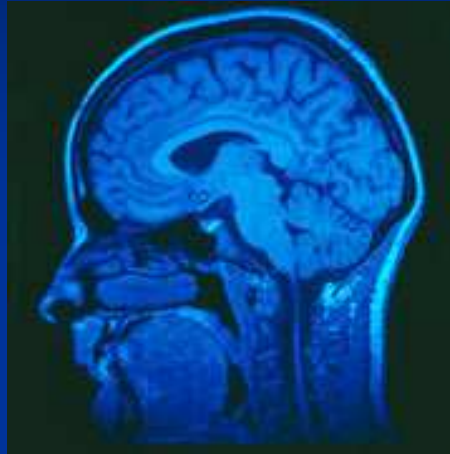


Come l'entomologo in cerca di farfalle dai colori brillanti,  
la mia attenzione andava a caccia,  
nel giardino della materia grigia, di cellule di forma  
delicata ed elegante,  
le misteriose farfalle dell'anima

Santiago Ramon Y Cajal

# SCLEROSI MULTIPLA



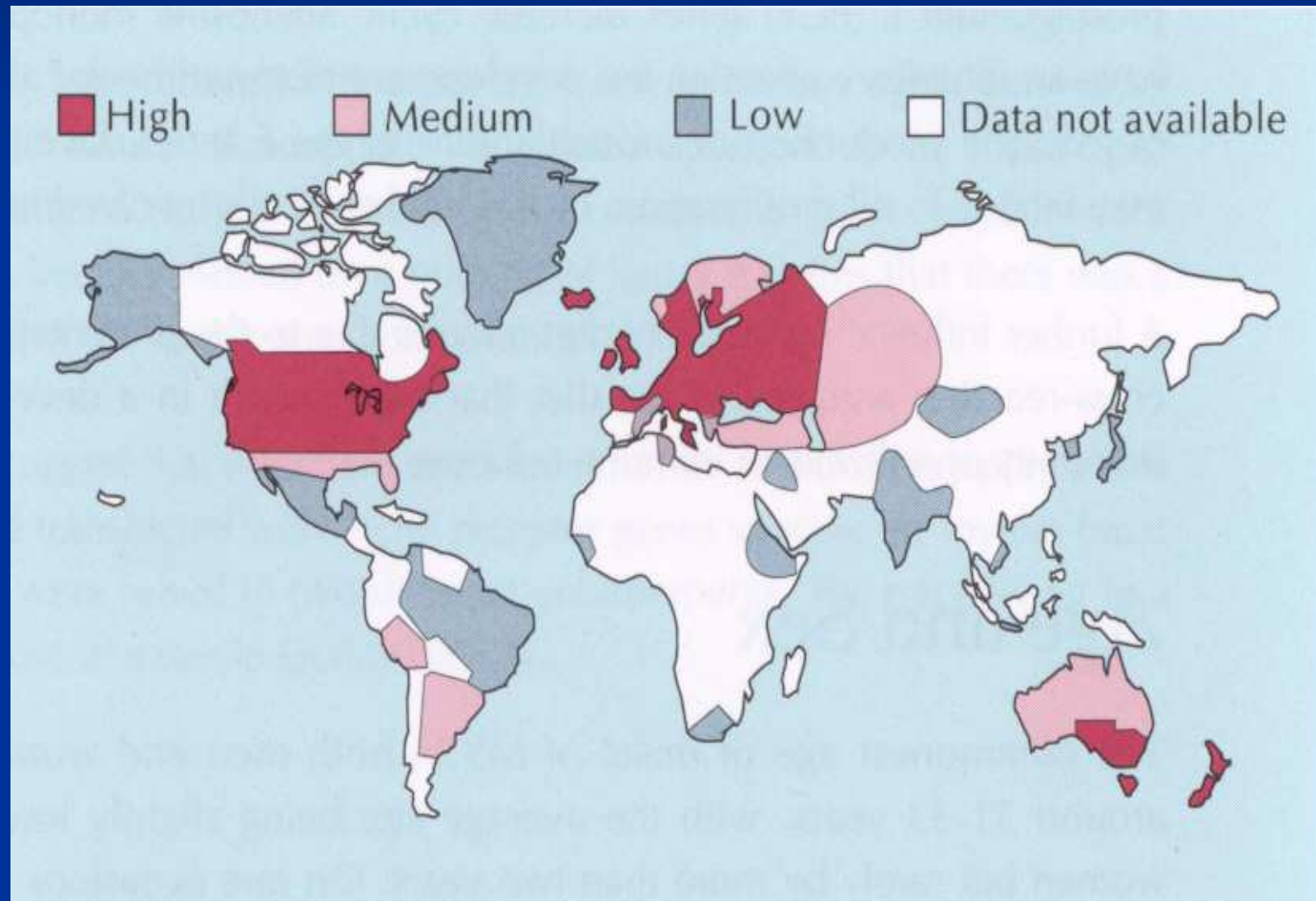
La sclerosi multipla, è una delle più comuni malattie che colpiscono il sistema nervoso centrale E' una patologia infiammatoria, demielinizzante, cronica e spesso progressivamente invalidante.

