhesion in high endothelial venules of Peyer's patches. *J Immunol.* 1998;161:2449-2456.
 78. Picarella D, Hurlbut P, Rottman J, Shi X, Butcher E, Ringler DJ. Monoclonal antibodies specific for $\beta 7$ integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of SCID mice reconstituted with CD45RB^{high} CD4⁺ T cells. *J Immunol.* 1997;158:2099-2106.
 79. Rivera-Nieves J, Olson T, Bamias G, Bruce A, Solga M, Knight RF, et al. L-selectin, alpha4beta1, and alpha4beta7 integrins participate in CD4⁺ T cell recruitment to chronically inflamed small intestine. *Immunol.* 2005;174:2343-2352.
 80. Zundler S, Becker E, Weidinger C, Siegmund B. Anti-adhesion therapies in inflammatory bowel disease-molecular and clinical aspects. *Front Immunol.* 2017;8:891.
 81. Apostolaki M, Manoloukos M, Roulis M, Wurbel MA, Müller W, Papadakis KA, et al. Role of beta7 integrin and the chemokine/chemokine receptor pair CCL25/CCR9 in modeled TNF-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;134:2025-2035.
 82. Villablanca EJ, De Calisto J, Torregrosa Paredes P, Cassani B, Nguyen DD, Gabrielsson S, et al. $\beta 7$ integrins are required to give rise to intestinal mononuclear phagocytes with tolerogenic potential. *Gut.* 2014;63:1431-1440.
 83. Palmén MJ, Dijkstra CD, van der Ende MB, Pe a AS, van Rees EP. Anti-CD11b/CD18 antibodies reduce inflammation in acute colitis in rats. *Clin Exp Immunol.* 1995;101:351-356.
 84. Pavlick KP, Ostanin DV, Furr KL, Laroux FS, Brown CM, Gray L, et al. Role of T-cell-associated lymphocyte function-associated antigen-1 in the pathogenesis of experimental colitis. *Int Immunol.* 2006;18:389-398.
 85. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab



- for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.
86. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911-923.
87. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:24-32.
88. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:1912-1925.
89. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology.* 2007;132:1672-1683.
90. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy.* 2017 Feb;9(2):157-71.
91. Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results and Implications of GEMINI Studies. *Immunotherapy.* 2014;6(9):963-71.
92. Sandborn WJ, Cyrille M, Hansen MB, Feagan BG, Loftus Jr EV, Rogler G. Efficacy and Safety of Abrilumab in a Randomized, Placebo-Controlled Trial for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019 Mar;156(4):946-957. e18.

7^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας

Διαδικτυακό Συνέδριο 



10-13 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ (E-POSTERS)

ημερίδες
νευροανοσολογία
νεο
ενημέρωση

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

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

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

P01

REAL-WORLD LONG TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF NATALIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: RESULTS FROM THE TOPICS GREECE STUDY

Makris N.¹, Kyrintireas K.², Tavernarakis A.³, Mastrorodimos V.⁴, Grigoriadis N.⁵, Deretzi G.⁶, Kyritsis A.⁷, Chroni E.⁸, Fakas N.⁸, Papadimitriou A.¹⁰, Chatzigeorgiou G.¹¹, Vlaikidis N.¹¹, Ntoskas T.¹³, Thomaidis T.¹⁴, Chairopoulos K.¹⁵, Voumvourakis K.¹⁶, Maltezou M.¹⁷, Orologas A.⁵, Iliopoulos I.¹⁸, Kaliontzoglou A.¹⁹, Karachalios G.²⁰, Alexopoulou A.²⁰, Gourgioi R.²⁰

¹ General Hospital of Patras Agios Andreas

² Aiginio Hospital

³ Evangelismos General Hospital of Athens

⁴ University General Hospital of Heraklion

⁵ University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

⁶ General University Hospital of Thessaloniki Papageorgiou

⁷ University General Hospital of Ioannina

⁸ General University Hospital of Patras

⁹ 401 General Military Hospital of Athens

¹⁰ Henry Dunant Hospital Center

¹¹ University General Hospital of Larissa

¹² General Hospital of Thessaloniki G. Papanikolaou

¹³ Athens Medical Center Palaio Phaliro

¹⁴ General Hospital Korgialenio Benakio

¹⁵ Army Pension Fund Hospital

¹⁶ University General Hospital Attikon

¹⁷ General Oncology Hospital of Kifissia Agioi Anargyroi

¹⁸ University Hospital of Alexandroupolis

¹⁹ General Hospital of Rhodes

²⁰ Genesis Pharma SA

Introduction: Real-world data are necessary to complement evidence from clinical trials.

Aim: To provide long-term data on the safety and clinical outcomes of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients routinely treated in Greece.

Methods: 'TOPICS-GREECE' was a multicenter, prospective 5-year observational study of consenting adult RRMS patients newly-initiated on natalizumab as per the product label.

Results: Between 19-Apr-2012 and 18-Dec-2014, 304 eligible patients (females: 63.2%; median age at natalizumab initiation: 38.0 years; median disease duration: 6.2 years; median EDSS: 3.5) were enrolled by 20 hospital neurology departments. Of the patients, 87.8% had previously received another disease-modifying therapy (DMT) (≥ 2 DMTs in 42.1%). The median natalizumab duration was 58.7 months. The on-natalizumab annualized relapse rate (ARR) over the follow-up period (median: 59.4 months) was 0.109. The 1-year ARR pre- and post-treatment initiation were 1.859 and 0.131 (93.0% reduction; $p < 0.001$). Lower ARRs were observed in patients with ≤ 1 relapse in the prenatalizumab year (ARR ratio=0.356; $p < 0.001$), and with ≤ 1 prior DMT (ARR ratio=0.535; $p = 0.004$). The 1-, 2-, 3-, 4- and 5-year cumulative probabilities of EDSS progression were 3.2%, 6.2%, 9.7%, 13.4%, and 17.4%; the respective probabilities of disability improvement were 18.3%, 25.1%, 27.4%, 28.0%, and 30.1%. The serious adverse event incidence rate during the safety data collection period (median: 48.7 months) was 4.6% (exposure-adjusted incidence rate: 1.4 per 100 patient-years); infections were the most common (1.0%).

Conclusions: In real-world settings in Greece, natalizumab displayed beneficial longterm effects on disease activity and disability progression with no new safety signals emerging.





P02

ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙ-TNF ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παπαδόπουλος Β.¹, Μαυραγάνη Κ.², Αργυράκος Θ.³, Βελιόνγκης Γ.⁴, Στράντζαλης Γ.⁵, Κυθιντράς Κ.¹, Αναγνωστούλη Μ.¹, Στεφανής Λ.¹, Ευαγγελιοπούλου Μ.¹

¹ Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Εργαστήριο Φυσιολογίας και Παθοφυσιολογίας ΕΚΠΑ

³ Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, ΓΝΑ Ευαγγελισμός

⁴ Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

⁵ Νευροχειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Σκοπός: Οι παράγοντες αντι-TNF χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ρευματολογικών παθήσεων. Σπάνια συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, μια εκ των οποίων αποτελεί η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που προκαλείται από την επανενεργοποίηση του πολιομαϊού JC (JCV). Συνηθέστερα σχετίζεται με ανοσοκαταστολή και συχνά ακολουθείται από Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανοσολογικής Ανασύστασης (IRIS). Παρουσιάζουμε την ανάπτυξη PML - IRIS ως αποτέλεσμα θεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενή με ψωριασική αρθρίτιδα και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ).

Υλικό και Μέθοδοι: Παρουσίαση Περιστατικού.

Αποτελέσματα: Πρόκειται για 65χρονη ασθενή, θήλυ, με ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας και φαρμακοεπαγόμενου ΣΕΛ, η οποία εισήχθη στη Νευρολογική κλινική λόγω δεξιάς ομώνυμης ημιανοψίας. Ελάμβανε ετανερσέπτη επί πενταετία και δύο έτη προ της προσέλευσης ετέθη σε υδροξυκλωροκίνη λόγω φαρμακοεπαγόμενου ΣΕΛ. Ένα έτος μετά, παρουσίασε αλλοιές συμπεριφοράς και διέκοψε την αγωγή. Η ANE αποκάλυψε Babinski δεξιά, απραξία και δεξιά ημιανοψία. Η μαγνητική τομογραφία (MT) ανέδειξε περιοχή υψηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες με διάχυτη προσβολή υποφλοιωδώς βρεγματοϊνιακά αριστερά, χωρίς ενίσχυση. Διενεργήθηκε βιοψία η οποία αποκάλυψε απομυελινωτική αλλοίωση με αυξημένη παρουσία μακροφάγων και λύση γλαιοκών κυττάρων. Σε έλεγχο PCR στο ENY ανεδείχθη παρουσία του JCV και ετέθη διάγνωση PML, για την οποία έλαβε αγωγή με μιρταζαπίνη. Ένα μήνα αργότερα, η MT ανέδειξε ήπια επέκταση της βλάβης με πολυεστιακή σκιαγραφική ενίσχυση, εικόνα συμβατή με IRIS που αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή.

Συμπεράσματα: Παρουσιάζεται περιστατικό με ψωριασική αρθρίτιδα υπό αντι-TNF, που ανέπτυξε ΣΕΛ και PML - IRIS. Η επαγωγή απάντησης ιντερφερόνης τύπου I και η ενεργοποίηση B κυττάρων λόγω λήψης αντι-TNF θα μπορούσε να εμπλέκεται στην κινητοποίηση προδρόμων CD34+ B κυττάρων που περιέχουν τον JCV, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη PML. Η χρήση βιολογικών παραγόντων πιθανώς σχετίζεται με ανάπτυξη PML και απαιτεί νευρολογική παρακολούθηση. Η αγωγή με μιρταζαπίνη σε ασθενείς με PML φαίνεται να ανταγωνίζεται την δράση του JCV στους υποδοχείς 5HT2A των ολιγοδενδροκυττάρων και ενδεχομένως να συνεισφέρει στην εμφάνιση IRIS και τη βελτίωση της πρόγνωσης.



P03

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΤΣΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ (MGUS) ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ IgM-ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙ-MAG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (MGUS-IgM ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ)

Καραγιάννη Α., Λιανδράκη Ο., Πάππα Δ., Μητσού Γ., Ευθυμίου Α.

ΓΝΑ Λαϊκό

Εισαγωγή: Οι μονοκλωνικές γαμμαπάθειες αποτελούν ένα φάσμα δυσκρασιών των πλάσματοκυττάρων και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την MGUS και αιματολογικές κακοήθειες σχετιζόμενες με παραπρωτεΐναιμίες. Η MGUS είναι μια ξεχωριστή οντότητα που συναντάται σε ποσοστό ~1-3% στον γενικό πληθυσμό κυρίως άνω των 50 ετών και σε ποσοστό ~10% του πληθυσμού με περιφερική νευροπάθεια. Σχετίζεται με IgM πολυνευροπάθεια σε ποσοστό ~50%, αποτελώντας τη συχνότερη παραπρωτεϊνική νευροπάθεια και στο ~75% των ασθενών, ανιχνεύονται υψηλοί τίτλοι αυτοαντισωμάτων στον ορό, όπως anti-MAG.

Περιγραφή Περιστατικού: Άνδρας, 77 ετών, με ατομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, παρουσίασε επώδυνες δυσαισθησίες άκρων προοδευτικώς επιδεινούμενες από 2μήνου και αστάθεια βάδισης. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε αισθητικοκινητική απομυελινωτική πολυνευροπάθεια βαρύτερη στα κάτω άκρα. Ο απεικονιστικός έλεγχος (MRI εγκεφάλου, ΑΜΣΣ, ΟΜΣΣ) ήταν αρνητικός για παθολογικά ευρήματα. Η ΟΝΠ ανέδειξε ήπια αυξημένο τίτλο ολικών πρωτεϊνών, χωρίς κύτταρα. Ο ανοσολογικός και ιολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός, καθώς και ο έλεγχος για νεοπλασίες. Ο έλεγχος παραπρωτεΐναιμίας εμφάνισε υψηλό τίτλο IgM/λ στον ορό (642mg/dl), ενώ η οστεομυελική βιοψία ήταν συμβατή με λεμφοπλάσματοκυτταρική διήθηση μυελού clgMλ+. Αντισώματα anti-MAG επίσης θετικά σε υψηλό τίτλο. Ετέθη η διάγνωση της MGUS-IgM πολυνευροπάθειας και αρχικά χορηγήθηκε 5νθήμερο σχήμα γ-σφαιρίνης (0,4gr/kg/24h) με φτωχή ανταπόκριση, και στη συνέχεια αγωγή με ριτουξιμάμπη με σταθερή πορεία.

Συμπέρασμα: Η MGUS-IgM πολυνευροπάθεια, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται διαφοροδιαγνωστικά σε απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες και χρήζει παρακλινικού ελέγχου για ανίχνευση παραπρωτεΐναιμίας. Σε θετικά anti-MAG και μη ανταπόκριση σε γ-σφαιρίνη, η χορήγηση ριτουξιμάμπης, αποτελεί εναλλακτική επιλογή. Η θεραπευτική της προσέγγιση παραμένει πρόκληση, κυρίως λόγω της αλληλοεπικάλυψης της με άλλες κλινικές οντότητες με IgM κλώνους και αποτελεί πεδίο για περαιτέρω διερεύνηση.





P04

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΡΧΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΜΕ ΟΓΚΟΜΟΡΦΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Βακράκου Α., Τζανετάκος Δ., Ευαγγελιοπούλου Μ., Τζάρτος Ι., Αναγνωστούλη Μ., Ανδρεάδου Ε., Κούτσας Γ., Βελονάκης Γ., Τούλης Π., Γιαλάφος Η., Δημητρακόπουλος Α., Στεφανής Λ., Κυλινθρέας Κ.

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Σκοπός: Άτυπες μορφές απομυελίνωσης με ογκομορφες βλάβες (TDL) αποτελούν διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τους νευρολόγους. Ωστόσο δεν υπάρχουν τρέχουσες οδηγίες για τον τρόπο ταξινόμησης και θεραπείας ασθενών με αυτόν τον σπάνιο φαινότυπο. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στον προσδιορισμό της μακροχρόνιας εξέλιξης και της κλινικής/απεικονιστικής πορείας των ασθενών που αρχικά παρουσιάζουν TDL.

Υλικό και Μέθοδοι: Σε 28 ασθενείς που αρχικά εμφάνισαν TDL (αποκλείστηκαν οι TDLmimickers) και είχαν παρακολουθήσει για τουλάχιστον 12 μήνες αξιολογήθηκαν τα δημογραφικά, κλινικά και ακτινογραφικά χαρακτηριστικά τους.

Αποτελέσματα: Από τους ασθενείς που εμφάνισαν TDL ως αρχική κλινική εκδήλωση (n=28), 10 (36%) παρουσίασαν μονοφασική πορεία (71% εξ αυτών ήταν γυναίκες), 12 (43%) είχαν υποτροπιάζουσες κλινικές προσβολές με ακόλουθες προσβολές με TDL (58% γυναίκες) και 5 (18%) εμφάνισαν κλασική Πολλήληλη Σκλήρυνση (ΠΣ), χωρίς την εμφάνιση περαιτέρω TDL (40% γυναίκες) κατά τη διάρκεια του συνολικού χρόνου παρακολούθησης. Οι ασθενείς με επαναλαμβανόμενες προσβολές με TDL πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΣ (μέσος-χρόνος παρακολούθησης: 54,25, SD;43,03 μήνες). Ο μέσος-χρόνος παρακολούθησης των ασθενών με μονοφασικές TDL ήταν 68,57 (SD;33,99) μήνες και αυτών με TDL που στη συνέχεια ανέπτυξαν ΠΣ 29,6 (SD;18,96) μήνες.

Έπειτα, συγκρίναμε ασθενείς με πρώτη κλινική εκδήλωση TDL, οι οποίοι δεν ανέπτυξαν ΠΣ (n = 10, nonMS-converters) με ασθενείς που τελικά ανέπτυξαν ΠΣ (MS-converters, n=18). Οι nonMS-converters παρουσίαζαν μεγαλύτερες βλάβες (p=0,01), είχαν περισσότερο ετερογενές μοτίβο ενίσχυσης γαδοληνίου (p=0,013) και λιγότερο συχνό μοτίβο ενίσχυσης ανοικτού δακτυλίου (p=0,059) καθώς και μεγαλύτερο αριθμό λευκών κυττάρων (p=0,026) και επιπέδων πρωτεΐνης (p=0,07) στην ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, συγκριτικά με τους MS-converters. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων αναφορικά με το φύλλο, την παρουσία ολιγοκλωνικών-ζωνών και το EDSS.