# Epidemiologia descrittiva della SM

- ↑↑ sesso femminile
- ↑↑ 20-40 anni
- gradiente Nord-Sud
- ↑↑ razza caucasica

# Fattore geografico

La SM non è ugualmente distribuita nel mondo



Kurtzke, 1985

# I SINTOMI

## Cervello

- Disturbi cognitivi
- Effetti psichici
- Stanchezza

## Cervelletto & tronco encefalico

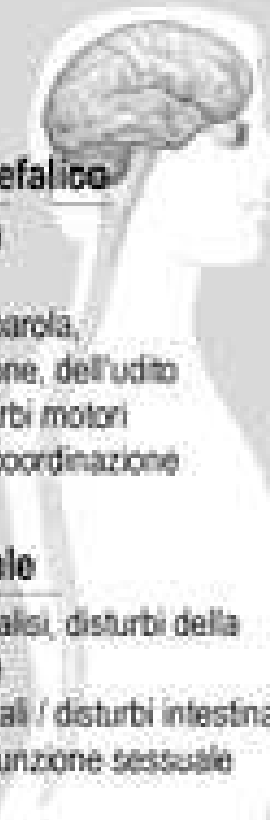
- Visione doppia
- Vertigini
- Disturbi della parola,  
della deglutizione, dell'udito
- Tremore, disturbi motori
- Disturbi della coordinazione

## Midollo spinale

- Spasticità, paralisi, disturbi della  
deambulazione
- Disturbi vescicali / disturbi intestinali
- Disturbi della funzione sessuale

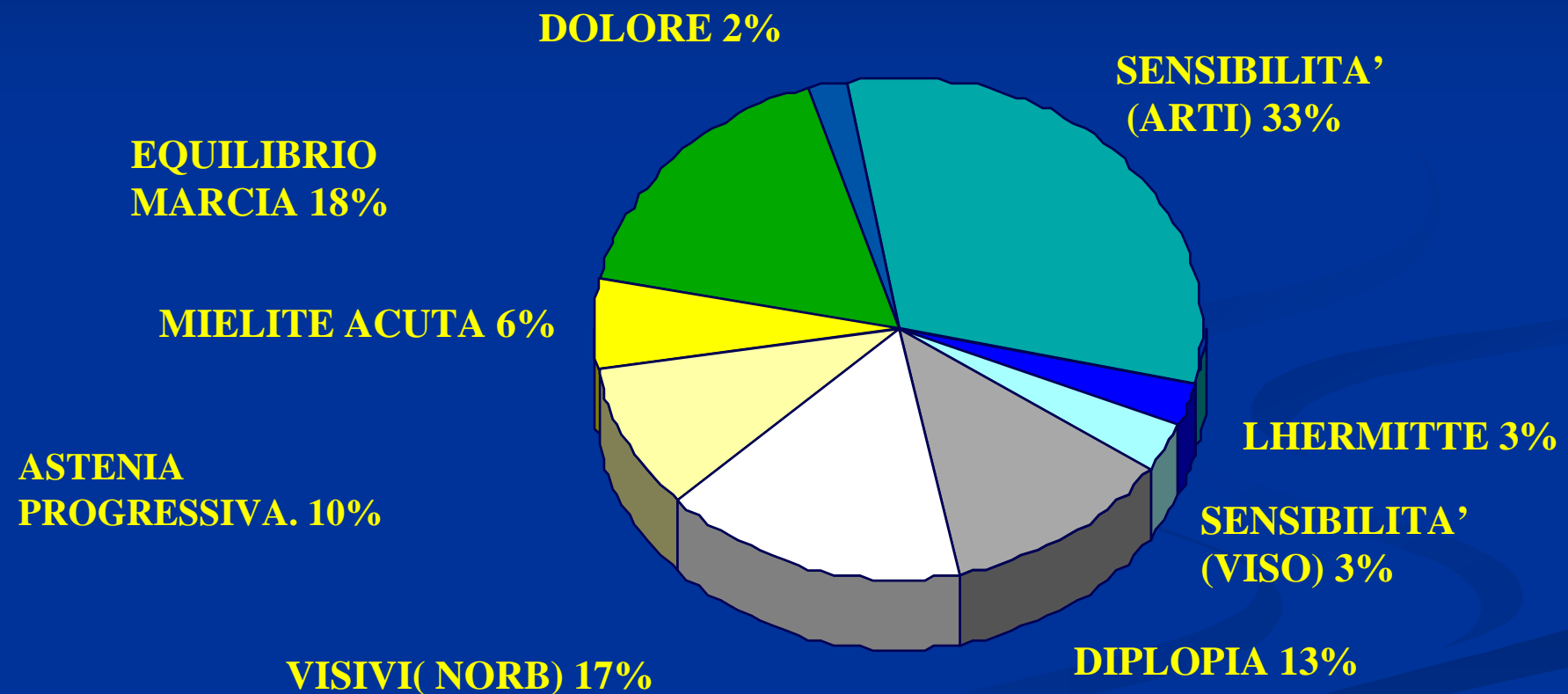
## Nervo ottico

- Offuscamento  
della vista
- Cecità



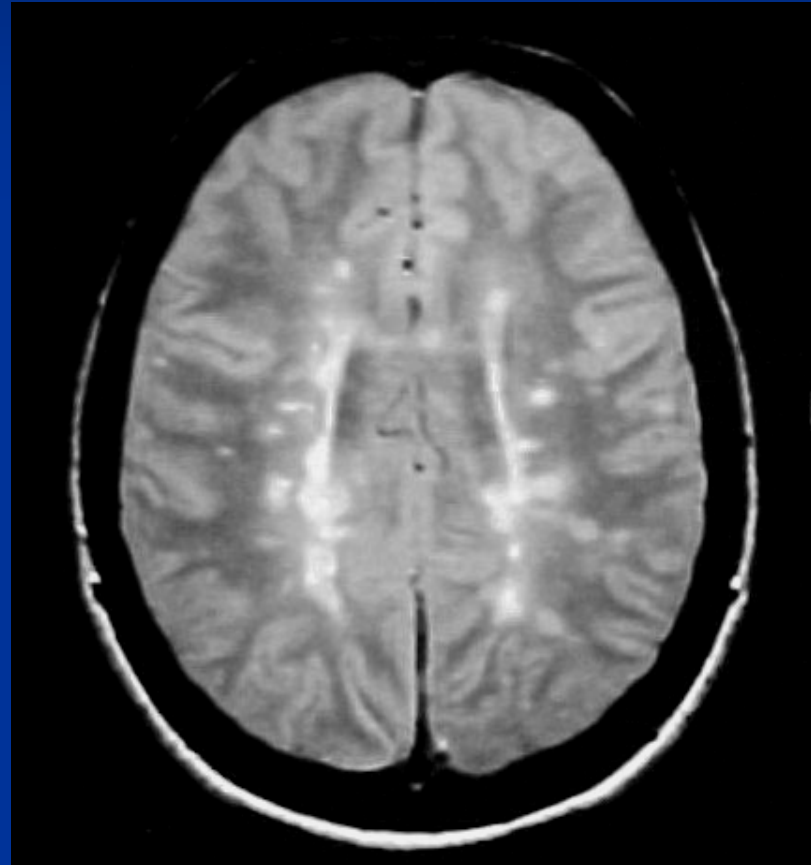
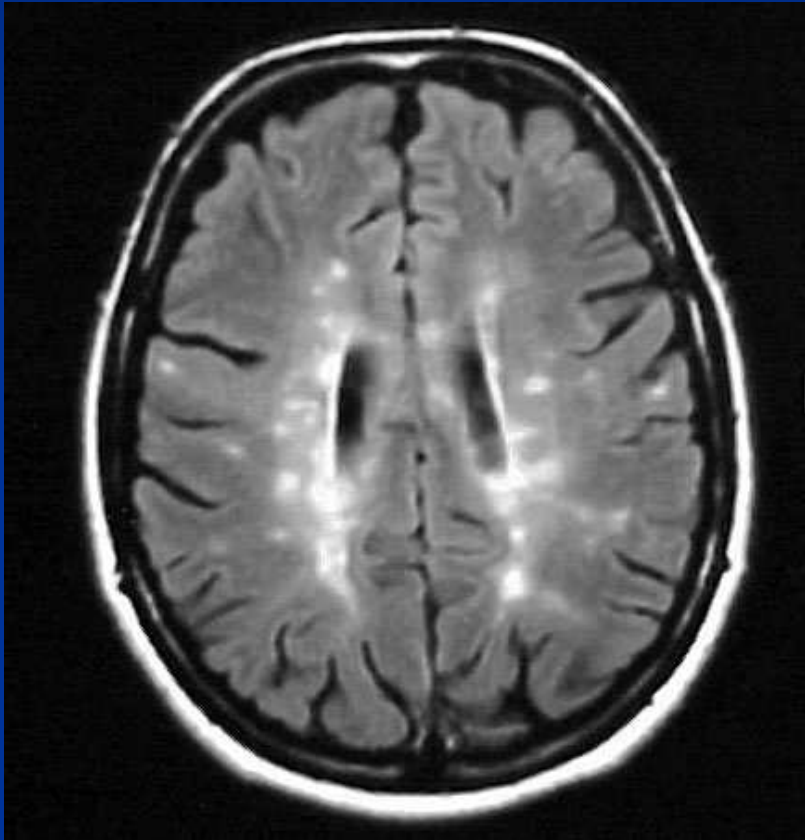
# SINTOMI INIZIALI NELLA SM

## PATY, 1984



# **RM encefalo**

## **Lesioni multiple della sostanza bianca**



# RM midollo

## Lesioni multiple della sostanza bianca





# Meccanismi di malattia

“It is difficult to think an aetiological theory that has not been suggested to explain multiple sclerosis”