Συμπεράσματα: Η πλειονότητα των TDL εξελίσσεται σε ΠΣ. Ωστόσο παρά τις εκτενείς διαγνωστικές εξετάσεις και την μακροχρόνια παρακολούθηση, η αιτιοπαθογένεια των TDL παραμένει άγνωστη και είναι επιτακτική η ανάγκη για αναζήτηση βιοδεικτών για την κατηγοριοποίηση των ασθενών και την αξιολόγηση του κινδύνου μετατροπής σε ΠΣ.



P05

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΕΤΑΞΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ: ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΦΙΓΚΟΛΙΜΟΔΗ ΣΕ ΜΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Βακράκου Α., Τζανετάκος Δ., Γιάγκου Ε1, Τζάρτος Ι., Ευαγγελιοπούλου Μ., Αναγνωστούλη Μ., Ανδρεάδου Ε., Τσίποτα Χ., Χρυσοθιτσάνου Χ., Κυλίτηρέας Κ.

Α΄ Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Σκοπός: Το κληρονομικό αγγειοοίδημα (HAE) είναι μια γενετική διαταραχή που προκαλείται από την έλλειψη του αναστολέα της εστεράσης C1 (C1INH), η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος με κατανάλωση των συστατικών του (C4, C2). Το HAE χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες οίδηματώδεις κρίσεις που επηρεάζουν ποικίλα όργανα. Σπάνια έχουν αναφερθεί νευρολογικές εκδηλώσεις.

Υλικό και Μέθοδοι: Αναφέρουμε την περίπτωση ενός ασθενούς με συνύπαρξη HAE και Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) και σχολιάζουμε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ τους.

Αποτελέσματα: Πρόκειται για άνδρα 38-ετών ο οποίος διαγνώσθηκε με ΠΣ μετά από ένα επεισόδιο πάρεσης περιφερικού-τύπου αριστερού προσωπικού νεύρου. Η απεικόνιση εγκεφάλου και ΑΜΣΣ ήταν διαγνωστικές της νόσου και μετά από ένα σχήμα ενδοφλέβιων-κορτικοστεροειδών τέθηκε σε αγωγή με οξική-γλατιραμέρη. 6-μήνες αργότερα παρουσιάσθηκε οίδημα οσχέου και ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε χαμηλή συγκέντρωση C4-συμπληρώματος:0,051g/L (0,1-0,4), φυσιολογικά επίπεδα C3, χαμηλή συγκέντρωση αναστολέα C1:0,05g/L (0,21-0,39), μειωμένο συστατικό CH50:54Eq/mL (φυσιολογικό>70) και μειωμένη λειτουργία του C1-αναστολέα: 47% (φυσιολογική>68). Το HAE επιβεβαιώθηκε με την ανεύρεση μετάλλαξης στο γονίδιο SERPIN1G. Ο ασθενής αμέσως μετά την κρίση αγγειοοιδήματος παρουσίασε υποτροπή της ΠΣ με απεικονιστική ενεργότητα και δυσαισθητικού τύπου αιτιάσεις, που υποχώρησαν με ώσεις κορτικοστεροειδών. Ακολούθως σημειώθηκαν άλλες 3 οξείες κρίσεις HAE, μικρότερης βαρύτητας από την πρώτη. Μετά από 2η-υποτροπή ΠΣ με οπισθοβοληβική νευρίτιδα αποφασίσθηκε η διακοπή οξικής-γλατιραμέρης και έναρξη φιγκολιμόδης. 3-χρόνια αργότερα ο ασθενής είναι ελεύθερος κρίσεων τόσο από την ΠΣ όσο και από HAE.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα έχουν μια επιρρέπεια να αναπτύσσουν αυτοάνοσες εκδηλώσεις, δεδομένου του ρόλου του συμπληρώματος στις ανοσολογικές αποκρίσεις. Εντούτοις, συνύπαρξη με ΠΣ δεν έχει περιγραφεί στο παρελθόν. Η διαταραχή στην κλασική οδό του συμπληρώματος οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα αλληλά στην παραγωγή προφλεγμονωνδών κυτοκινών (κυρίως IL-17) μέσω των οδών κίνησης-βραδυκινίνης. Οι ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις της φιγκολιμόδης θα μπορούσαν να έχουν συμβάλει στην ύφεση τόσο της ΠΣ όσο και του HAE. Ωστόσο, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.





P06

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ IGG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ ΣΤΗ ΣΥΝΟΜΙΛΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ-ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ. ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ;

Χατζηαναγίου Μ.¹, Κρασιάς Γ.², Χριστοδούλου Χ.², Παντζαράς Μ.¹, Λαμπριανίδη Α.¹

¹ Τμήμα Νευροανοσολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου

² Τμήμα Μοριακής Ιολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου

Σκοπός: Χαρακτηρισμός του ρόλου των IgG αντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης, τα οποία ανιχνεύθηκαν σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) και αξιολόγηση της επίδρασής τους στην συνομιλία θρόμβωσης-φλεγμονής.

Υλικά και μέθοδοι: Ανίχνευση της παρουσίας IgG αντισωμάτων έναντι αντιγόνων πήξης (θρομβίνης, VIIa, Xa, XII, πλάσμινης) σε δείγματα ορού ατόμων με ΣΚΠ (n=169) και σε υγιή άτομα (n=40) με την εφαρμογή της ενζυμικής ανοσοπροσροφητικής δοκιμασίας. Απομόνωση IgG αντισωμάτων από ασθενείς με ΣΚΠ (n=15), οι οποίοι ήταν θετικοί στην παρουσία ενός τουλάχιστον αντισώματος καθώς και υγιών ατόμων (n=15), οι οποίοι ήταν αρνητικοί στην ανίχνευση των προαναφερθέντων μορίων. In vitro διέγερση αστροκυττάρων με τα υπό μελέτη αντισώματα και ακολούθως, απομόνωση ολικής πρωτεΐνης από το κυτταρικό εκχύλισμα. Ανάλυση της έκφρασης του υποδοχέα-1 της θρομβίνης (PAR1) καθώς και των πρωτεϊνικών κινασών ERK1/2 με μέθοδο ανοσοανίχνευσης.

Αποτελέσματα: Αυξημένη συχνότητα ανίχνευσης IgG στα άτομα με ΣΚΠ (n=64,38%) σε σύγκριση με τους υγιείς (n=5) (p<0,001). Σημαντική είναι η παρουσία των IgG αντισωμάτων έναντι VIIa, XII και πλάσμινης παρουσιάζοντας συχνότητα εμφάνισης 11.2%(p<0,0001), 7.1%(p<0,001) και 12%(p<0,01), αντίστοιχα. Υψηλά επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα PAR1 παρατηρήθηκαν σε δείγματα αστροκυττάρων που επεξεργάστηκαν με αντισώματα έναντι θρομβίνης και πλάσμινης, ενώ δεν παρατηρήθηκε παρόμοιο αποτέλεσμα με IgG έναντι άλλων ημικιτικών αντιγόνων. Παρόμοια, υψηλά επίπεδα έκφρασης των κινασών ERK1/2 παρατηρήθηκαν σε δείγμα κυττάρων με IgG έναντι πλάσμινης.

Συμπέρασμα: Καθώς η προφλεγμονώδης δράση της θρομβίνης συμβαίνει δια μέσου του PAR-1, είναι σημαντικό να διερευνηθούν οι μηχανισμοί που ενεργοποιούν τον υποδοχέα. Εδώ, έχουμε αποκαλύψει ότι αντισώματα από άτομα με ΣΚΠ μπορούν να προκαλέσουν την έκφραση PAR-1 και συνεπώς μπορούν να εμπλακούν σε προφλεγμονώδεις οδούς που διεγείρονται από την θρομβίνη, όπως είναι η ενεργοποίηση των κινασών ERK1/2. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τη σημασία των αντισωμάτων ως δυνητικών βιοδεικτών της νόσου και ίσως αποτελέσουν πολύτιμα εργαλεία για νέες θεραπευτικές στρατηγικές.



P07

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΟΣΟΥ CROHN ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΛΕΜΤΟΥΖΑΜΑΒ: Η ΠΡΩΤΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

Τζανετάκος Δ.¹, Βακράκου Α.¹, Τζάρτος Ι.¹, Ζαμπέλη Ε.², Ευαγγελιοπούλου Μ.¹, Αναγνωστούλη Μ.¹, Τσίποτα Χ.¹, Χρυσοθιτσάνου Χ.¹, Στεφανής Λ.¹, Κυθιντήρας Κ.¹

¹ Τμήμα Απομειλιωτικών Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Γαστρεντερολογικό τμήμα, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Σκοπός: Η Νόσος Crohn είναι ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση του γαστρεντερικού συστήματος στην παθογένεια της οποίας ενέχονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί όπως η Th1-στροφή, η συμμετοχή Th17-προφλεγμονωδών κυττάρων, η ύπαρξη διαφορετικών πολυμορφισμών του IL-23 υποδοχέα και η δυσλειτουργία των ουδετεροφίλων.

Επιπλέον είναι γνωστή η πιθανότητα ανάπτυξης δευτεροπαθών αυτοάνοσων διαταραχών μετά από Alemtuzumab σε ασθενείς Πολλαπλή Σκλήρυνση με συχνότερες τις θυρεοειδικές, χωρίς να αναφέρεται αυτοάνοσου τύπου προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος. Ωστόσο, προσφάτως δημοσιεύθηκε 1 περιστατικό με ελκώδη κολίτιδα. Παράλληλα σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για συννοσηρότητα με νόσο Crohn⁷. Σκοπός μας είναι η περιγραφή του 1ου περιστατικού με Πολλαπλή Σκλήρυνση που ενεφάνισε νόσο Crohn μετά από επιτυχημένη αγωγή με Alemtuzumab.

Υλικό και μέθοδοι: Περιγραφή γυναίκας 36 ετών, με διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης προ 10 ετίας και ελεύθερο λοιπό ιστορικό, που είχε λάβει λόγω υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας μορφής νόσου κατά σειρά IFNβ-1α, natalizumab και fingolimod (2012-2016). Τον 3ο 2017 έλαβε 2ο σχήμα alemtuzumab με εντυπωσιακή κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση στο follow-up. Τον 8ο 2020 παρουσίασε μη αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις.

Αποτελέσματα: Ο εργαστηριακός έλεγχος με παρασιτολογική εξέταση-καλλιέργεια κοπράνων και αντισώματα έναντι ενδομυίου και ιστικής-τρανσγλουταμίνωσης απέβη αρνητικός. Η ενδοσκόπηση και ιστολογική εξέταση βιοψίας στομάχου-εντέρου ανέδειξαν ευρήματα συμβατά με Νόσο Crohn. Η ασθενής δεν ανέφερε νευρολογική συμπτωματολογία (EDSS score 1) και από τον απεικονιστικό έλεγχο με MRI εγκεφάλου, ΑΜΣΣ και ΘΜΣΣ δε διεπιστώθη ενεργότητα. Έλαβε peros σχήμα budesonide με άμεση λύση των κενώσεων.

Συμπεράσματα: Πρόκειται για την 1η αναφορά εμφάνισης Νόσου Crohn σε ασθενή με Πολλαπλή Σκλήρυνση μετά από Alemtuzumab. Υποθέτουμε ότι κατά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος επήλθαν αλληλαγές στη φυσική και επίκτητη ανοσία που πυροδότησαν την έναρξη φλεγμονώδους διεργασίας στο γαστρεντερικό σύστημα και κατέπεκταση τη Νόσο Crohn σε διάστημα 41 μηνών από το 2ο κύκλο Alemtuzumab. Η συγκεκριμένη παρενέργεια θα πρέπει εφεξής να λαμβάνεται υπόψιν στο follow-up των ασθενών.





P08

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ «ΕΙΔΙΚΟΥ ΛΟΓΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΑΥΤΟ-ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΕΛΕΠΣ» ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Δημητρίου Ν., Νούσια Α., Νάσιος Γ.

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σκοπός: Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) συχνά δημιουργεί στους ασθενείς δυσκολίες στην ομιλία και την κατάποση, που συνήθως δεν ανιχνεύονται. Η ανίχνευση των δυσλειτουργιών αυτών μπορεί να πραγματοποιηθεί με το ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς Speech pathology-specific questionnaire for persons with Multiple Sclerosis (SMS), που δημιουργήθηκε πρόσφατα στην Αυστραλία. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η απόδοση στα ελληνικά, η προσαρμογή και η πιλοτική εφαρμογή του SMS στον ελληνικό πληθυσμό. Έναυσμα στάθηκε η ευαισθητοποίηση των κλινικών της διεπιστημονικής ομάδας διαχείρισης της ΠΣ για την ενεργό συμμετοχή εξειδικευμένων λογοθεραπευτών σ' αυτή.

Υλικά-Μέθοδος: Η τελική μορφή του ΕΛΕΠΣ (Ειδικό Λογοπαθολογικό Ερωτηματολόγιο για Πολλαπλή Σκλήρυνση) -μετά από μεταφραστική διαδικασία και δοκιμαστική εφαρμογή- αποτελείται από 16 ερωτήσεις, που βαθμολογούνται από 0=ποτέ έως 4=πάντα. Η χορήγηση διαρκεί 2-3 λεπτά. Στην παρούσα πιλοτική μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς και 31 υγείς ως ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν το ΕΛΕΠΣ και άλλα τρία ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς προσαρμοσμένα στον ελληνικό πληθυσμό -για αντιστοίχιση και σύγκριση- [το EAT-10 (Eating Assessment Tool) για τη σίτιση, το VHI (Voice Handicap Index) για την ομιλία και το SAQOL-39 (Stroke and Aphasia Quality Of Life scale) για την επικοινωνία]. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν επιπλέον οι κλίμακες BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) για αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών και EDSS (Expanded Disability Status Scale) για ποσοτική εκτίμηση της αναπηρίας.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν περισσότερες δυσκολίες από την ομάδα ελέγχου, ιδιαίτερα στην εύρεση λέξεων και την κατάποση. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ικανοποιητική αντιστοίχιση του ΕΛΕΠΣ με τα VHI και EAT-10. Ακόμη, η επίδοση στο ΕΛΕΠΣ ακολουθεί εντυπωσιακά την κλίμακα EDSS. Τέλος, οι γυναίκες παρουσιάζουν περισσότερα ελλείμματα από τους άντρες, όπως και οι προοδευτικές μορφές της νόσου έναντι της υποτροπιάζουσας.

Συμπεράσματα: Το ΕΛΕΠΣ είναι ένα γρήγορο και ευαίσθητο εργαλείο ανίχνευσης και παρακολούθησης δυσκολιών της ομιλίας, της φωνής και της κατάποσης ανθρώπων με ΠΣ. Σε εξέλιξη βρίσκεται η διαδικασία χορήγησής του σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού.



P09

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (1)

Πορφύρη Γ., Σαμαρά Ε., Rudolf J., Δερετζή Γ.

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Σκοπός: Η ανάδειξη των ψυχιατρικών εκδηλώσεων σε έδαφος υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης που ενίοτε αποτελούν και την προεξάρχουσα συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια των υποτροπών της εν λόγω νόσου.

Υλικό και μέθοδο: Παρουσίαση περιστατικού πολλαπλής σκλήρυνσης με συνυπάρχουσα οργανική διαταραχή της διάθεσης (Διαφορική Διάγνωση διπολική διαταραχή). Γυναίκα ηλικίας 40 ετών με ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης από 11ετίας. Κατά τις υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης, η ασθενής παρουσιάζει αποκλειστικώς συμπτώματα από τη ψυχική σφαίρα: διαταραχές συμπεριφοράς, εναλλαγές διάθεσης (καταθλιπτικά επεισόδια-μανιακά επεισόδια), ακραίο γέλιο, επεισόδια ψυχοκινητικής ανησυχίας, ιδέες παραληρητικού περιεχομένου, εικόνα οργανικού ψυχοσυνδρόμου (εικόνα με διακυμάνσεις, διαταραχή προσοχής-συγκέντρωσης), αίσθημα κόπωσης. Κατόπιν πενθήμερης ενδοφλέβιας χορήγησης κορτιζόνης στα πλαίσια νοσηλείας στην Νευρολογική Κλινική, σημειώνεται ύφεση της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας. Η ασθενής παρακολουθείται συστηματικά από ειδικό ψυχικής υγείας και πέραν της ανοσοτροποποιητικής αγωγής για την πολλαπλή σκλήρυνση, λαμβάνει αγωγή με φλουοξετίνη 20mg, κουετιαπίνη 400mg καθώς και βαλπροϊκό οξύ 1000mg. Η λειτουργικότητα της ασθενούς είναι σαφώς επηρεασμένη.