“However, many of the aetiological questions asked over 150 years ago are still unanswered”

*Murray, BMJ 2002*

# Fattori determinanti

Meccanismi di malattia



# Rischio di malattia nei parenti di soggetto affetto da SM

## Grado di parentela

## Rischio

Figli (se due genitori affetti)

7.0%

Figli (se un genitore affetto)

2.1%

Fratelli

3.2%

Nipoti

1.2%

Cugini

0.9%

## Concordanza di SM

Gemelli monozigoti

21-40%

Gemelli dizigoti

5-6 %

# Agenti infettivi sospettati nella genesi della SM

- Adenovirus (Andersen 93)
- Borrelia B (Summers 94)
- Bordetella P (Lehmann 92)
- Chlamidia pneumonia (Gilden 99, Siriam 99, Boman 2000)
- EBV (Levin, Hollsberg 2003)
- Morbillo (Heider 82)
- HHV-6 (Moore 2002)
- HIV (Minagar 2002)
- HSV 1,2 (Cortese 2001)
- HZ (Mirandola 99, Marrie 2001)
- HTLV-1 (Ochi 2001)
- HTLV-2 (Greenberg 95)
- HCV (Mert 2000)
- Papovavirus (Stoner 86)
- Rosolia (Bachmann 98)

# Meccanismi attraverso i quali un agente infettivo potrebbe essere implicato

- Danno diretto delle cellule neurali, nelle quali l'agente infettivo è presente in forma attiva o latente (**effetto citopatico diretto** sul SNC)
- Reazione autoimmune attraverso il meccanismo di **molecular mimicry**

# “Molecular mimicry” in immunologia

Fenomeno per il quale la risposta immunitaria attacca il “self” *come se fosse* “non-self” (antigeni simili per struttura e conformazione)



Attacco del “self”



Autoimmunità organo-specifica

# “Molecular mimicry” nella SM

Alcuni virus/batteri possiederebbero sequenze  
aminoacidiche simili  
A strutture del SNC

## Candidati autoantigeni

Proteina basica della mielina (MBP)

Proteina proteolipidica (PLP)

Glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG)

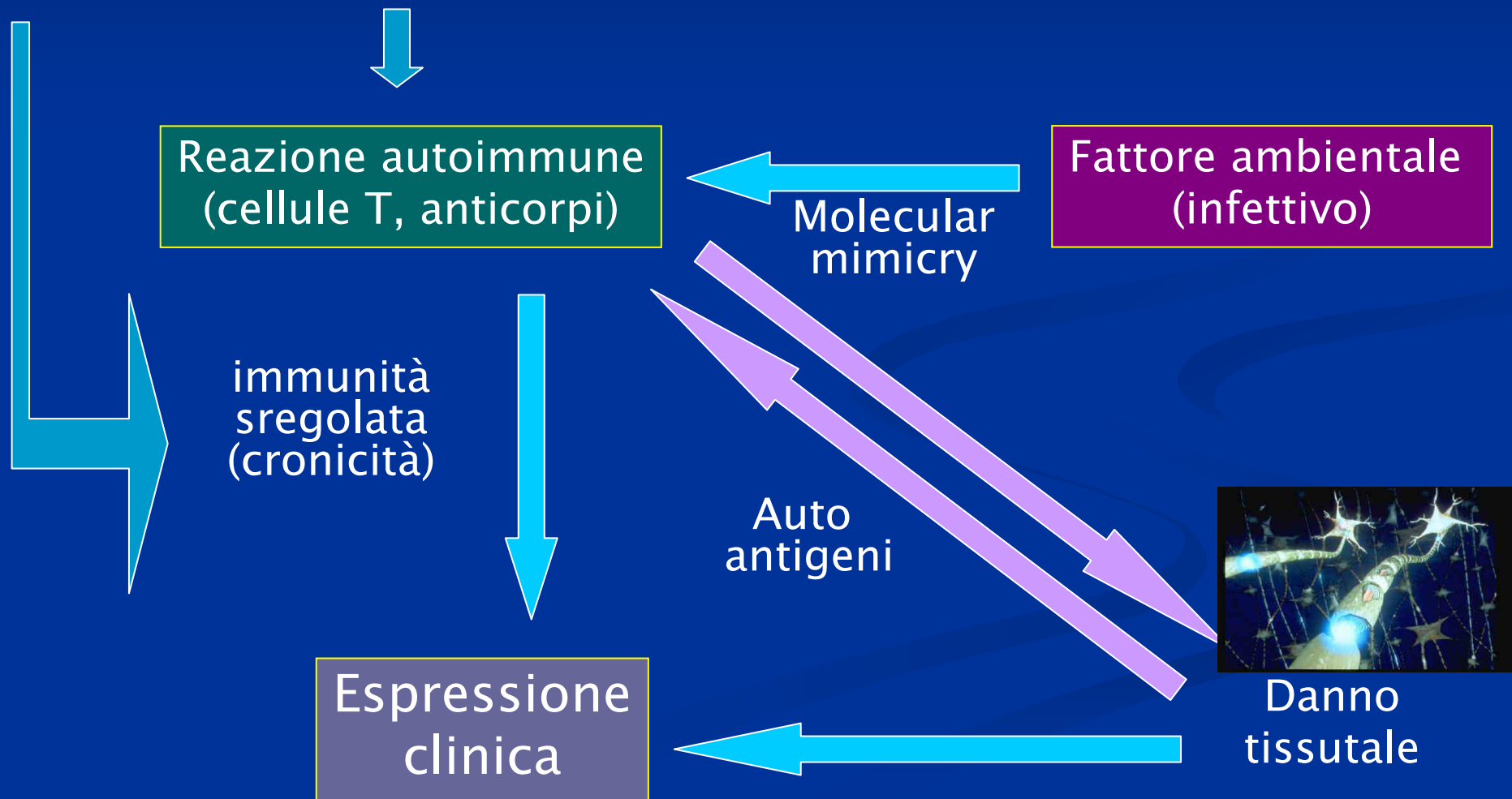
Glicoproteina associata alla mielina (MAG)

Proteina S-100

Galattocerebroside C

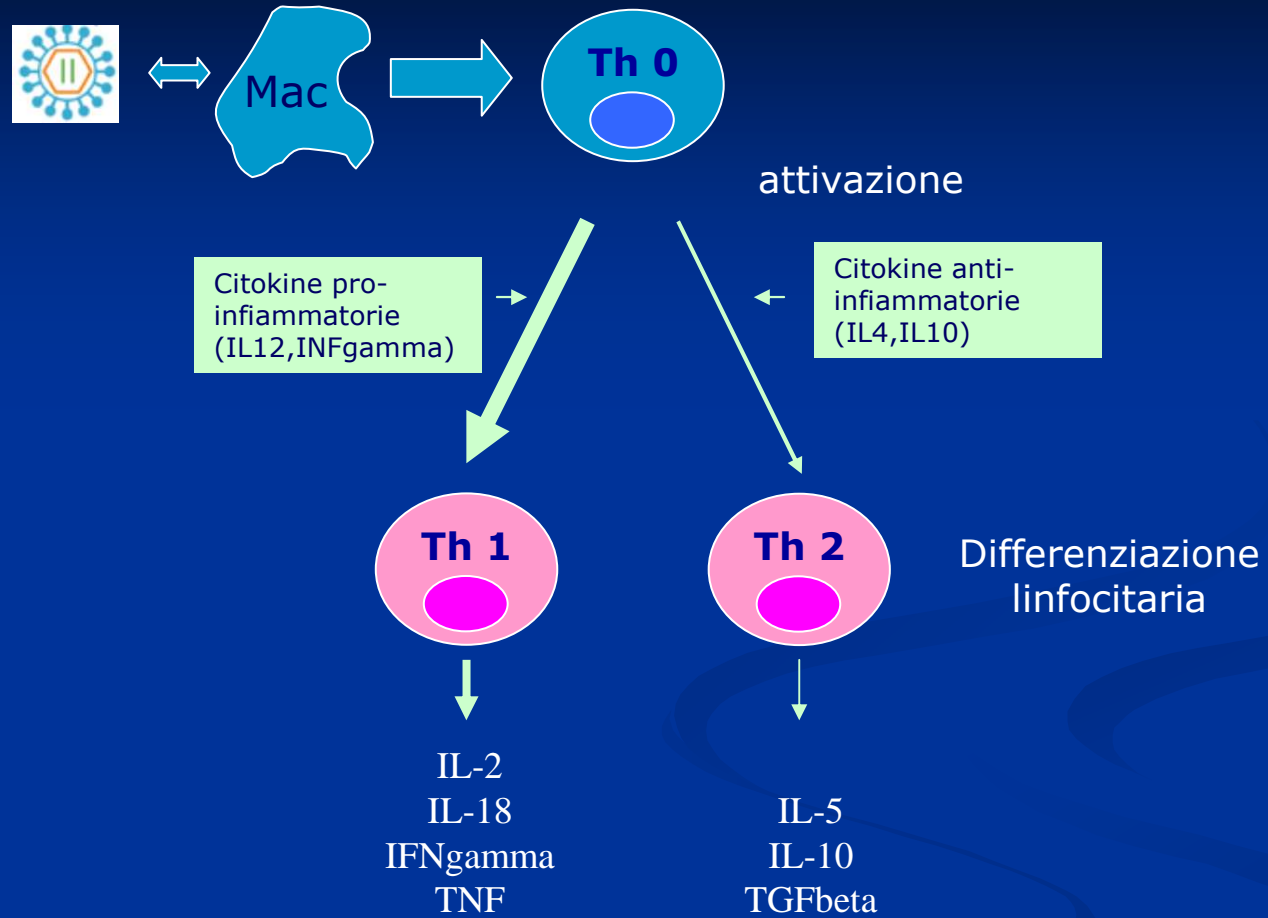
# La Sclerosi Multipla è una malattia multifattoriale