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Στο εν λόγω περιστατικό, η εκδήλωση συμπτωμάτων από τη ψυχική σφαίρα αποτελεί και την μοναδική ένδειξη υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ως εκ τούτου, η επιδείνωση της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας σε ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση και συνυπάρχουσα ψυχιατρική πάθηση, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τον θεράποντα νευρολόγο καθώς χρήζει άμεσου ελέγχου για πιθανή υποτροπή της νευρολογικής νόσου.



P10

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΠΟΛΛΗΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

Πορφύρη Γ., Σαμαρά Ε., Rudolf J., Δερετζή Γ.

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Σκοπός: Η ανάδειξη των ψυχιατρικών εκδηλώσεων σε έδαφος υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης που ενίοτε αποτελούν και την προεξάρχουσα συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια των υποτροπών της εν λόγω νόσου.

Υλικό και μέθοδοι: Παρουσίαση περιστατικού πολλαπλής σκλήρυνσης με συνυπάρχουσα ψυχωτική διαταραχή. Γυναίκα ηλικίας 43 ετών με ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης από 16ετίας. Κατά τις υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης, η ασθενής παρουσιάζει αποκλειστικώς συμπτώματα από τη ψυχική σφαίρα: διαταραχές συναισθήματος, εικόνα οργανικού ψυχοσυνδρόμου (επεισόδια ψυχοκινητικής ανησυχίας, διάσπαση προσοχής-συγκέντρωσης, αντιληπτικές διαταραχές, αίσθημα κόπωσης. Κατόπιν πενθήμερης ενδοφλέβιας χορήγησης κορτιζόνης στα πλαίσια νοσηλείας στην Νευρολογική Κλινική, σημειώνεται ύφεση της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας. Η ασθενής παρακολουθείται συστηματικά από ειδικό ψυχικής υγείας και πέραν της ανοσοτροποποιητικής αγωγής για την πολλαπλή σκλήρυνση, λαμβάνει αγωγή με ζιπραζιδόνη 60mg, λοραζεπάμη 4mg, περφαϊναζίνη-αμιτριπτυλίνη 2-10mg. Η λειτουργικότητα της ασθενούς είναι σαφώς επηρεασμένη, ενώ η συμμόρφωσή της στη φαρμακευτική αγωγή είναι πλημμελής.

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Στο εν λόγω περιστατικό, η εκδήλωση συμπτωμάτων από τη ψυχική σφαίρα αποτελεί και την μοναδική ένδειξη υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ως εκ τούτου, η επιδείνωση της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας σε ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση και συνυπάρχουσα ψυχιατρική πάθηση, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τον θεράποντα νευρολόγο καθώς χρήζει άμεσου ελέγχου για πιθανή υποτροπή της νευρολογικής νόσου.



P11

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΝΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Σγουραλή Ε.¹, Πλουτινάκη Σ.², Χαραλάμπος Γ.¹, Μανδόλης Π.³

¹ ΓΝΑ Ιπποκράτειο

² Κέντρο Υγείας Αλεξάνδρας

³ Κέντρο Υγείας Μαρκόπουλου

Εισαγωγή: Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) συνιστά αιφνίδιας έναρξης νευρολογικό έλλειμμα διάρκειας άνω των 24ωρών, συχνότερα απαντώμενο σε άτομα με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εντούτοις δύναται να εμφανιστεί σπανιότερα σε άτομα με υποκείμενα συστηματική αυτοάνοσα νοσήματα.

Περιγραφή περιστατικού: Γυναίκα 44 ετών με μονοπάρεση δεξιού άνω άκρου από 24ώρου. Αναφερόμενα δύο επεισόδια ζάλης και θάμβου οράσεως διάρκειας λίγων λεπτών αυτόματα υφιόμενα, το περασμένο μήνα. Στο ατομικό αναμνηστικό της αναφέρεται αλλεργικό βρογχικό άσθμα, φορεία β-μεσογειακής αναιμίας, κύστη Baker's αριστερού γόνατος, νεφρολιθίαση δεξιά, ένας φυσιολογικός τοκετός προ 14 έτη, μία αυτόματη διακοπή κύησης στις 10w+3d προ 6 έτη. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται μυϊκή αδυναμία δεξιού άνω άκρου με φυσιολογική κινητικότητα χωρίς λιοπή νευρολογική σημειολογία ή άλλη συμπτωματολογία. Ο εργαστηριακός έλεγχος αναδεικνύει υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, οριακά χαμηλά αιμοπετάλια, φυσιολογικά PT/aPTT και αυξημένη ΤΚΕ. Η CT εγκεφάλου αναδεικνύει μικρό ισχαιμικό έμφρακτο στον αριστερό βρεγματικό λοβό ενώ ο έλεγχος της καρδιάς και των τραχηλικών αγγείων είναι φυσιολογικός. Η MRI εγκεφάλου αναδεικνύει εμβολικά έμφρακτα σε διάσπαρτες αγγειακές περιοχές το οποίο μαζί με το ιστορικό του αυτόματου εμβρυικού θανάτου και της απουσίας παραγόντων αθηροσκληήρυνσης επιβάλλει περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση. Ο ανοσολογικός έλεγχος αποκαλύπτει θετικά LA, ANA και anti-dsDNA αντισώματα, ενώ αρνητικός αποβαίνει ο έλεγχος του ENY, ο έλεγχος για παρελθούσες λοιμώξεις και αυτός της θρομβοφιλίας. Στην ασθενή γίνεται αρχικά φόρτιση με ακετυλοσαλικυλικό οξύ 300mg και συνεχίζεται με 100mg/24h και παρέχονται οδηγίες δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ. Σε δώδεκα εβδομάδες, και ενώ παραμένει ήπια μυϊκή αδυναμία δεξιού άνω άκρου πραγματοποιείτε εκ νέου ανοσολογικός έλεγχος όπου παρατηρείται παραμονή θετικών LA, ANA και anti-dsDNA αντισωμάτων (λοιπά φυσιολογικά). Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του Sapporo 1999 (Sydney 2006) της Ρευματολογικής εταιρείας τίθεται η διάγνωση του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου. Η αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100mg/24h συνεχίζεται καθημερινά εφόρου ζωής για την πρόληψη των επιπλοκών και δίνονται οδηγίες για καθοδήγηση ειδικού σε περίπτωση κυήσεως.

Συμπεράσματα: Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, μη συχνό αίτιο ΑΕΕ, δεν πρέπει να διαλήθει της προσοχής καθώς η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική παρέμβαση δύναται να μειώσει τις επιπλοκές.





P12

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ-ΟΓΚΟΜΟΡΦΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Αθανασάκη Α., Αρβανίτη Ε., Πανουργιά Μ., Δεληγιάννη Β., Κόσσυφα Ε., Αγαπάκη Ο., Καράκαλος Δ., Αγγελιδάκης Π.

ΓΝΑ Ο Ευαγγελισμός-Οφθαλμιατρείο-Πολυκλινική Αθηνών

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μία χρόνια νευρολογική πάθηση, αυτοάνοσης αρχής, η εμφάνιση και η εξέλιξη της οποίας καθορίζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία αναπηρίας μη τραυματικής αιτιολογίας στις παραγωγικές ηλικίες. Σπάνια δύναται να λάβει άτυπη μορφή, με ραγδαία κλινική πορεία.

Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής 48 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, προσέρχεται λόγω υποξείας αδυναμίας δεξιών άκρων από μηνός, με αφασικές διαταραχές, που είχαν αντιμετωπιστεί ως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε έτερο νοσοκομείο. Κλινικά, διαπιστώθηκε αφασία κυρίως εκπομπής, με συνοδό δεξιά πυραμιδική συνδρομή (4/5). Από τη μαγνητική εγκεφάλου ανεδείχθη ευμεγέθης αλληοίωση στον αριστερό φακοειδή πυρήνα-θάλαμο, με αυξημένη ένταση σήματος στις T2/FLAIR ακολουθίες, ανομοιογενή περιορισμό της διάχυσης (περιφερικά) και ανομοιογενή σκιαγραφική ενίσχυση, καθώς και μικρές συρρέουσες εστίες δεξιά περικοιλιακά. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν ακυτταρική. Λόγω της υποξείας εγκατάστασης της κλινικής εικόνας η οποία επιδεινώθηκε ραγδαία –έως την σπαστική ημιπληγία δεξιά– καθώς και της άτυπης απεικόνισης διενεργήθηκε βιοψία εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε εικόνα συμβατή με απομυελίνωση. Βάσει αυτής, χορηγήσαμε 5νθήμερο σχήμα μεθυλπρεδνιζολόνης (5gr) ενώ απαιτήθηκαν και 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης για να παρατηρηθεί ουσιώδης κλινική βελτίωση. Η έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής κρίθηκε αναγκαία και μετά από 1,5 έτος παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική ανταπόκριση στην οκρελιζουμάμπη.

Συμπεράσματα: Η επιθετική μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης αποτελεί πρόκληση τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική καθώς απαιτείται επαγρύπνηση και άμεση αντιμετώπιση ώστε να μην χαθεί πολύτιμος βιολογικός χρόνος για τον έλεγχο της νόσου. Έχουν δοκιμαστεί πολλά φάρμακα, ανοσοτροποποιητικά και χημειοθεραπευτικά. Μεταξύ αυτών, η οκρελιζουμάμπη φαίνεται να έχει τη θέση της στην αντιμετώπιση αυτής της μορφής της νόσου.



P13

ΠΟΛΥΦΑΣΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΕΝΑ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΔΙΛΗΜΜΑ

Τασίκα Ε.¹, Μπεχλιβάνη Ε.², Γκιουρτζής Ν.², Βανί Odeh L.², Παπαθανασίου Ι.², Ευαγγελίου Α.²

¹ ΓΝΘ Ιπποκράτειο

² ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Εισαγωγή: Η οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM) και η πολλαπλή σκλήρυνσης (MS) της παιδικής ηλικίας χαρακτηρίζονται από αλληλεπικάλυψη στην κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καθώς και στον ανοσοπαθολογικό μηχανισμό τους.

Παρουσίαση περιστατικού: Αγόρι ηλικίας 3 ετών, προηγούμενα υγιές, διακομίσθηκε από περιφερειακό νοσοκομείο σε τριτοβάθμιο κέντρο λόγω αστάθειας βάδισης, σταδιακά επιδεινούμενης, με συνοδά άλγη στα κάτω άκρα από εβδομάδας και τρόμο τελικού σκοπού στα άνω άκρα από διημέρου. Προηγήθηκε προ 10ημέρου εμπύρετη λοίμωξη γαστρεντερικού. Παρόμοιο επεισόδιο αστάθειας μετά από ιογενή λοίμωξη παρουσίασε προ διμήνου, το οποίο αυτοϋφέθηκε. Από τον απεικονιστικό έλεγχο, διαπιστώθηκαν διάσπαρτες εστίες παθολογικού σήματος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, θέτοντας τη διάγνωση της ADEM. Μετά από αγωγή με υψηλή δόση κορτικοστεροειδούς, παρουσίασε βελτίωση της κλινικής εικόνας και εξήλθε με αγωγή πρεδνιζολόνη σε δόση συντήρησης. Έξι μήνες μετά, επανεισήχθη με την ίδια συμπτωματολογία, με σταθερά απεικονιστικά ευρήματα και χωρίς παθολογία από τον παρακλινικό έλεγχο. Έλαβε εκ νέου ενδοφλέβια ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και εξήλθε με οδηγίες για σταδιακή αποκλιμάκωση της φαρμακευτικής αγωγής. Στη συνέχεια παρουσίασε επεισόδια μυοκλιονίων στον ύπνο, για τα οποία νοσηλεύθηκε μετά από έξι μήνες, με παθολογικά ευρήματα από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, και έγινε έναρξη διήμερου σχήματος IVIg μηνιαίως για 6 μήνες, με πιθανή διάγνωση την πολυφασική ADEM. Τέσσερις μήνες μετά την ολοκλήρωση του σχήματος, παρουσίασε εκ νέου αστάθεια βάδισης με δυσαρθρία και επιδείνωση της απεικονιστικής εικόνας, οπότε και τέθηκε η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Μετά από ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης για 5 ημέρες έγινε έναρξη θεραπείας με ανοσοτροποποιητική αγωγή (ιντερφερόνη Β1-α) με ικανοποιητική κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση περισσότερων των δύο υποτροπών της πολυφασικής νόσου ADEM, θέτουν ισχυρή υποψία χρόνιας απομυελινωτικής νόσου, ακόμα και σε παιδιατρικούς ασθενείς νηπιακής ηλικίας.



P14

ΕΚΦΡΑΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΝΟΝ-NMDA ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΕΙΑ T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ: ΠΙΘΑΝΟ ΕΧ ΝΙΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΓΛΟΥΤΑΜΑΤΕΡΓΙΚΗΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ ΣΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Ρεπούση Ε.^{1,2}, Χαριτάκης Ι.², Πουλιποπούλου Κ.², Μαρκάκης Ι.^{1,2}

¹ ΓΝ Νίκαιας-Πειραιά Αγ. Παντελεήμων

² Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ

Σκοπός: Αν και ο ρόλος της γλουταματεργικής διαβίβασης στο ΚΝΣ των θηλαστικών είναι ευρέως γνωστός, τις τελευταίες δεκαετίες το γλουταμικό οξύ και οι υποδοχείς του έχουν κερδίσει σημαντικό ενδιαφέρον ως παράγοντες ρύθμισης των ανοσολογικών αποκρίσεων, τροποποιώντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου, τον πολλαπλασιασμό, την έκκριση κυτοκινών και την προσκόλληση των T-λεμφοκυττάρων. Στο εργαστήριό μας έχουμε δείξει ότι μέρος της ανοσορρυθμιστικής δράσης του γλουταμικού οξέος ασκείται μέσω μεταβολικών υποδοχέων, με μοριακό στόχο τους διαύλους Kv1.3 των T-λεμφοκυττάρων.

Με βάση προηγούμενα δεδομένα που καταδεικνύουν τη μοριακή έκφραση ιονοτρόπων υποδοχέων γλουταμικού σε ανθρώπινα T-λεμφοκύτταρα, προχωρήσαμε σε ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές στα κύτταρα αυτά, με το ερώτημα αν οι εκφραζόμενες υπομονάδες των ανωτέρω υποδοχέων συγκροτούν λειτουργικά συμπλέγματα διαύλων.

Υλικό και μέθοδοι: Χρησιμοποιήσαμε την τεχνική patch-clamp για τη διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικών καταγραφών από καινικούς και AMPA υποδοχείς της μεμβράνης T λεμφοκυττάρων που απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα υγιών εθελοντών.

Αποτελέσματα: Παρουσιάζουμε για πρώτη φορά δεδομένα που αποδεικνύουν την έκφραση λειτουργικών διαύλων καινικού οξέος και AMPA στα ανθρώπινα T-λεμφοκύτταρα, με καταγραφές μονήρων διαύλων και καταγραφές από ολόκληρα κύτταρα (whole cell recordings). Επιπρόσθετα παρουσιάζουμε την επίδραση του καινικού οξέος στο δίαυλο Kv1.3.

Συμπεράσματα: Η έκκριση γλουταμικού από τα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα κατά το σχηματισμό της ανοσολογικής σύναψης και η έκφραση υποδοχέων γλουταμικού στη μεμβράνη των T-λεμφοκυττάρων, αναδεικνύει προφανείς αναλογίες με τις συνάψεις του ΚΝΣ. Η ανάδειξη λειτουργικών ιονοτρόπων διαύλων γλουταμικού, η ύπαρξη λειτουργικών μεταβολικών υποδοχέων και η υποκυτταρική εντόπιση των διαύλων Kv1.3 εντός της ανοσολογικής σύναψης, καθιστούν τα T-λεμφοκύτταρα ένα πολύ υποσχόμενο πρότυπο σύστημα για τη ex-vivo μελέτη της γλουταματεργικής μεταβίβασης σε νευρολογικές παθήσεις.