Background genetico (coinvolgimento poligenico)





1



Sangue periferico

2

Sangue periferico

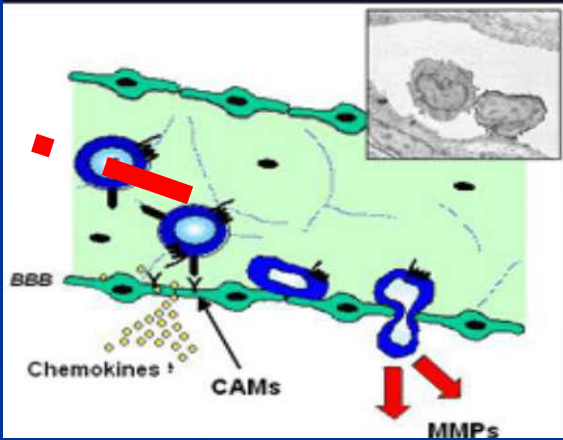


IL-2  
IL-18  
IFNgamma  
TNF

molecole d'adesione  
VCAM, ICAM, E-Selectina

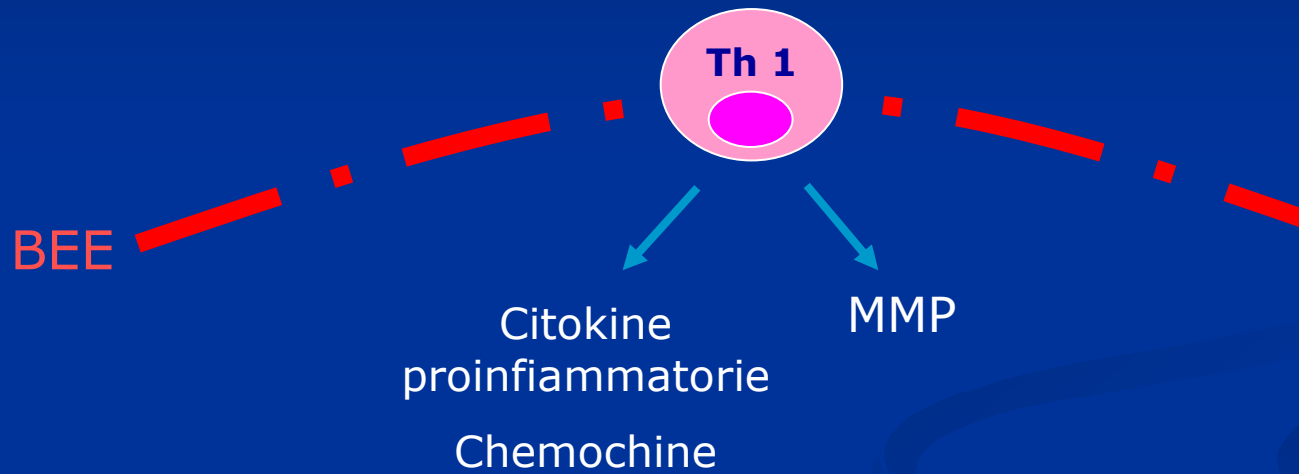
BEE

Sistema Nervoso Centrale



3

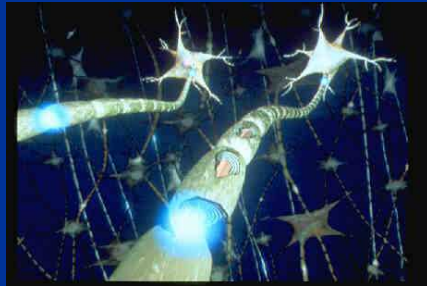
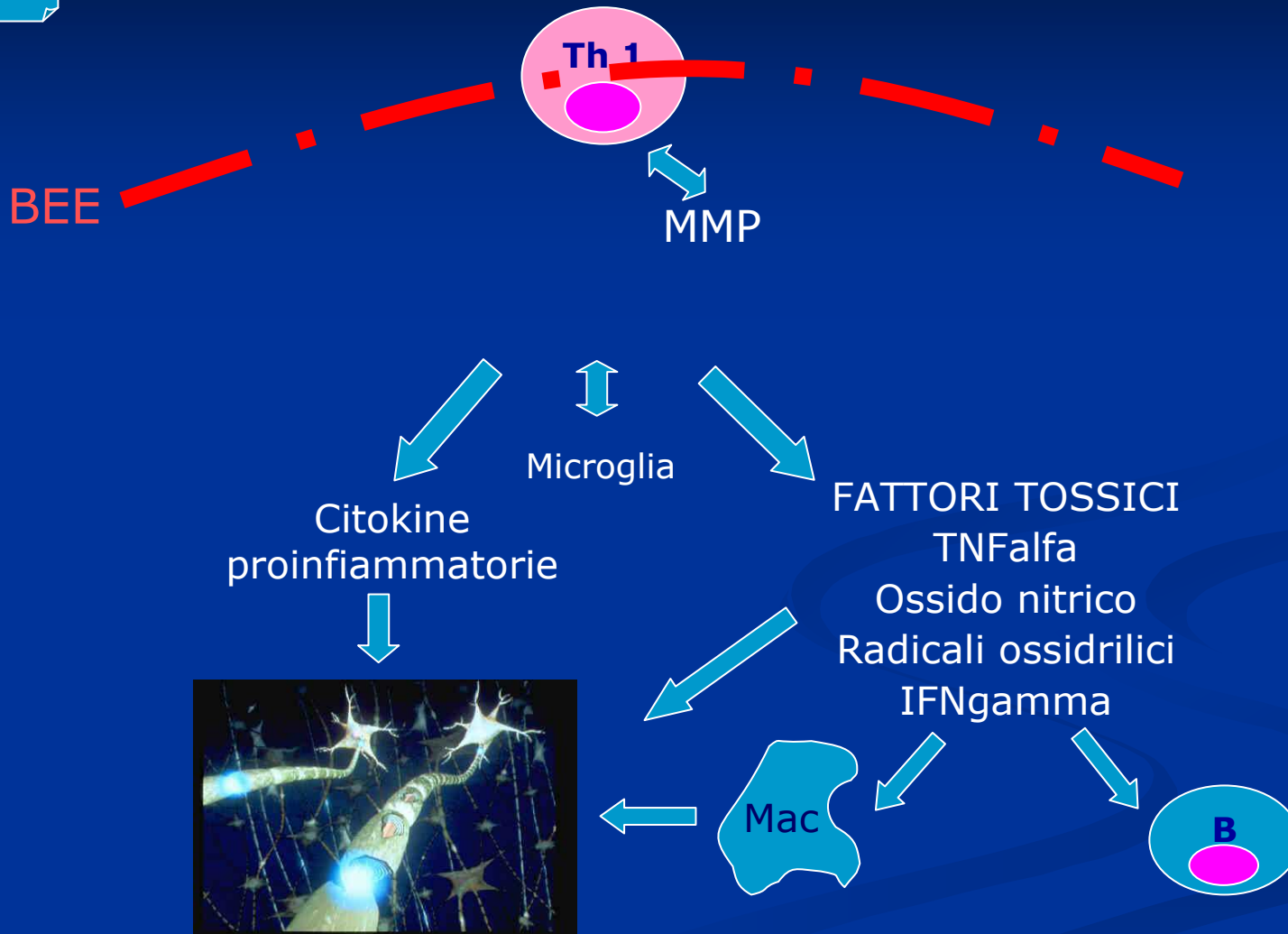
Sangue periferico