P15

EX VIVO ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΓΛΟΥΤΑΜΑΤΕΡΓΙΚΗΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ ΣΕ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Αγγέλογλου Σ.^{1,2}, Γαλιάνη Μ.², Πουλοπούλου Κ.², Μαρκάκης Ι.^{1,2}

¹ ΓΝ Νίκαιας-Πειραιά Άγιος Παντελεήμων

² Μονάδα Κυτταρικής Νευροβιολογίας-Νευροφυσιολογίας, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Σκοπός: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος χαρακτηριζόμενη από απομυελίνωση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και ακολούθως από εκφύλιση και απώλεια νευραξόνων. Κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της είναι η περιαγγειακή διήθηση από αυτο-αντιδρώντα λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται στην περιφέρεια και ακολούθως μεταναστεύουν στο ΚΝΣ. Η ενεργοποίησή τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αγωγιμότητα των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων Kv1.3, που με τη σειρά της ρυθμίζεται από το γλουταμικό οξύ, μέσω μεταβοτρόπων υποδοχέων.

Συνδυάζοντας τα ανωτέρω δεδομένα με την γλουταματεργική υπόθεση παθογένεσης της νευροεκφύλισης στην ΠΣ, παρουσιάζουμε μία ex vivo μελέτη της γλουταματεργικής μεταβίβασης σε Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΠΣ.

Υλικό και Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε απομόνωση Τ λεμφοκυττάρων από περιφερικό αίμα ασθενών με ΠΣ και υγιών ατόμων με Ficoll, διενεργήθηκε patch-clamp σε ολόκληρα κύτταρα με συγκεκριμένα πρωτόκολλα δυναμικού, ενώ χρησιμοποιήθηκε ημι-ποσοτική PCR για τη μελέτη έκφρασης του mRNA των μεταβοτρόπων υποδοχέων γλουταμικού ομάδας II (mGluR 2 και 3) στα Τ-λεμφοκύτταρα των ίδιων ατόμων.

Αποτελέσματα: Στους ασθενείς με ΠΣ διαπιστώθηκε μειωμένη ανασταλτική επίδραση του εξωκυττάρου γλουταμικού οξέος επί της αγωγιμότητας των διαύλων Kv1.3 των Τ-λεμφοκυττάρων. Ο υποκείμενος μηχανισμός του ανωτέρω φαινομένου πιθανά σχετίζεται με την ομάδα II μεταβοτρόπων υποδοχέων (mGluR 2 και 3). Σύμφωνα με την ανωτέρω υπόθεση είναι η χαμηλότερη έκφραση του mRNA των ομάδας II μεταβοτρόπων υποδοχέων στα Τ-λεμφοκύτταρα των ασθενών με ΠΣ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.

Συμπεράσματα: Στους ασθενείς με ΠΣ παρατηρείται διαταραχή στη γλουταματεργική διαβίβαση, λόγω μείωσης των επιπέδων έκφρασης της ομάδας II των μεταβοτρόπων υποδοχέων γλουταμικού. Ως αποτέλεσμα, και παρά τις υψηλότερες συγκεντρώσεις του γλουταμικού στον ορό των ασθενών με ΠΣ, αυξάνονται τόσο οι «τονικά ενεργοί» δίαυλοι Kv1.3 των Τ-λεμφοκυττάρων όσο και το ποσοστό των διαύλων Kv1.3, που είναι διαθέσιμοι για ενεργοποίηση, προάγοντας την απαντητικότητα των Τ λεμφοκυττάρων και συνεπώς τις φλεγμονώδεις διεργασίες που παρατηρούνται στην ΠΣ.





P16

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CLIPPERS (ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΜΕ ΠΕΡΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΓΕΦΥΡΙΚΗ ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ)

*Κότσαλη-Πτενιέλλη Β., Φοσκα Α., Ζέρβας Π., Σαλάκου Σ., Αρβανίτη Χ., Χονδρογιάννη Μ., Κίτσος Δ., Τσιθγούλης Γ., Βουμβουράκης Κ.
Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικών*

Εισαγωγή: Το σύνδρομο CLIPPERS (ή χρόνια λεμφοκυτταρική φλεγμονή με περιαγγειακή γεφυρική ενίσχυση και ανταπόκριση στα στεροειδή) αποτελεί σπάνια, φλεγμονώδη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, που προσβάλλει το στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και το νωτιαίο μυελό. Η ανταπόκριση στα κορτικοειδή αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου.

Παρουσίαση περιστατικού: Άνδρας 47 ετών εμφάνισε στελεχιαία και παρεγκεφαλιδική συνδρομή αιφνίδιας εγκατάστασης με διπλωπία, αστάθεια βάδισης και ζάλη. Από την MRI Εγκεφάλου διαπιστώθηκε ευμεγέθης εστία, παθολογικού μαγνητικού σήματος σε T2 και FLAIR ακολουθίες στο οπίσθιο τμήμα της γέφυρας, με περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση ανέδειξε 20 κύτταρα/mm³ και μία μη ειδική ολιγοκλωνική ζώνη. Οι MRA Εγκεφάλου/MRI ΑΜΣΣ ήταν φυσιολογικές και ο απεικονιστικός έλεγχος για υποκείμενη κακοήθεια αρνητικός. Ο έλεγχος για παρανεοπλασματικά αντισώματα, anti-GQ1b, anti-MOG, anti-AQP4 Abs ήταν αρνητικός. Μετά από ενδοφλέβια σήμα μεθυλπρεδνιζολόνης ο ασθενής εμφάνισε κλινική βελτίωση. Ένα μήνα αργότερα εμφάνισε υποτροπή με επανεμφάνιση της στελεχιαίας σημειολογίας, καθώς και απεικονιστική επιδείνωση με αύξηση των βλαβών στη γέφυρα και επέκταση αυτών στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Έλαβε ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη και ακολούθως από του στόματος πρεδνιζολόνη. Ο ασθενής εμφάνισε δύο επιπλέον υποτροπές τους επόμενους 3 μήνες, μετά από προσπάθειες μείωσης ή διακοπής των κορτικοειδών. Οι υποτροπές συνοδεύονταν και από επιδείνωση των απεικονιστικών ευρημάτων. Μετά την τελευταία υποτροπή, τέθηκε εκ νέου σε υψηλές δόσεις κορτικοειδών από του στόματος, ενώ παράλληλα έγινε έναρξη μεθοτρεξάτης, παραμένοντας έκτοτε ασυμπτωματικός.

Συμπέρασμα: Το περιστατικό αυτό επισημαίνει τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση σε μία πρόσφατα αναγνωρισμένη νοσολογική οντότητα, το σύνδρομο CLIPPERS. Η διάγνωση τέθηκε εξ αποκλεισμού καθώς δεν τεκμηριώθηκε άλλη αιτία. Επισημαίνουμε την άμεση ανταπόκριση στα κορτικοειδή, την υποτροπή κατά την διακοπή αυτών καθώς και την ανταπόκριση στη μακροχρόνια συγχορήγηση κορτικοειδών/μεθοτρεξάτης.



P17

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΟΒΑΡΗΣ ΑΝΤΙ-NMDA-R ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Μαυρόματος Α.^{1,2}, Τσάντζαλη Ι.¹, Κότσαλη-Πετεινέλλη Β.¹, Αντωνέλλου Ρ.¹, Τσιλιπουνιδάκη Ε.¹, Σαλάκου Σ.¹, Αρβανίτη Χ.¹, Μπονάκης Α.¹, Τσιβγούλης Γ.¹, Βουμβουράκης Κ.¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικών

² Β' Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ

Σκοπός: Η ανάδειξη προκλήσεων σχετικές με την διάγνωση και αντιμετώπιση της Anti-NMDA-R εγκεφαλίτιδας, καθώς και η ανάδειξη ορισμένων γνωστικών περιοχών που αξίζει να ερευνηθούν περαιτέρω.

Υλικό και μέθοδοι: Πρόκειται για γυναίκα 69 ετών που από 4ετίας περιγράφεται με σταδιακή απάθεια και απόσυρση, καθώς και διαταραχή πρόσφατης μνήμης που εξελίσσεται σε σφαιρική έκπτωση νοητικών λειτουργιών. Πλέον από μηνών κλινήρης, με ελάχιστη λεκτική επικοινωνία και δυσχέρεια κατάποσης (ρινογαστρικός καθετήρας). Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αναδεικνύονται άτυπες εστίες αυξημένης έντασης σήματος στην λευκή ουσία, κατά τόπους πρόσληψη σκιαγραφικού και αυξημένο σήμα στον έσω κροταφικό λοβό. Η διάγνωση εργασίας έως τη χρονική αυτή στιγμή ήταν νόσο Alzheimer με συνυπάρχουσα μικροαγγειοπάθεια. Προσλήθη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με εικόνα εστιακού κινητικού status epilepticus δεξιά καθώς και διαταραχή επιπέδου συνείδησης. Χρειάστηκαν υψηλές δόσεις διαζεπάμης, λεβετιρακετάμης και φαινυτοΐνης για τον έλεγχο των σπασμών. Την κλινική εικόνα συμπλήρωνε υπέρταση με σημείο οδοντωτού τροχού αριστερά και αμφοτερόπλευρη πυραμιδική σημειολογία με αριστερή επικράτηση. Νέα απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία επιβεβαίωσε τα προηγούμενα ευρήματα, ενώ η οσφυονωτιαία παρακέντηση ανέδειξε 45 κύτταρα, λεύκωμα 100 mg/dL και γλυκόζη 70 mg/dl.

Αποτελέσματα: Από τον εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο που διεξήχθη ανευρέθηκαν θετικά αντισώματα Anti-NMDA-R στον ορό και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό οδηγώντας στη διάγνωση της αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας. Χορηγήθηκε 5ήμερο σχήμα 1g/d μεθυλπρεδνιζολόνης και στη συνέχεια per-os δόση συντήρησης. Εντός δεκαημέρου η ασθενής παρουσίασε εντυπωσιακή βελτίωση, με καλό επίπεδο λεκτικής επικοινωνίας, σίτιση χωρίς ρινογαστρικό καθετήρα και κινητικότητα με υποβοήθηση μετά από εντατική κινησιοθεραπεία και πρωτόκολλα αποκατάστασης.

Συμπεράσματα: Εφιστάται η προσοχή σε ασθενείς με άνοια και ασυνήθεις εστίες στην MRI, ιδιαίτερα με αυξημένο σήμα στον μεταχιακό κρόταφο, ή /και επί επιμονής επιληπτικών κρίσεων, λόγω πιθανής διάγνωσης αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας που αποτελεί δυνωτικά αντιμετωπίσιμη οντότητα.





P18

MOBP RS616147 POLYMORPHISM AND RISK OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN A GREEK POPULATION: A CASE-CONTROL STUDY

Liampas I.¹, Siokas V.¹, Aloizou A.¹, Bakirtzis C.², Tsouris Z.¹, Nousia A.³, Nasios G.³, Papadimitriou D.⁴, Liakos P.⁵, Bogdanos D.⁶, Hadjigeorgiou G.⁷, Dardiotis E.¹

¹ Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly

² Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki,

³ University of Ioannina, Department of Speech and Language Therapy, Ioannina

⁴ Neurological Department, Henry Dunant Hospital Center

⁵ Laboratory of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Thessaly

⁶ Department of Rheumatology and clinical Immunology, University General Hospital of Larissa, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly

⁷ Department of Neurology, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus/Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

Objective: To date, only one study has investigated and found an association between the rs616147 polymorphism of the Myelin-associated Oligodendrocyte Basic Protein (MOBP) locus and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). The present study was performed in order to examine the association of rs616147 with ALS and the age of ALS onset, in individuals of Greek ethnicity.

Methods: A case-control study was performed. Patients with definite sporadic ALS were prospectively and consecutively recruited from the inpatient and outpatient clinics of the Neurology Department of the General University Hospital of Larissa, Central Greece. Community-based, age and sex matched healthy individuals with a free personal and family history constituted the control group.

Results: A total of 155 patients with Definite sporadic ALS and an equal number of healthy controls were genotyped. The power of our sample size was slightly above 80% and MOBP rs616147 was determined to be in Hardy-Weinberg Equilibrium among healthy participants ($p=1.00$). According to the univariate analysis, there is no significant relationship between rs616147 and ALS [log-additive OR=0.85 (0.61, 1.19), over-dominant OR=0.73 (0.46, 1.15), recessive OR=1.02 (0.50, 2.09), dominant OR=0.74 (0.47, 1.16), co-dominant OR1=0.71 (0.44, 1.14) and co-dominant OR2=0.88 (0.42, 1.84). Additionally, the effect of rs616147 on the age of ALS onset was determined insignificant using both unadjusted and adjusted (sex, site of onset) cox-proportional models.

Conclusions: Our study is the first to report the absence of an association between MOBP rs616147 and ALS among Greek individuals. Additional, larger nationwide and multi-ethnic studies are warranted to shed light on the connection between rs616147 and ALS.



P19

ΠΑΡΑΔΟΞΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΥΜΑΤΙΩΔΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΧΩΡΙΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΜΕ HIV

Φόσκα Α.¹, Κότσαλη-Πετεινέλλη Β.¹, Κίτσος Δ.¹, Θωμάς Κ.², Αντωνιάδου Α.², Αρθανίτη Χ.¹, Βουμβουράκης Κ.¹, Σαλάκου Σ.¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικών

² Δ' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Εισαγωγή: Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα είναι μια εξαιρετικά νοσηρή και συχνά θανατηφόρος ασθένεια. Παράδοξη αντίδραση (ΠΑ) είναι η εμφάνιση νέων κλινικών κι απεικονιστικών ευρημάτων σε ασθενή υπό αντιφυματική αγωγή. Αντιπροσωπεύει μια φλεγμονώδη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα μυκοβακτηριακά αντιγόνα και παρατηρείται μετά την αρχική βελτίωση των ασθενών με φυματίωση ή ασθενών με HIV λοίμωξη καθώς και σε συνύπαρξη και των δύο νόσων (φυματίωση, HIV λοίμωξη).

Παρουσίαση περίπτωσης ασθενών: Άνδρας 50 ετών με φυματιώδη μηνιγγίτιδα με από ετών εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες παρουσίασε ήπια οσφραλγία και κεφαλαλγίας τάσεως. Επίσης γυναίκα 42 ετών με φυματιώδη μηνιγγίτιδα με πάρεση προσωπικού νεύρου περιφερικού τύπου αριστερά, δυσχέρεια βάδισης και έντονη παρεγκεφαλιδική αταξία. Στο ατομικό της αναμνηστικό αναφέρεται ενδοκράνια υπόταση που αντιμετωπίστηκε με blood patch. Ο απεικονιστικός έλεγχος και των δύο ασθενών με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε λεπτομηνιγγική πρόσληψη σκιαγραφικού. Ο κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε πλειοκυττάρωση με αυξημένο λεύκωμα στον έλεγχο του ΕΝΥ καθώς και θετική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για το βάκιλλο της φυματίωσης. Μετά την έναρξη τετραπλής αντιφυματικής αγωγής και κορτικοστεροειδών η κλινική εικόνα του άνδρα ασθενούς περιπλέκεται με μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, υδροκέφαλο, πολυριζονευροπάθεια και επιληπτικές κρίσεις ενώ οι νέες εξετάσεις απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία, αναδεικνύουν επίταση της λεπτομηνιγγικής ενίσχυσης κι ενδοκαναλικό ιστό στην οσφαική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η δεύτερη ασθενής παρουσιάζει επίσης επιδείνωση με επιληπτικές κρίσεις και ιππουριδική συνδρομή καθώς και απεικονιστική επιβάρυνση. Στην θεραπεία τους προστίθεται κυκλοφωσφαμίδη κατά ώσεις με άλληποτε άλληλη ανταπόκριση.

Συμπέρασμα: Παρά την προαγωγή των ειδικών θεραπειών και των θεραπειών των κορτικοστεροειδών, μόνο η προσθήκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής επέτρεψε την επίτευξη ευνοϊκού κλινικού αποτελέσματος στις δύο παραπάνω περιπτώσεις φυματιώδους μηνιγγίτιδας.





P20

CD33 RS3865444 AS A RISK FACTOR FOR AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Siokas V.¹, Liampas I.¹, Aloizou A.¹, Bakirtzis C.², Tsuris Z.¹, Nousia A.³, Nasios G.³, Papadimitriou D.⁴, Liakos P.⁵, Bogdanos D.⁶, Hadjigeorgiou G.⁷, Dardiotis E.¹

¹ Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

² Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

³ University of Ioannina, Department of Speech and Language Therapy, Ioannina, Greece

⁴ Neurological Department, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece

⁵ Laboratory of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁶ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University General Hospital of Larissa, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁷ Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece/Department of Neurology, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

Background: Alzheimer's disease (AD) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) share a few elements regarding their etiology, pathophysiology, clinical appearance and genetic backgrounds. The CD33 rs3865444 has been associated with AD. However, little is known for its role in ALS.

Objective: To assess the role of CD33 rs3865444 on ALS risk.

Methods: A case-control study was performed. Patients with definite sporadic ALS (n=155) and 155 healthy controls were prospectively and consecutively recruited from the inpatient and outpatient clinics of the Neurology Department of the General University Hospital of Larissa, Central Greece. All the participants were genotyped for the CD33 rs3865444.

Results: No significant association between the CD33 rs3865444 and ALS was revealed ($p>0.05$), in any of the examined genetic model of inheritance (co-dominant, dominant, recessive, over-dominant, log-additive).

Conclusions: Based on our results, the CD33 rs3865444 is not a major genetic risk factor ALS.



P21

MOBP RS616147 POLYMORPHISM AND RISK OF PARKINSON'S DISEASE

Siokas V.¹, Aloizou A.¹, Liampas I.¹, Bakirtzis C.², Tsouris Z.¹, Liakos P.³, Bogdanos D.⁴, Hadjigeorgiou G.⁵, Dardiotis E.¹

¹ Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

² Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

³ Laboratory of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁴ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University General Hospital of Larissa, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁵ Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece/Department of Neurology, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

Background: The rs616147 polymorphism of the Myelin-associated Oligodendrocyte Basic Protein (MOBP) locus has been associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). ALS and Parkinson's disease (PD) are two common neurodegenerative disorders that share a few elements regarding their phenotypic appearance, etiology, pathophysiology and genetic backgrounds. While, the MOBP rs616147 has been associated with ALS, little is known for its role in PD.

Objective: To assess the role of MOBP rs616147 on PD risk.

Methods: This case-control comparison study consists of 358 PD affected cases and 358 controls from the Neurology Clinic of the University Hospital of Larissa, part of University of Thessaly, Faculty of Medicine, in Greece. The diagnosis of PD was made by specialist neurologist according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank's clinical criteria All the participants were genotyped for the MOBP rs616147.

Results: According to the univariate analysis, there was a significant association between rs616147 and PD in the dominant [OR (95% C.I.)=0.70 (0.52-0.94), p= 0.018], the overdominant [OR (95% C.I.)=0.68 (0.50-0.92), p= 0.011], and in the co-dominant [GA VS GG; OR (95% C.I.)=0.66 (0.48-0.91), p= 0.035] modes of inheritance.

Conclusions: We provide preliminary results for the possible role of the MOBP rs616147 in PD.





P22

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΥΠΟΞΕΙΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΟ ΑΞΟΝΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ

Κωσταδήμα Β., Γιαννάκης Α.

ΠΓΝ Ιωαννίνων

Ασθενής προσερχόμενη στην κλινική μας λόγω προοδευτικής μυϊκής αδυναμίας από διμήνου με αποτέλεσμα προοδευτική παραπάρεση. Δεν αναφέρει πρόσφατη συμπτωματολογία συμβατή με λοίμωξη, παρόμοια συμπτωματολογία στο παρελθόν ή συμπτωματολογία συμβατή με ανοσολογικό νόσημα. Έναρξη αρχικά ως αιμωδία δεξιού κάτω άκρου και εν συνεχεία αριστερού κάτω. Ακολούθως, αιμωδία και άνω άκρων με μυϊκή αδυναμία αριστερής άκρας χειρός. Διενεργήθηκε ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος που ανέδειξε απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθεια επίκτητης αρχής με συνοδό αξονική εκφύλιση (χωρίς συμμετοχή αισθητικών νεύρων, παράταση των f κυμάτων, block αγωγής σε 2 νεύρα των κάτω άκρων, αυτόματη δραστηριότητα σε κάτω και άνω άκρα).

Διενεργήθηκε ΟΝΠ με Ο κύτταρα και 190 λεύκωμα, αρνητικές ολιγοκλωνικές και οριακά αρνητικό index, αρνητική κυτταρομετρία ενυ και αίματος, κυτταρολογική ενυ με κοκκιώδες υπόστρωμα, αντιδραστική ατυπία με ελαφρά λεμφοκυτταρική αντίδραση, χωρίς κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, με σύνοδο εμμένουσα εικόνα λευκωματοκυτταρικού διαχωρισμού σε επαναληπτική ΟΝΠ. Διενεργήθηκε μαγνητική ΟΜΣΣ με εικόνα πάχυνσης των ριζών της ιππουρίδας, με λεπτομηνιγγικό εμπλουτισμό και εμπλουτισμό των ριζών της ιππουρίδας. Επίσης, γαστροσκόπηση, κολποσκόπηση, CT θώρακος-κοιλίας-οπισθοπεριτοναϊκού, μαστογραφία, US μαστών χωρίς παθολογικά ευρήματα. Έλεγχος για contactin, neurofascin, mag, sgrp αρνητικός. Πλήρης βιοχημικός, ανοσολογικός και λοιμωξιολογικός έλεγχος χωρίς ευρήματα. Αναφερόμενη βελτίωση της κινητικότητας της ασθενούς, μετά από 5μερο σχήμα IVIG με δόση 2gr/kg σωματικού βάρους και εξήλθε. Επανήλθε με εκ νέου επιδείνωση μετά μνός, οπότε τέθηκε εκ νέου σε 5μερο σχήμα IVIG, με μόλις υποσημαινόμενη βελτίωση της κινητικότητας της ασθενούς και εξήλθε με οδηγίες για επανεκτίμηση. Προσήλθε εκ νέου σε ένα μήνα, με βαριά πάρεση αριστερού κάτω άκρου, πλήγία δεξιού κάτω, βαριά πάρεση δεξιού άνω άκρου και πάρεση αριστερού άνω. Διενεργήθηκε εκ νέου ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος με εικόνα επίτασης των ευρημάτων και δευτεροπαθή αξονική εκφύλιση. Ακολούθησαν 7 συνεδρίες plex, με βελτίωση της μυϊκής ισχύος της ασθενούς. Εκ νέου ήπια επιδείνωση της μυϊκής ισχύος, οπότε τέθηκε σε 4μερο σχήμα 1gr solumedrol, με βελτίωση αυτής. Ακολούθησε έναρξη TB prezolon 65mg (1mg/kg σβ) και χορήγηση endoxan 800mg (500mg/m²). Ακολούθησε εντατική φυσιοθεραπευτική αποκατάσταση. Έκτοτε, έχει λάβει 3 επαναληπτικά σχήματα endoxan, με σταδιακή μείωση του prezolon και παρατηρείται προοδευτική βελτίωση της κλινικής της εικόνας, με πλήρη πλέον αυτονομία της ασθενούς.



P23

ΕΠΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ RRMS ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΛΕΜΤΟΥΖΟΥΜΑΒ ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Μαυρίδης Θ., Παπαδόπουλος Γ., Τζαβέλλη Δ., Σφήκας Ε., Αποστολόπουλος Π., Φάκας Ν.

401 ΓΣΝΑ

Εισαγωγή: Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των CD52 T και B λεμφοκυττάρων που χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα/διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Η θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δευτεροπαθούς αυτοανοσίας. Οι ακριβείς λόγοι παραμένουν ασαφείς ωστόσο, έχει προταθεί ότι η δευτεροπαθής αυτοανοσία είναι απότοκος της γρήγορης/υπέρμετρης επανασύστασης αυτό-αντιδρώντων CD 19 λεμφοκυττάρων μετά την αρχική τους εξάλειψη.

Σκοπός: Η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της επανασύστασης των περιφερικά κυκλοφορούντων λεμφοκυτταρικών υποτύπων μετά από θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη με εμφάνιση δευτεροπαθούς αυτοανοσίας καθώς και με την ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα/Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση σε συνθήκες πραγματικής κλινικής πρακτικής.

Υλικό και Μέθοδοι: Αναδρομική ανάλυση δεδομένων από μια σειρά 33 ασθενών που έλαβαν δύο κύκλους θεραπείας με αλεμτουζουμάμπη και ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 24 μήνες παρακολούθησης. Ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων καθώς και υποπληθυσμών τους (CD4+, CD8+, CD19+ B-κύτταρα οδικά και μνήμης, CD56NK κύτταρα) μετρήθηκαν προ της ενάρξεως και στον πρώτο, τρίτο, έκτο και δωδέκατο μήνα μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο με χρήση κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά και με MRI κάθε 6 μήνες κατά τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης. Τα βασικά καταληκτικά σημεία ήταν η εμφάνιση νέας ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αυτοανοσίας.

Η ενεργότητα της νόσου ορίσθηκε ως κλινική (σαφής κλινική υποτροπή) ή απεικονιστική (εστίες προσλαμβανόμενες σκιαγραφικό, εμφάνιση νέων εστιών ή αύξηση μεγέθους προϋπαρχουσών εστιών). Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με χρήση γενικών γραμμικών μοντέλων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Repeated Measures ANOVA).

Αποτελέσματα: Τα μοτίβα επανασύστασης των λεμφοκυτταρικών πληθυσμών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν ή δεν παρουσίασαν δευτεροπαθή αυτοανοσία καθώς και μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν ενεργότητα στη νόσο.

Συμπεράσματα: Τα μοτίβα επανασύστασης των λεμφοκυτταρικών πληθυσμών μετά από θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη δεν φαίνεται να έχουν προβλεπτική αξία για την πιθανότητα εμφάνισης δευτεροπαθούς αυτοανοσίας ή ενεργότητας νόσου. Οι μηχανισμοί πίσω από τη διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών σε ό,τι αφορά τις αντιδράσεις αυτοανοσίας μπορεί να σχετίζονται με πιο ειδικούς υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων που δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη ή σε βαθύτερα μοριακά μονοπάτια διαμεσολαβούμενα από συγκεκριμένες κυτοκίνες.





P24

NEUROFILAMENT-LIGHT LEVELS IN CEREBROSPINAL FLUID AND AGE AS PREDICTORS OF PROGNOSIS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Aloizou A.¹, Provatas A.¹, Brotis A.², Siokas V.¹, Bakirtzis C.³, Liakos P.⁴, Liampas I.¹, Tsouris Z.¹, Dardiotis E.¹

¹ Department of Neurology, Laboratory of Neurogenetics, University Hospital of Larissa, Greece, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece

² Department of Neurosurgery, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece

³ Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁴ Laboratory of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

Background: Multiple Sclerosis (MS) is the commonest autoimmune disease of the central nervous system, and a serious cause of permanent disability. Light-chain neurofilaments (NfL), components of neuronal cytoskeletons, have been proposed as potential prognostic biomarkers for MS.

Methods: NfL levels were measured in the cerebrospinal fluid (CSF) of 84 MS patients, on their first admission for the diagnosis of MS. The patients were followed up, and then separated into a "good" and "bad" course depending on their EDSS (Extended Disability Status Scale) scores and disease progression. Decision tree analysis (also known as classification and regression tree analysis), recursive partitioning and conditional inference analysis were performed.

Results: Age at examination, NfL levels, and sex influenced global MSS (MS Severity) scores. Patients over the age of 55, with NfL levels greater than 665ng/L presented the highest MSS scores, whereas patients under the age of 36 had the lowest. Local MSS scores depended on age at examination and NfL levels, and were significantly lower for patients under 35. Patients over 44 years of age and with NfL levels of over 665 ng/L scored higher MSS scores than those under 36 years of age. Age at examination and NfL levels were outcome predictors for the course of MS as a categorical variable. Patients under 35 years were more likely to run a more benign disease course, while patients with a severe disease course were more likely to be older than 54 and with NfL levels of more than 798ng/L.

Conclusions: A combination of CSF NfL levels and age can be a good predictor of MS outcomes. More research in replicating and validating these findings is more than encouraged.



P25

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΡΡΑΦΟΣΩΜΑΤΟΣ

Βαβουγιός Γ.¹, Ιωακειμίδης Μ.¹, Μπρέζα Μ.², Μαυρίδης Θ.², Ντόσκας Τ.¹

¹ Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Σκοπός: Οι ιογενείς λοιμώξεις δύνανται να προκαλέσουν επιδείνωση των κλινικών εκδηλώσεων της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συγκριτική ανάλυση των μεταγραφωμάτων από ασθενείς ΠΣ έναντι ασθενών υπό ιογενείς λοιμώξεις.

Υλικό και μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν δεδομένα γονιδιακής έκφρασης ασθενών με ΠΣ από την βάση Gene Expression Omnibus (GEO) database χρησιμοποιώντας τους όρους "Virus", "Multiple Sclerosis", "Infection". Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος. Για κάθε ανάλυση διαφορικής έκφρασης, το κατώφλι σημαντικότητας FDR (False Discovery Rate) τέθηκε στο <0.05.

Αποτελέσματα: Η αρχική αναζήτηση ανέδειξε 35 μελέτες. Με την εφαρμογή των κριτηρίων συμπερίληψης, 2 μελέτες ΠΣ και 4 ιογενούς λοίμωξης (DENV, SARS-CoV, Rotavirus και SARS-CoV-2) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Οι μελέτες της ΠΣ ανέδειξαν γονιδιακές υπογραφές σχετιζόμενες με την λοίμωξη από EBV (FDR <0.05. Κατόπιν συγκριτικών αναλύσεων, βρέθηκαν γονιδιακές υπογραφές σχετιζόμενες με πυρηνική μεταφορά, πρόσδεση νευροεργών πεπτιδίων και του συρραφωσώματος (FDR<0.0001).

Συζήτηση: Η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη απευθείας σύγκρισης μηχανισμών επιγενετικής τροποποίησης γονιδιακής έκφρασης ασθενών με ΠΣ έναντι ασθενών με ιογενείς λοιμώξεις. Αναδείχθηκε ο φαινότυπος απόκρισης σε λοίμωξη στο μεταγράφομα ασθενών με ΠΣ, ενώ εξίσου σημαντικός αναδεικνύεται ο ρόλος του συρραφωσώματος στην επιτήρηση της μεταγραφής.



P26

ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΗΤΑ-ΚΟΡΩΝΟΪΩΝ: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΩΜΑΤΟΣ ΞΕΝΙΣΤΗ SARS-COV-2 ΜΕ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON

Βαβουγιός Γ.¹, Ιωακειμίδης Μ.¹, Μπρέζα Μ.², Μαυρίδης Θ.², Πελίδου Ε.³, Ντόσκας Τ.¹

¹ Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

³ Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σκοπός: Σε πρόσφατη μελέτη των Βοϊκονα και συνεργατών, αναδείχθηκαν για πρώτη φορά τα επαγόμενα στον ξενιστή βιολογικά μονοπάτια κατόπιν λοίμωξης με SARS-CoV-2. Ανάμεσά τους, αναδείχθηκαν γονιδιακές υπογραφές σχετιζόμενες με νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναζήτηση κοινών γονιδιακών μονοπατιών σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson.

Υλικό και μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν γονιδιακές υπογραφές ξενιστών SARS-CoV-2 από την μελέτη των (α) Βοϊκονα και συνεργατών, (β) Guzzi και συνεργατών και συγκρίθηκαν με γονιδιακές υπογραφές από μεταγραφώματα (γ) ΚΝΣ (μέλαινα ουσία, μετωπιαίος λοβός, ραχιαίος κινητικός πυρήνας του πνευμονογαστρικού) και (δ) περιφερικού αίματος ασθενών με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson. Διερευνητικές και επιβεβαιωτικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την χρήση του Independent Samples Shrinkage T-test και την μέθοδο Kolmogorov-Smirnov με T-value perturbations και τροποποίηση p-values κατά Benjamini-Hochberg. Τιμές p και FDR <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντικά εμπλουτισμένα μονοπάτια, κοινά μεταξύ των μελετών μεταγραφώματος ξενιστών SARS-CoV-2 και ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson αφορούσαν τα κάτωθι: Parkinson's and Huntington's diseases, Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD (FDR<0.0001) καθώς και μονοπάτια σχετιζόμενα με την επιτήρηση της μεταγραφής (π.χ. συναρμογή του συρραφωσώματος), το ενδοπλασματικό και μιτοχονδριακό stress (FDR<0.005). Η επιβεβαιωτική ανάλυση των άνωθι δικτύων μέσω της πλατφόρμας Enrichr ανέδειξε τους ανθρώπινους κορωνοϊούς ως παθογόνα με επίδραση στα άνωθι μονοπάτια.

Συζήτηση: Τα γονιδιακά μονοπάτια τα οποία διαταράσσονται κατά την πρωτολοίμωξη με SARS-CoV-2 συμπίπτουν με πολλαπλά μονοπάτια τα οποία ανιχνεύονται και στην νόσο του Parkinson. Η επιβεβαιωτική ανάλυση, αξιοποιώντας γονιδιακές υπογραφές ασθενών με νόσο του Parkinson, ανέδειξε ως ενδεχόμενο παθογόνο επαγωγής τους ανθρώπινους κορωνοϊούς. Η παραπάνω μελέτη αναδεικνύει για πρώτη φορά την ενδεχόμενη συνεισφορά το SARS-CoV-2 σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα, σε γονιδιακό επίπεδο.



P27

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΕ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗ ΓΛΟΥΤΕΝΗ

Χατζηντούνας Θ.

Ιδιωτικό Ιατρείο

Εισαγωγή: Η κοιλιοκάκη αποτελεί την πιο αναγνωρισμένη κλινική οντότητα στο ευρύ φάσμα των διαταραχών που σχετίζονται με την γλιουτένη. Η ευαισθησία στη γλιουτένη συχνά υποδιαγιγνώσκεται, θεωρείται αυτοάνοση συστηματική νόσος, ενώ για την διάγνωση της δεν προαπαιτείται η προσβολή του εντέρου. Προκαλεί ποικίλες νευρολογικές διαταραχές που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, καθόσον μία αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλιουτένης και ενίοτε η ανοσοθεραπεία συσχετίζονται με σταθεροποίηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων.

Μέθοδος: Μετά από ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, αναφέρονται νευρολογικές διαταραχές που μπορεί να εμφανιστούν ως συνέπεια της ευαισθησίας στη γλιουτένη, εργαστηριακές εξετάσεις που βοηθούν στη διάγνωση, καθώς επίσης και συνιστώμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Συζήτηση-Συμπεράσματα: Η έκθεση στη γλιουτένη πιθανώς αποτελεί το έναυσμα μίας ανοσολογικής αντίδρασης, με χαρακτηριστικές βλάβες στον εντερικό βλεννογόνο, με επακόλουθα: εντερική δυσβίωση, ελλείψεις διατροφικών στοιχείων, φλεγμονή, αύξηση κυκλοφορούντων κυτοκινών και διαταραχή της επικοινωνίας εντέρου και εγκεφάλου μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: παρεγκεφαλιδική αταξία, χρόνια ημικρανία, περιφερικές νευροπάθειες, μυελοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο ανήσυχων άκρων, μυόκλινο, παρκινσονισμό, δυστονία, παροξυσμική δυσκινησία, μυοπάθεια, επιληψία, ψυχιατρικές διαταραχές, ήπια γνωστική διαταραχή ή/και άνοια. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει την διερεύνηση των αντιγλιαδινικών αντισωμάτων, που είναι ευαίσθητος ανοσολογικός δείκτης και συσχετίζεται με παρουσία νευρολογικών εκδηλώσεων και των αυτοαντισωμάτων κατά συστατικών του συνδετικού ιστού, όπως του ενδομυίου και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, με μικρότερη όμως συσχέτιση. Μία αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλιουτένης μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των συμπτωμάτων, αλλά και στην μείωση του κινδύνου ανάπτυξης εντερικού λεμφώματος. Εάν η δίαιτα δεν επιφέρει σταθεροποίηση ή βελτίωση της κλινικής εικόνας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανοσοθεραπεία με κυκλοσπορίνη, ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg) ή μυκοφαινολική μοφετίλη. Η βελτίωση των συμπτωμάτων συνήθως εμφανίζεται 12 μήνες μετά την έναρξη της δίαιτας και 6 μήνες μετά την εξάλειψη των αντισωμάτων. Ωστόσο, τέτοιες περιπτώσεις είναι σπάνιες και η πλειονότητα των ασθενών θα ανταποκριθεί σε μία αυστηρή δίαιτα χωρίς γλιουτένη.





P28

Η ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ PARK7 ΣΤΗΝ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON

Βαβουγιός Γ.¹, Ιωακειμίδης Μ.¹, Πελλίδου Ε.², Ντόσκας Τ.²

¹ Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σκοπός: Η διαφορική έκφραση του γονιδίου PARK7 αποτελεί χαρακτηριστικό τόσο νευροεκφυλιστικών νοσημάτων όπως η νόσος του Parkinson. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η τεκμηρίωση της διαφορικής του έκφρασης ως απότοκο φυματίωσης.

Υλικό και Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκε μία γονιδιακή υπογραφή εμπειρεύουσα το PARK7 από προηγούμενη ερευνητική εργασία (Vavougiotis et al., 2017) και ελέγχθηκε η διαφορική έκφραση των γονιδίων που απαρτίζουν στις μελέτες φυματίωσης GDS4966 (Ασθενείς - Μάρτυρες) και GDS4781 (Δεδομένα Θεραπείας), διαθέσιμες από την βάση δεδομένων Gene Expression Omnibus (GEO). Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε ανάλυση επισημείωσης γονιδιακής οντολογίας μέσω του GeneTrail2 software. Προς επικύρωση των παραπάνω αποτελεσμάτων, αναζητήθηκαν επιπροσθέτως άλλες 5 μελέτες φυματίωσης, για την ανάλυση των οποίων συντάχθηκε κώδικας R διενεργών το Independent Samples Shrinkage t-test, και τροποποίηση των λαμβανόμενων p-values κατά Benjamini – Hochberg. Για κάθε ανάλυση, τιμές FDR <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκαν 2 γονιδιακές υπογραφές μεγέθους 17 και 22 περί το PARK7 αποτελούμενες από διαφοροεκφραζόμενα γονίδια στις αντίστοιχες αρχικές μελέτες. Η ανάλυση επισημείωσης γονιδιακής οντολογίας ανέδειξε τις παραπάνω υπογραφές σε μονοπάτια σχετιζόμενα με τον επιγενετικό έλεγχο της απόπτωσης, της απόκρισης στο stress. Επιπροσθέτως, η θεραπεία συσχετίστηκε με την ανάδυση ενός ακόμη σημείου ελέγχου το οποίο αφορούσε το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα polycomb και την σηματοδότηση μέσω TLR (FDR<0.05). Αξίζει να σημειωθεί η ανάδειξη επιπροσθέτως της γονιδιακής υπογραφής “Parkinson’s Disease” τόσο στις αρχικές αναλύσεις (FDR = 0.024) όσο και στις επιβεβαιωτικές (FDR = $1.81e^{-243}$).

Συμπεράσματα: Το PARK7 αλλά και άλλα γονίδια σχετιζόμενα με την νόσο του Parkinson δύνανται να αποτελούν στόχο επιγενετικών τροποποιήσεων για τα μυκοβακτηρίδια. Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει την δυνητική συνδρομή του μυκοβακτηριδιακού παρασιτισμού ως μερικό αίτιο για επιγενετικές τροποποιήσεις σε κύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson.



P29

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Μπεχλιβάνη Ε.¹, Γκιουρτζής Ν.¹, Bani-Odeh L.¹, Τασίκα Ε.², Παναγοπούλου Π.¹, Παπαδοπούλου Μ.¹, Δάλλα Ε.¹, Ευαγγελίου Α.¹

¹ Δ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

² Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Εισαγωγή: Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία νόσος που καταγράφεται ολοένα και συχνότερα στην παιδική και στην εφηβική ηλικία. Δεν είναι σπάνιο, επίσης, να προηγείται ή να έπεται της εμφάνισης κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος. Ακολουθώς περιγράφεται περιστατικό εφήβου με πρωτοδιαγνωσθείσα πολλαπλή σκλήρυνση, και επιβαρυνμένο ατομικό/οικογενειακό ιστορικό αυτοανασίας.

Παρουσίαση περιστατικού: Έφηβος 15 ετών προσκομίζεται λόγω αιμωδιών αριστερού άνω και κάτω άκρου με συνοδό θάμβος όρασης αριστερού οφθαλμού, με αιφνίδια έναρξη από 24ώρου. Πρόκειται για έφηβο με ελεύθερο ατομικό ιστορικό για νευρολογικές παθήσεις, ωστόσο με συνυπάρχοντα νοσήματα θυρεοειδίτιδα Hashimoto (διάγνωση σε ηλικία 11 ετών) και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου Ι υπό υποδόρια ινσουλινοθεραπεία (διάγνωση 2 μήνες προ της έλθευσης). Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρονται επίσης μητέρα και μητρική γιαγιά με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, και αδερφός του ασθενούς με επεισόδια πιθανής οπτικής νευρίτιδας στην εφηβική ηλικία. Στον ασθενή διενεργήθηκε ο απαραίτητος απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος, όπου ανευρέθηκαν εστίες υψηλού σήματος και εστιακή βλάβη τύπου “blackhole” στη μαγνητική εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης, όπως επίσης ανιχνεύτηκαν IgG ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY με ενδοθηκική παραγωγή αντισωμάτων. Τα ευρήματα αυτά συνδυαστικά έθεσαν την διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ο ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβιο σχήμα ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης για 5 ημέρες, με ύφεση της συμπτωματολογίας του, και εν συνεχεία δόθηκαν οδηγίες για λήψη πρεδνιζολόνης από του στόματος σε μειούμενη δόση.

Σε χρονικό διάστημα 20 ημερών από την διάγνωση, ο ασθενής προσκομίστηκε λόγω επανεμφάνισης της συμπτωματολογίας του, με παράλληλη εμφάνιση νέων συμπτωμάτων (διπλωπία, υπαισθησία και αιμωδίες αριστερής πλάγιας τραχηλικής και θωρακικής χώρας). Διενεργήθηκε εκ νέου απεικονιστικός έλεγχος, που ανέδειξε νέες εστίες. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με 2ο σχήμα ώσεων ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης για 4 ημέρες, και έπειτα τέθηκε σε ανοσοτροποποιητική αγωγή με ιντερφερόνη-β 1Α. Έκτοτε ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός.

Συμπεράσματα: Η πολλαπλή σκλήρυνση, παρότι δεν είναι συχνή νόσος στην παιδική ηλικία, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην διαγνωστική φαρέτρα του παιδίατρου σε παιδιά με ενδεικτική νευρολογική σημειολογία, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει θετικό ιστορικό αυτοανασίας.





P31

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Παπαχρηστοπούλου Ε.^{1,2}, Καμπούρογλου Β.^{2,1}, Χατζηδάκη-Νταϊλιάνη Ε.^{2,1}, Ντόσκας Τ.^{1,2}

¹ Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Επιστημονικό Κολλέγιο Ελλάδας

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) και ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος είναι δύο αυτοάνοσες διαταραχές με διαφορετική αιτιοπαθογένεια, με γνωστική όμως παρουσίαση που ξεκινάει με παρόμοιο τρόπο λόγω της πρόωρης εμπλοκής της λευκής ουσίας στις παθομορφολογικές διαδικασίες. Ως εκ τούτου, η διερεύνηση των γνωστικών ελλείψεων αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό για τη διαφοροδιάγνωση, αφού είναι πιθανή η ύπαρξη παρόμοιων νευροψυχολογικών φαινοτύπων.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των ερευνών των τελευταίων είκοσι ετών με τους όρους «νευροψυχολογικές διαταραχές», «ερυθηματώδης λύκος», «πολλαπλή σκλήρυνση», «σύγκριση» μεμονωμένα και σε συνδυασμό αυτών και προέκυψαν πέντε σχετικά άρθρα.

Συζήτηση: Η ΠΣ είναι μία απομυελινωτική, φλεγμονώδης πάθηση με αποδεκτή τη γνωστική δυσλειτουργία σαν βασική εκδήλωση. Ο συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια πολυσυστηματική αυτοάνοση διαταραχή με γνωστικά ελλείμματα. Η γνωστική δυσλειτουργία και των δύο νόσων έχει επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του πάσχοντος. Τόσο ο ΣΕΛ όσο και η ΠΣ ενδέχεται να παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, τα οποία χαρακτηρίζονται από επιβράδυνση των γνωστικών λειτουργιών, μείωση του εύρους της μνήμης εργασίας καθώς και αδυναμία σε δοκιμασίες χωρικής μάθησης, μνήμης και προσοχής. Ωστόσο, οι διαφορές στις νευροψυχολογικές διαταραχές εντοπίζονται στις επιμέρους διεργασίες της γνωστικής δυσλειτουργίας. Η ΠΣ έχει συνδεθεί με κατεξοχήν ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Ως προς τη μνήμη βλάπεται η μακρόχρονη επεισοδιακή μνήμη.

Από τις επιτελικές λειτουργίες βλάπεται ο αφαιρετικός συλλογισμός και η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων. Όσον αφορά τον ΣΕΛ, φαίνεται ότι η άμεση και καθυστερημένη μνημονική ανάκληση καθώς και η αναγνώριση παρουσιάζουν ελλείμματα.

Συμπεράσματα: Είναι γεγονός ότι οι δύο νόσοι πλήττουν κοινές γνωστικές περιοχές. Ωστόσο, για τις διαφορές των δύο καταστάσεων μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αποκαλύπτουν τις λεπτές διαφορές στις επί μέρους γνωστικές λειτουργίες.



P32

ΚΟΡΙΤΣΙ 13 ΕΤΩΝ ΜΕ ΚΑΛΟΗΘΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (MS): Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Γκιουρτζής Ν.¹, Βανί Odeh L.¹, Τασίκα Ε.², Μπαξεβάνη Ε.¹, Παναγοπούλου Π.¹, Παπαδοπούλου Μ.¹, Ευαγγελίου Α.¹

¹ Δ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

² Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) της παιδικής ηλικίας αποτελεί σοβαρή, χρόνια, διαλείπουσα διαταραχή και χαρακτηρίζεται από απομυελινωτικές βλάβες σε ποικιλία περιοχών της λευκής ουσίας του ΚΝΣ με διάχυση στο χρόνο και στο χώρο.

Περιγραφή περιστατικού: Κορίτσι 13 ετών, προηγουμένως υγιές, προσκομίζεται λόγω αναφερόμενης έκπτωσης όρασης και κεφαλαλγίας από είκοσι ημερών. Δέκα ημέρες προ της προσκομιδής της διενεργήθηκε βυθοσκόπηση σε εξωτερικό ιατρείο που ανέδειξε οίδημα οπτικής θηλής και MRI εγκεφάλου που ανέδειξε πανκοιλίτιδα για την οποία έλαβε αγωγή με κλιριθρομυκίνη για 10 ημέρες. Κατά τη νοσηλεία της στην κλινική, λόγω επιμονής της κλινικής εικόνας, διενεργήθηκαν εκ νέου βυθοσκόπηση και MRI εγκεφάλου με επιπλέον ευρήματα συγκριτικά με τον προηγούμενο έλεγχο (εστιακή περιοχή παθολογικού σήματος στο αριστερό σκέλος του εγκεφάλου, χωρίς παθολογικό εμπλουτισμό και ήπια διεύρυνση του περιοπτικού υπαραχνοειδούς χώρου, ενδεικτική ήπιας αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης) και τέθηκε σε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη, ακεταζολαμίδη και κεφτριαξόνη με κλινική βελτίωση. Δύο έτη μετά (άνευ συμπτωματολογίας στο μεσοδιάστημα), σε ηλικία 15 ετών, νοσηλεύτηκε στο Γ.Ν.Καβάλας λόγω αναφερόμενων αιμωδιών κάτω άκρων και σε MRI εγκεφάλου αναδείχθηκαν ευρήματα απομυελινωτικής νόσου, με φυσιολογικά ευρήματα από το ΕΝΥ. Έλαβε μεθυλπρεδνιζολόνη για 5 ημέρες με κλινική βελτίωση. Εννέα μήνες αργότερα, προσήλθε με εικόνα όμοια του προηγούμενου επεισοδίου με κύρια εντόπιση αιμωδιών στα δάκτυλα των άκρων ποδών και στα πέλματα κατά την αφύπνιση. Η MRI εγκεφάλου/ΑΜΣΣ, που διενεργήθηκε κατά τη νοσηλεία, ανέδειξε νέες βλάβες στα επίπεδα Α3,Α5,Α6,Α7 (εστίες υψηλού σήματος με εμπλουτισμό της εστίας στο επίπεδο του Α5 μετά τη χορήγηση σκιαστικού) και τέθηκε η υποψία Πολλαπλής Σκλήρυνσης ακολουθώντας αγωγή με ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης για 5 ημέρες, Β12, Β9 λόγω μειωμένης τιμής Β9 στον εργαστηριακό έλεγχο. Σε επαναληπτικό έλεγχο 3 μήνες μετά με MRI εγκεφάλου/ΑΜΣΣ διαπιστώθηκαν νέες εστίες υψηλού σήματος περικοιλιακά παρά το δεξιό ινιακό κέρας, αριστερά κροταφικά και αριστερά του σώματος της αριστερής πλάγιας κοιλίας. Ακολούθησε έναρξη θεραπείας με ανοσοτροποποιητική αγωγή με ικανοποιητική κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση.

Συμπεράσματα: Ο περιοδικός κλινικός-παρακλινικός έλεγχος θα οδηγήσει στη διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και θα θέσει τις προϋποθέσεις για την καλή ποιότητα ζωής των ασθενών.





P33

ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Bani Odeh L.¹, Τασίκα Ε.², Μπεχλιβάνη Ε.¹, Γκιουρτζής Ν.¹, Παναγοπούλου Π.¹, Παπαδοπούλου Μ.¹, Δάληνα Ε.¹, Ευαγγελίου Α.¹

¹ Δ' Παιδιατρική κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

² Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Εισαγωγή: Η πολλαπλή σκλήρυνση(ΠΣ) είναι ένα χρόνια, αυτοάνοσο, νευρολογικό νόσημα, οφειλόμενο στην απομυελίνωση των νευραξόνων. Λιγότερο από 5% των περιπτώσεων αφορούν άτομα <18 ετών. Παρουσιάζουμε ασθενή με ΠΣ της οποίας τα πρώτα απεικονιστικά ευρήματα εμφανίστηκαν 3,5 χρόνια μετά το πρώτο επεισόδιο νευρολογικής σημειολογίας.

Περιγραφή Περιστατικού: Κορίτσι, 11,5 ετών εισήχθη λόγω επεισοδίου οξείας απώλειας όρασης ΔΕ. Η οφθαλμολογική εκτίμηση επιβεβαίωσε έκπτωσης οπτικής οξύτητας ρινικού ημιμορίου ΔΕ οφθαλμού, απουσία οιδήματος οπτικών θηλών, και οπτικά προκλητά δυναμικά ενδεικτικά προχιασματικής προσβολής της οπτικής οδού ΔΕ. Η λοιπή κλινική/νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου/ΑΜΣΣ/ΘΜΣΣ δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Τέθηκε η διάγνωση οπτικής νευρίτιδας ΔΕ η οποία αντιμετωπίστηκε με χορήγηση υψηλής δόσης (ώσης) μεθυλπρεδνιζολόνης (30mg/kg) IV για 5 μέρες και στη συνέχεια πρεδνιζόνης p.o. (1mg/kg για 9 μέρες ακολούθησαν 20ήμερο tapering), με την οποία επιτεύχθηκε σταδιακή βελτίωση των συμπτωμάτων. Έντεκα μήνες αργότερα η ασθενής εμφάνισε 2ο επεισόδιο έκπτωσης οπτικής οξύτητας ΑΡ οφθαλμού χωρίς συνοδά συμπτώματα ή ευρήματα από την κλινική/νευρολογική εξέταση. Ο απεικονιστικός έλεγχος παρέμεινε χωρίς ευρήματα. Τέθηκε η διάγνωση της οπτικής νευρίτιδας ΑΡ και αντιμετωπίστηκε με την ίδια αγωγή. Τριάντα μήνες μετά την τελευταία νοσηλεία η ασθενής προσκομίστηκε λόγω αιμωδιών και παραισθήσεων κάτω άκρων από 5ημέρου. Η νευρολογική εκτίμηση ανέδειξε έκπτωση της όρασης ΑΡ και διαταραχή της εν τω βάθει αισθητικότητας των κάτω άκρων. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: ολιγοκλωνικές ζώνες με ενδοθηλική παραγωγή αντισωμάτων και υψηλό IgG index στο ENY. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος επιβεβαίωσε προσβολή της οπτικής οδού προχιασματικά. Στην MRI εγκεφάλου/ΑΜΣΣ/ΘΜΣΣ αναδείχθηκαν πολλαπλές εστίες απομυελίνωσης στον υπερακνίδιο εγκέφαλο, στην ΑΜΣΣ και στην ΘΜΣΣ από τις οποίες τέσσερις (3 στον εγκέφαλο, 1 στην ΘΜΣΣ) παρουσίαζαν εμπλουτισμό μετά την χορήγηση σκιαστικού, ενδεικτικό ενεργότητας. Τέθηκε η διάγνωση απομυελινωτικής νόσου (ΠΣ) η οποία αντιμετωπίστηκε αρχικά με μεθυλπρεδνιζολόνη (Χ5 ημέρες IV και ακολούθως p.o), και στη συνέχεια με ανοσοτροποποιητική θεραπεία (ιντερφερόνη βήτα-1α).

Συμπέρασμα: Αν και η ΠΣ συχνά έχει την οπτική νευρίτιδα ως πρώτη εκδήλωση, η παρουσία απεικονιστικών ευρημάτων είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Η ασθενής μας δείχνει ότι τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οπτικής νευρίτιδας πρέπει να θέτουν ισχυρή υποψία χρόνιου απομυελινωτικού νοσήματος παρά τις φυσιολογικές απεικονίσεις.



P34

ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟ ΕΝΥ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ RIS ΣΕ MS

Τσιμπικτσιόγλου Α.¹, Βαβουγιός Γ.¹, Ιωακειμίδης Μ.¹, Περίδου Σ.-Ε.², Ντόσκας Τ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: 30-45% των ατόμων με απεικονιστικά μεμονωμένο σύνδρομο (RIS) θα αναπτύξουν νευρολογικά συμπτώματα, οξεία ή προοδευτικά εξελισσόμενα, κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής τους, συχνότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης πενταετίας, με το 10% εξ αυτών να παρουσιάζουν πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ. Η ανίχνευση και αναγνώριση συγκεκριμένων δεικτών στο ΕΝΥ ασθενών με RIS που τους κατατάσσουν ως υψηλού κινδύνου για μετατροπή σε Πολλαπλή Σκλήρυνση, θα καταδείκνυε δυνητικά την ανάγκη χορήγησης πρώιμης τροποποιητικής αγωγής (DMT) στους ασθενείς αυτούς.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων Pubmed και με τις λέξεις κλειδιά: «Radiologically isolated syndrome», «CSF», «Biomarkers», «High risk RIS». Επιλέχθηκαν μόνο άρθρα με χρονολογία δημοσίευσης από το 2018 και αργότερα.

Συζήτηση: Σε μια πολυεθνική μελέτη παρακολούθησης ασθενών με RIS όπου μελετήθηκε η πιθανότητα εξέλιξης σε CIS και MS, αποδείχτηκε ότι η παρουσία ολιγοκλωνικών μπαντών και ελαφρών αλύσεων νευροϊνιδίων (>619 ng/l) στο ΕΝΥ αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα Προγρανουλίνης στο ΕΝΥ των ασθενών αυτών πιθανά υποδεικνύει έντονη φλεγμονώδη δραστηριότητα που προηγείται της αξονικής βλάβης και σχετίζεται με συντομότερα διαστήματα μετατροπής στην κλινική μορφή της νόσου. Στους υπό εξέταση παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται ακόμα η Χιτινάση 3-τύπου 1, το Ν-ακετυλχασπαρτικό οξύ, η Ιντερλευκίνη 6 και η Ιντερλευκίνη 17. Παρόλα αυτά, η παρουσία των δεικτών αυτών στο ΕΝΥ ατόμων με RIS ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αμφισβητείται από ορισμένους ερευνητές.

Συμπεράσματα: Η ανάγκη ταυτοποίησης δεικτών στο ΕΝΥ ασθενών με RIS έγκειται στην πιθανότητα επιβράδυνσης της εξέλιξης του συνδρόμου με τη χρήση τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων. Η ανίχνευση ολιγοκλωνικών μπαντών στο ΕΝΥ έχει εδραιωθεί ως παράγοντας κινδύνου στην κλινική πράξη, παρόλα αυτά απαιτείται περαιτέρω έλεγχος και αναγνώριση και άλλων μορίων που πιθανά προμηνύουν την εμφάνιση Πολλαπλής Σκλήρυνσης.





P35

ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Τσιμπικτασιόγλου Α.¹, Βαθουγιός Γ.¹, Ιωακειμίδης Μ.¹, Περίδου Σ.- Ε.², Ντόσκας Τ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) παρουσίασε τον Αύγουστο του 2019 τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της που αφορούν στο πρόγραμμα εμβολιαστικής κάλυψης ασθενών με ΣΚΠ. Σκοπός του e-Poster αυτού είναι η ενδελεχής μελέτη και παρουσίαση των οδηγιών αυτών.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συγκριτική μελέτη και ανάλυση των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας για το συνιστώμενο εμβολιαστικό πρόγραμμα ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση του 2019 και του 2002.

Συζήτηση: Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες οδηγίες του 2019, οι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας χωρίζονται σε τρεις μεγάλες ομάδες, για κάθε μια από τις οποίες υπάρχουν συγκεκριμένες εμβολιαστικές συστάσεις. Στην πρώτη ομάδα, των ασθενών με διεγνωσμένη ΣΚΠ, η AAN προτείνει να ακολουθείται το εμβολιαστικό σχήμα ενηλίκων, όπως και στον υγιή πληθυσμό. Επίσης, προτείνεται ετήσια εμβολιαστική κάλυψη με το εμβόλιο της γρίπης, εκτός εάν υπάρχουν συγκεκριμένες αντενδείξεις. Στη δεύτερη ομάδα, των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, συστήνεται η χορήγηση εμβολίων τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωγής αυτής. Ζώντα εξασθενημένα εμβόλια δεν πρέπει να προτείνονται σε ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική αγωγή ή σε ασθενείς που έχουν διακόψει προσφάτως τα φάρμακα αυτά. Παρόλα αυτά, εάν ο κίνδυνος λοίμωξης είναι υψηλός και τα εμβόλια με νεκρούς μικροοργανισμούς ή τμήματά τους δεν είναι διαθέσιμα, τότε δικαιολογείται η χορήγηση των εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς. Τέλος, κατά τη διάρκεια της υποτροπής Πολλαπλής Σκλήρυνσης, ο εμβολιασμός χρειάζεται να καθυστερήσει έως την κλινική ύφεση ακόμα και για αρκετές εβδομάδες.

Συμπεράσματα: Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναθεωρήθηκαν από το 2002 με βάση την παρουσία νέων υψηλής ποιότητας μελετών. Όσο η έρευνα εστιάζεται στην ανάπτυξη καινούριων ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, τόσο απαιτείται διαρκής επαγρύπνηση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων στους πληθυσμούς αυτούς.



P36

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΛΛΗΛΙΟΥ Ε4 ΤΗΣ ΑΡΟΕ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Τσιμπικτσιόγλου Α.¹, Βαβουγιός Γ.¹, Ιωακειμίδης Μ.¹, Πελίδου Σ.-Ε.², Ντόσκας Τ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: 40-60% των ασθενών με ΣΚΠ παρουσιάζουν νευροψυχολογικά ελλείμματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Πληθώρα δομικών και μεταβολικών αλλαγών έχουν ενοχοποιηθεί για τη νοητική έκπτωση στους ασθενείς αυτούς. Η Απολιποπρωτεΐνη Ε (ΑΡΟΕ) είναι ένα από τα πιο μελετημένα γονίδια που σχετίζεται με τις νοητικές λειτουργίες, ενώ η παρουσία του αλληλίου ε4 αυξάνει τον κίνδυνο για νόσο Alzheimer έως και 12 φορές. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην αναζήτηση πιθανής σχέσης μεταξύ του αλληλίου ε4 της ΑΡΟΕ και της νοητικής έκπτωσης στη ΣΚΠ.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων Pubmed και με τις λέξεις κλειδιά: «ΑΡΟε4», «cognitive impairment», «Multiple Sclerosis», «cognitive performance».

Συζήτηση: Στην παθοφυσιολογία της νοητικής έκπτωσης ασθενών με ΣΚΠ έχουν μελετηθεί και οι τρεις πολυμορφισμοί (ε2,ε3,ε4) του γονιδίου ΑΡΟΕ. Παρόλα αυτά, μόνο η ομοζυγωτία του αλληλίου ε4 φαίνεται να προδιαθέτει σε γνωστικά ελλείμματα, ενώ η παρουσία των υπόλοιπων αλληλίων και η ετεροζυγωτία του ε4 δε συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική νοητική έκπτωση στους ασθενείς αυτούς. Η μειωμένη λειτουργία της απολιποπρωτεΐνης Ε ενοχοποιείται για τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που παρατηρούνται, μιας και φυσιολογικά συμμετέχει στην επιδιόρθωση της νευρωνικής βλάβης, στη δημιουργία συνάψεων και την απομάκρυνση τοξινών. Συγκεκριμένα, η λεκτική μνήμη και μάθηση φαίνεται να είναι οι νοητικές λειτουργίες που επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό. Επίσης, σε κάποιες μελέτες η παρουσία του ε4 αλληλίου συνδέθηκε και με περισσότερες ή και μεγαλύτερες βλάβες στη Μαγνητική εγκεφάλου.

Συμπεράσματα: Η ομοζυγωτία του ε4 αλληλίου του ΑΡΟΕ γονιδίου αποτελεί ένα πιθανό δείκτη της νοητικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΚΠ, με δράση ανεξάρτητη από την πιθανή συνυπάρχουσα νόσο Alzheimer. Η γονιδιακή ταυτοποίηση των ασθενών αυτών είναι μεγάλης κλινικής σημασίας, μιας και θα επιτρέψει την πρόσβαση σε νευροψυχολογικά τεστ και την πρώιμη νοητική αποκατάσταση στους ασθενείς που είναι γενετικά επιβαρυνμένοι.





P37

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΔΕΣΜΑΣΩΝ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΥΓΙΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

Γαλιάνη Μ.¹, Χαριτάκης Ι.¹, Μαντάς Β.², Πεχλιβανίδης Α.², Πουλοπούλου Κ.¹, Φλωράκης Α.^{1,3}

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, ΓΝΑ Αιγινήτειο

³ ΓΝ Ελευσίνας Θριάσιο

Σκοπός: Οι Διαταραχές του Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) αποτελούν μια ομάδα νευρο-αναπτυξιακών νοσολογικών οντοτήτων που χαρακτηρίζονται από ελλείματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση, τη ρητή και άρρητη επικοινωνία αλληλά και από την ύπαρξη στερεοτυπικών συμπεριφορών. Η μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία στην εκδήλωση και την βαρύτητα των συμπτωμάτων μεταξύ των ασθενών με ΔΦΑ φαίνεται να αντανακλά την υποκείμενη γενετική ανομοιομορφία στην αιτιοπαθογένεια. Γονίδια που έχουν βρεθεί να εμπλέκονται στις ΔΦΑ κωδικοποιούν διαύλους καλίου, μεταβοτρόπους γλυουταματεργικούς υποδοχείς και τα συναπτικά μόρια προσκόλλησης των νευροδεσμάσων.

Το εργαστήριο μας, το οποίο ασχολείται με τη μελέτη των διαύλων καλίου στα ανθρώπινα Τ-λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος, έδειξε για πρώτη φορά ότι τα κύτταρα αυτά εκφράζουν mRNA των νευροδεσμάσων (1, 3, 4X, 4Y). Βασιζόμενοι σε αυτό το εύρημα, διερευνήσαμε τα επίπεδα έκφρασης των νευροδεσμάσων στα Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΔΦΑ. Επιπροσθέτως, στα ίδια κύτταρα μελετήθηκαν οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των διαύλων Kv1.3.

Υλικό και Μέθοδοι: Η απομόνωση Τ-λεμφοκυττάρων από περιφερικό αίμα υγιών μαρτύρων και ατόμων με ΔΦΑ πραγματοποιήθηκε με Ficoll. Η μελέτη της έκφρασης του mRNA των νευροδεσμάσων στα Τ-λεμφοκύτταρα των ίδιων ατόμων έγινε με τη χρήση ημι-ποσοτικής PCR ενώ η δραστηριότητα των διαύλων Kv1.3 μελετήθηκε με την τεχνική patch clamp σε ακέραια κύτταρα, με συγκεκριμένα πρωτόκολλα δυναμικού.

Αποτελέσματα: Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει για πρώτη φορά την έκφραση νευροδεσμάσων σε κύτταρα του ανοσοποιητικού και συγχρόνως δείχνει την ύπαρξη σημαντικά μειωμένης έκφρασης mRNA της νευροδεσμάσης 3 στα άτομα με ΔΦΑ σε σχέση με υγιή άτομα ίδιου φύλου και παρόμοιας ηλικίας. Επιπροσθέτως, καταδεικνύεται και η ύπαρξη μετατόπισης του δυναμικού αδρανισμού των διαύλων Kv1.3 στα Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΔΦΑ.

Συμπεράσματα: Οι μεταβολές στη δραστηριότητα του κύριου διαύλου καλίου των Τ-λεμφοκυττάρων των ασθενών με ΔΦΑ θα μπορούσαν τουλάχιστον μερικώς να δικαιολογήσουν τις αναφερόμενες μεταβολές στο ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών αυτών.

Επιπλέον, η ανάδειξη της ύπαρξης στατιστικά σημαντικών μεταβολών στην έκφραση των νευροδεσμάσων και της δυσλειτουργίας των διαύλων καλίου σε αυτούς τους ασθενείς αναδεικνύει τα Τ-λεμφοκύτταρα ως ένα χρήσιμο ex-vivo μοντέλο μελέτης αυτών των διαταραχών, παρέχοντας ταυτόχρονα πιθανούς βιοδείκτες για τη νόσο.



P38

“SMO(U)LDERING” MS LESIONS: ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Γρηγοριάδης Π., Ερμείδης Π., Μάητα Η., Πουλιάρη Σ., Σιούπη Α.

ΑΠΘ

Η παρούσα έρευνα εστιάζει στη μελέτη της λέξης “smo(u)ldering” σε εξειδικευμένο σώμα ιατρικών κειμένων της Πολλαπλής Σκληρήρυσης (ΠΣ) το οποίο σχεδιάστηκε με στόχο να διερευνήσει την παραπάνω λέξη στην ειδική κειμενική ποικιλία του επιστημονικού ιατρικού λόγου της ΠΣ.

Στόχος της γραπτής αυτής ανακοίνωσης είναι οι εμφανίσεις λεξικών συνδυασμών και συντακτικών δομών του η υπό εξέταση γλωσσικού στοιχείου “smo(u)ldering”, όπως αυτό χρησιμοποιείται σε αυθεντικά κείμενα, τα οποία ενσωματώθηκαν στο υπολογιστικό εργαλείο ανοικτού συστήματος αναζήτησης σε σώματα κειμένων με συνδρομή, sketchengine.eu

Μέθοδος: Το σώμα κειμένων που σχεδιάστηκε αριθμεί 11,556 λέξεις, με πρόβλεψη για επέκταση, εμπεριέχει 13 πρόσφατα κείμενα για την ΠΣ (της τελευταίας τριετίας) από ειδικούς και διαφορετικούς συγγραφείς του γνωστικού πεδίου της ΠΣ, στην αγγλική γλώσσα (Bowker & Pearson 2002: 54 για τις οδηγίες σχεδιασμού, Τάντος 2015). Η ομοιογένεια των κειμένων που απαρτίζουν τη συλλογή εξασφαλίζει την αντιπροσωπευτικότητα του σώματος κειμένων (κ όχι το ποσοτικό μέγεθός της) (Bowker & Pearson 2002, Biber 1993, Τάντος 2015, μεταξύ άλλων).

Αποτελέσματα: Κατά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων: (α) καταγράφηκε η συχνότητα της εμφάνισης του όρου “smo(u)ldering” στο σώμα κειμένου το οποίο σχεδιάστηκε, και (β) ταξινομήθηκαν τα δεδομένα των συμπραστικών πινάκων με βάση την κομβική λέξη “smoldering” μέσα στο γειτονικό της περιβάλλον, συγκεκριμένα στο αριστερό συγκείμενο (υποκείμενο με το οποίο εμφανίζεται ο όρος) (“smolders” are visual evidence), και το δεξί συγκείμενο (συμπλήρωμα) (smoldering lesions, smoldering inflammation in MS, smoldering demyelination) (βλ. εικόνα 1). Ακόμα, αναζητήθηκαν: (α) οι πιο συχνές σημασίες της λέξης “smo(u)ldering”, (β) οι πιο συχνές λεξικές συμπράξεις (collocations) της, δηλαδή, οι στατιστικά σημαντικές και όχι οι τυχαίες συνειρησίες της με άλλες λέξεις (“slowly expanding”/“chronic active”/“slowly evolving”/smo(u)ldering lesions).

1	doc90	rious about the reliable in vivo detection of chronic active or smoldering lesions. The identification of paramagnetic rims on h	6.5%
2	doc92	0 (2) compared to supratentorial lesions. However smoldering and inactive plaques were also both equally distributed betw	6.5%
3	doc92	ut attacks in whom inactive plaques predominated. Smoldering plaques were frequently and almost exclusively found in prog	6.5%
4	doc92	attacks and predominates in acute or relapsing MS. Smoldering, slowly expanding plaques are almost exclusively found in pi	6.5%
5	doc92	l without attacks. Especially among PPMS patients, smoldering plaques are frequently found while active plaques contribut	6.5%
6	doc92	77, 15%) were less frequent in PPMS. Interestingly, smoldering plaques occurred almost exclusively in patients with progress	6.5%
7	doc1	with paramagnetic rims. Pathologically, they feature smoldering inflammatory demyelination at the edge, remyelination failure	6.5%
8	doc912	ier pathologic correlate remains unknown. A single smoldering plaque showed increased periventricular zinc and low mach	6.5%
9	doc912	elinating activity (Fig. 2a, g insets) at the rim. Three smoldering plaques demonstrated a dense myelin-laden macrophage ac	6.5%
10	doc92	k locations. Differences were observed only among smoldering and inactive lesions. Lesions in the spinal cord were more lik	6.5%

Εικόνα 1: Ταξινόμηση με βάση την κομβική λέξη

Συμπεράσματα: Τα παραπάνω αποτελέσματα που εξήχθησαν από το εξειδικευμένο σώμα κειμένων, το οποίο συγκροτήθηκε με στόχο τη μελέτη της λέξης “smo(u)ldering” στο ειδικό ακαδημαϊκό είδος λόγου της ΠΣ στην Αγγλική, καταδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης του υπό εξέταση γλωσσικού στοιχείου, οι λεξικοί συνδυασμοί, οι ομοιότητες και διαφορές ανάμεσα στις διαφορετικές χρήσεις της ίδιας λέξης, καθώς και οι συντακτικές δομές είναι δυνατό να συμβάλουν στην απόδοση της λέξης στο πεδίο της ΠΣ στην Ελληνική ή/και σε άλλες γλώσσες.



P39

CD4/CD8 L-SELECTIN EXPRESSION IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH RRMS TREATED WITH DIMETHYL FUMARATE

Thomas D.¹, Boziki M.¹, Karafoulidou E.¹, Grigoriadou E.¹, Sintila S.-A.¹, Bakirtzis C.¹, Nikolaidis I.¹, Gounari E.², Tsavdaridou V.², Skoura L.², Grigoriadis N.¹

¹ Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

² Εργαστήριο Ανοσολογίας, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Introduction: L-selectin has been proposed as a possible biomarker for called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in natalizumab-treated patients with RRMS. Recently, cases of PML have been described in patients with RRMS under dimethyl fumarate (DMF), a Disease Modifying Treatment (DMT) linked with a reduction in the CD8+ T-cell subset.

Aim: The aim of this study is to investigate the level of expression of L-selectin in CD4 + and CD8 + T-lymphocytes in patients under DMF treatment compared to other 1st line treatments and to correlate these levels with hematological parameters.

Methods: A total of 82 patients participated. Among them, 49 were on therapy with DMF, 18 on therapy with GA, 8 on therapy with teriflunomide and 7 on therapy with IFN-β. Whole blood was analyzed by flow cytometry.

Results: Patients under DMF were stratified on the basis of CD4 / CD8 normal ratio value. For patients under DMF with increased CD4 / CD8 ratio (> 2.6), L-selectin expression in the CD8 + T-lymphocytes exhibited a positive correlation with the absolute number of lymphocytes (Pearson's r coefficient=0.608, p=0.016). Such correlation was not evident neither for CD4+ T-cells for patients under DMF with CD4/CD8 ratio >2.6, nor for CD4+ and/or CD8+ T-cells for patients under DMF with CD4/CD8 ratio <2.6, thus indicating that this is a CD8+ effect linked to CD8+ reduction.

Conclusion: Although further studies are needed in order to reach safer conclusions, we hereby provide a possible mechanistic insight for the role of CD8+ L-selectin expression in DMF-associated PML in the frame of absolute lymphocyte reduction.



P40

ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΡΑΣΗΣ: ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ, Ή ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΑΛΛΗΣ ΝΟΣΟΥ;

Περίδου Σ.¹, Γαλιάνη Α.¹, Γκιράι Χ.¹, Μούλιας Ε.¹, Βαβουγιός Γ.², Τσιμπικτασιόγλου Α.², Ντόσκας Τ.², Παπανδρέου Λ.²

¹ Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή: Η εγκυμοσύνη είναι μια σημαντική αν και απρόβλεπτη περίοδος στη ζωή της γυναίκας, καθώς εκτός από τις επιπλοκές του τοκετού μπορούν εμφανισθούν σοβαρές επιπλοκές προϋπάρχουσας νόσου ή άλλης νεοεμφανιζόμενης διαταραχής. Διαταραχή της όρασης είναι δυνατό να εμφανισθεί και στις δυο περιπτώσεις και αποτελεί ένα θορυβώδες σύμπτωμα που μπορεί να υποκρύπτει σοβαρά προβλήματα υγείας της ασθενούς. Η εκλαμψία είναι σοβαρή διαταραχή που αναπτύσσεται σταδιακά μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης με κύριες εκδηλώσεις κεφαλαλγία, υπέρταση και διαταραχή όρασης, καθώς και βιοχημικές-αιματολογικές διαταραχές. Η καθυστέρηση αναφοράς και αναζήτησης ιατρικής βοήθειας μπορεί να αποβεί καταστροφική τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Σκοπός της παρουσίασης: Σκοπός της παρουσίασης είναι να ευαισθητοποιήσει τον κλινικό ιατρό για άμεση διερεύνηση της αιτίας διαταραχής όρασης, όταν αυτή εκδηλώνεται με ασυνήθη συμπτώματα, και άμεση παρέμβαση για τερματισμό της κύησης, εφόσον απαιτείται.

Περιγραφή περιστατικού: Το περιστατικό που παρουσιάζουμε αφορά εγκυμονούσα 17 ετών, πρωτοτόκο 34+4 εβδ. με αιφνίδια απώλεια όρασης. Η ασθενής, διακομίσθηκε επειγόντως στο νοσοκομείο μας μετά από αυτόματη ρήξη θυλακίου και προωρότητα, για περαιτέρω αντιμετώπιση. Προηγήθηκαν της εισόδου κεφαλαλγία, ναυτία, απώλεια όρασης και γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί. Το προηγούμενο ατομικό ιστορικό ήταν αρνητικό για επιληψία. Για να διασφαλισθεί η υγεία του εμβρύου, ελήφθη μέριμνα για τερματισμό των κρίσεων. Έγινε τερματισμός της κύησης με επείγουσα καισαρική και η ασθενής οδηγήθηκε σε καταστολή στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Ο έλεγχος με CT εγκεφάλου ανέδειξε συμμετρικές υπόπυκνες περιοχές στις οπίσθιες ινιακές περιοχές του εγκεφάλου, που υποχώρησαν σημαντικά σε 9 μέρες. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε κάποια παθολογία. Η ασθενής εξήλθε σε πολύ καλή κλινική κατάσταση, μόνο με αντιεπιληπτική αγωγή.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση κεφαλαλγίας, απώλειας όρασης και επιληπτικών κρίσεων σε μία εγκυμονούσα απαιτεί προσεκτική συνεκτίμηση όλων των στοιχείων του ιστορικού και του εργαστηριακού ελέγχου και άμεση αιτιολογική θεραπεία, που θα οδηγήσει στην καλύτερη δυνατή έκβαση προς όφελος μητέρας και εμβρύου.





P41

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΑΔΡΙΒΙΝΗΣ ΣΕ ΕΠΤΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Ανδρεάδου Ε.

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Τμήμα Απομυελινοτικών Νοσημάτων, ΓΝΑ Αιγινήτειο

Σκοπός: Η εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε ασθενείς με ΣΚΠ Η κλαδριβίνη είναι ένα ανάλογο της δεοξυαδενοσίνης που δεν διασπάται από την απαμινάση της αδενοσίνης, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευση και φωσφορυλίωση στη δραστική τριφωσφορική μορφή της, κυρίως στα λεμφοκύτταρα, λόγω της παρουσίας υψηλών επιπέδων κινάσης της δεοξυκυτιδίνης, που οδηγεί σε απόπτωση τους.

Υλικό και μέθοδοι: Χορηγήθηκε κλαδριβίνη σε επτά ασθενείς (5 γυναίκες και 2 άνδρες) με επιθετική νόσο και μέσο όρο προηγούμενων θεραπειών 3,85 (2-5), μέση ηλικία 42,57 (34-51) και EDSS 4 (2-6). Πριν την έναρξη της κλαδριβίνης δύο εκ των ασθενών ελάμβαναν ναταλιζουμάμπη, δύο ριτουξιμάμπη και από ένας φιγκολιμόδη, κυκλοφωσφαμίδη και αζαθειοπρίνη. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 4-24 μήνες (Μ.Ο:10,85). Δύο εκ των ασθενών είχαν συνοσπρότητα: μια γυναίκα 45 ετών με επιληπτικές κρίσεις και ένας άνδρας 37 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Αποτελέσματα: Κανείς εκ των ασθενών δεν παρουσίασε υποτροπή, επιδείνωση της EDSS, λεμφοπενία 3ου ή 4ου βαθμού ή λοίμωξη κατά το διάστημα της παρακολούθησης. Οι 6 από τους επτά ασθενείς που παρακολουθήθηκαν τουλάχιστον 6 μήνες παρουσίασαν κλινική και απεικονιστική βελτίωση

Συμπεράσματα: Παρ'όλο που το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών είναι μικρό, και μόνο ένας εξ αυτών έλαβε και τις δύο δόσεις της κλαδριβίνης, η πορεία των ασθενών είναι ικανοποιητική. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και οι ασθενείς αυτοί που έλαβαν προέγκριση για τη θεραπεία ήταν επιβαρυσμένοι και είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 θεραπείες πριν την κλαδριβίνη, παρουσίασαν ανταπόκριση και καλή ανοχή, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.



P42

EXOSOME IDENTIFICATION IN PLASMA OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Tasiopoulou A.¹, Katsika E.¹, Alexandridou M.², Terzoudi A.², Giannakakis A.¹, Iliopoulos I.²

¹ Department of Molecular Biology and Genetics, Democritus University of Thrace

² Department of Neurology, Democritus University of Thrace

Multiple sclerosis (MS) is a progressive inflammatory disease, affecting CNS, characterized by neuroaxonal degeneration with several subtypes, considering its symptomatology. Genetic and environmental factors have been proposed as MS triggers, but the primary cause remains elusive. Blood and cerebrospinal fluid biomarkers could be used for early and differential diagnosis. Exosomes are naturally existing small membrane vesicles that can cross the BBB and that are involved in biological processes, including immunity and neurodegeneration. They can be characterized by specific biomarkers and they deliver RNA and protein that can induce signaling in recipient cells. Especially, ncRNAs are known for their role in regulation of many immune responses, though various pathways. Identification of exosomes is the first step to study their involvement in the pathogenesis of MS through ncRNA regulation.

Materials and Methods: Exosome isolation was performed by two different methods, one precipitation-based method (EXO-prep) and a membrane-affinity one (ExoEasy Maxi Kit). Exosomes are characterized by western blotting and exosomal markers are detected. Western blotting protocol was optimized (for CD9, CD63 and cytochrome b5) at 10 min at 110V and 50min at 180V for SDS-electrophoresis, 60min at 110V for transfer, 120min blocking in 5% non-fat milk diluted in 1X PBS-T, overnight at 4oC and 90min at RT for the primary antibody incubation on a shaker with 1/800 dilution and 90min at RT secondary antibody incubation on a shaker.

Results: Exosomal marker detection indicates efficient exosome purification, the most crucial step for exosomal analysis. Both exosomal markers, CD9 and CD63, were present at isolated exosomes from plasma and were not detected at cell types that do not express these proteins, serving as negative control. Cytochrome-b5 type b was used also as negative control, while its absence indicates efficiency and purity regarding exosome isolation.

Future Work:

- Completion of sample collection, processing and clinical characterization of MS patients.
- Functional characterization of isolated exosomes by flow cytometry and qPCR analysis.
- Transcriptomics and bioinformatics analysis of selected groups.