Sistema Nervoso Centrale

4

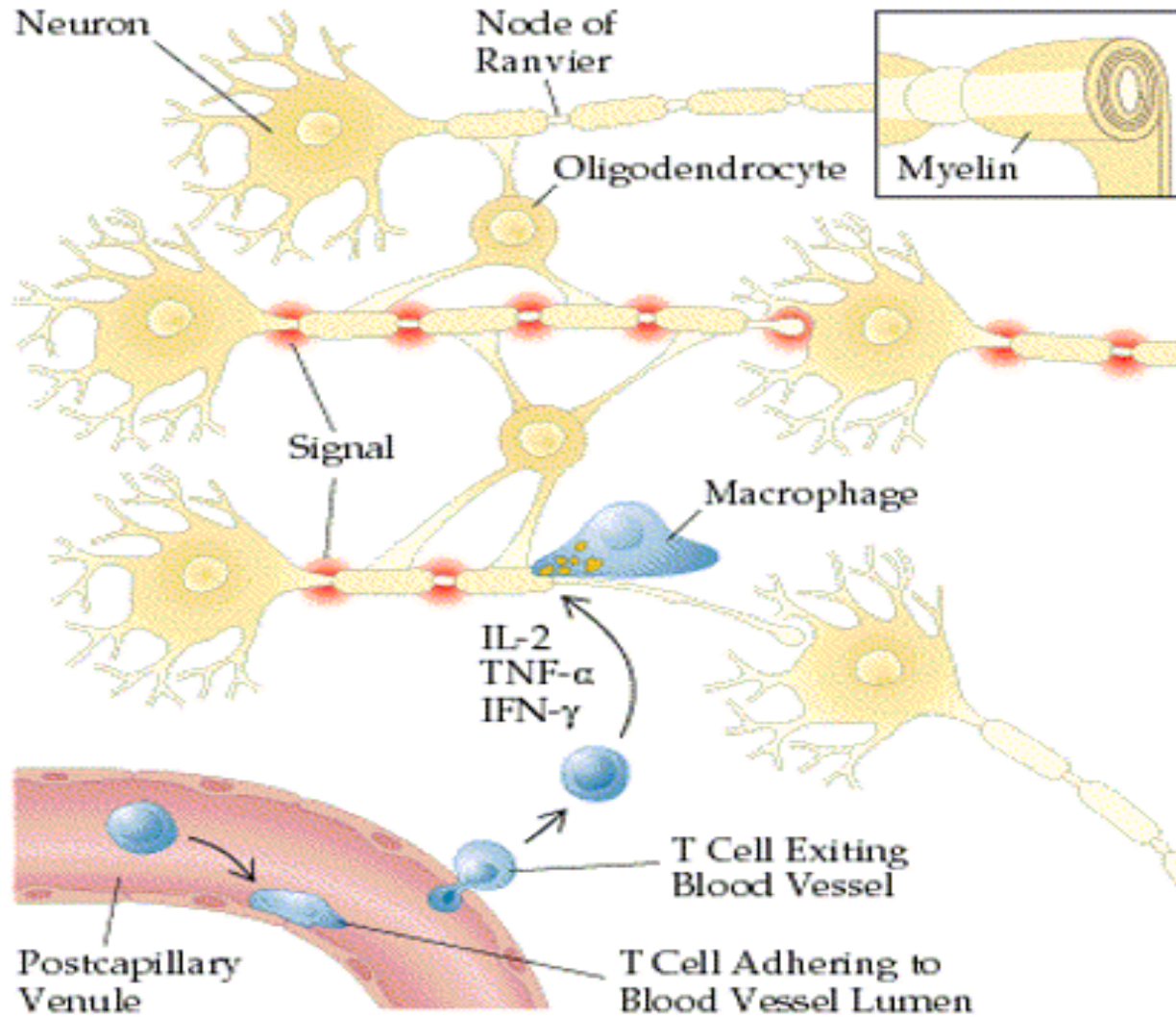
## Sangue periferico



# PATOGENESI

Medscape®

www.medscape.com



Source: WebMD Scientific American® Medicine © 2003 WebMD Inc.

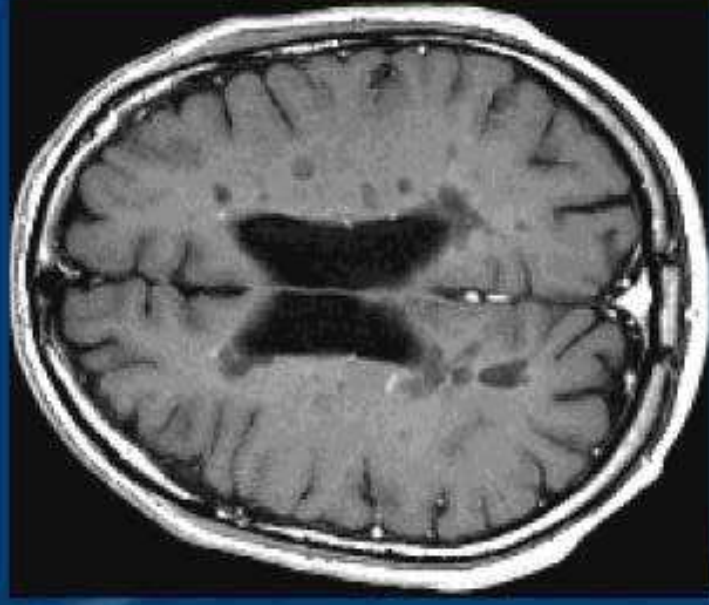
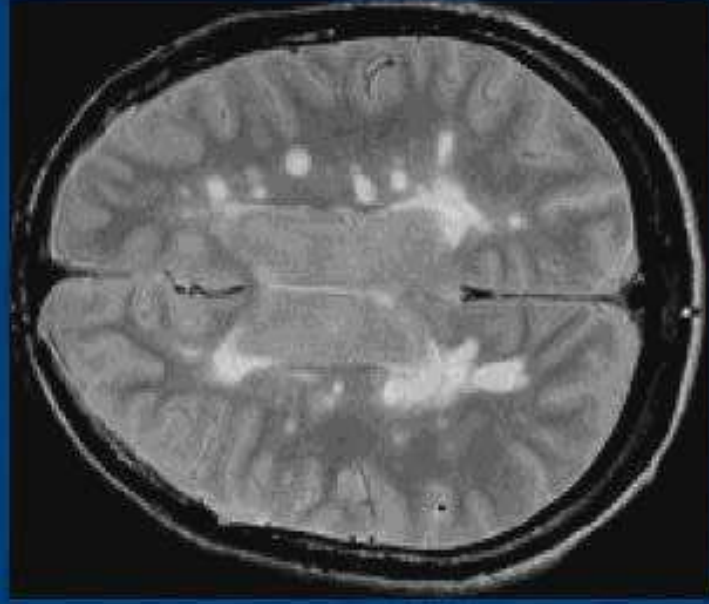
# **Evidenze anatomo-patologiche di danno assonale**

Prima descrizione di danno assonale

nella Sclerosi Multipla:

Charcot 1868

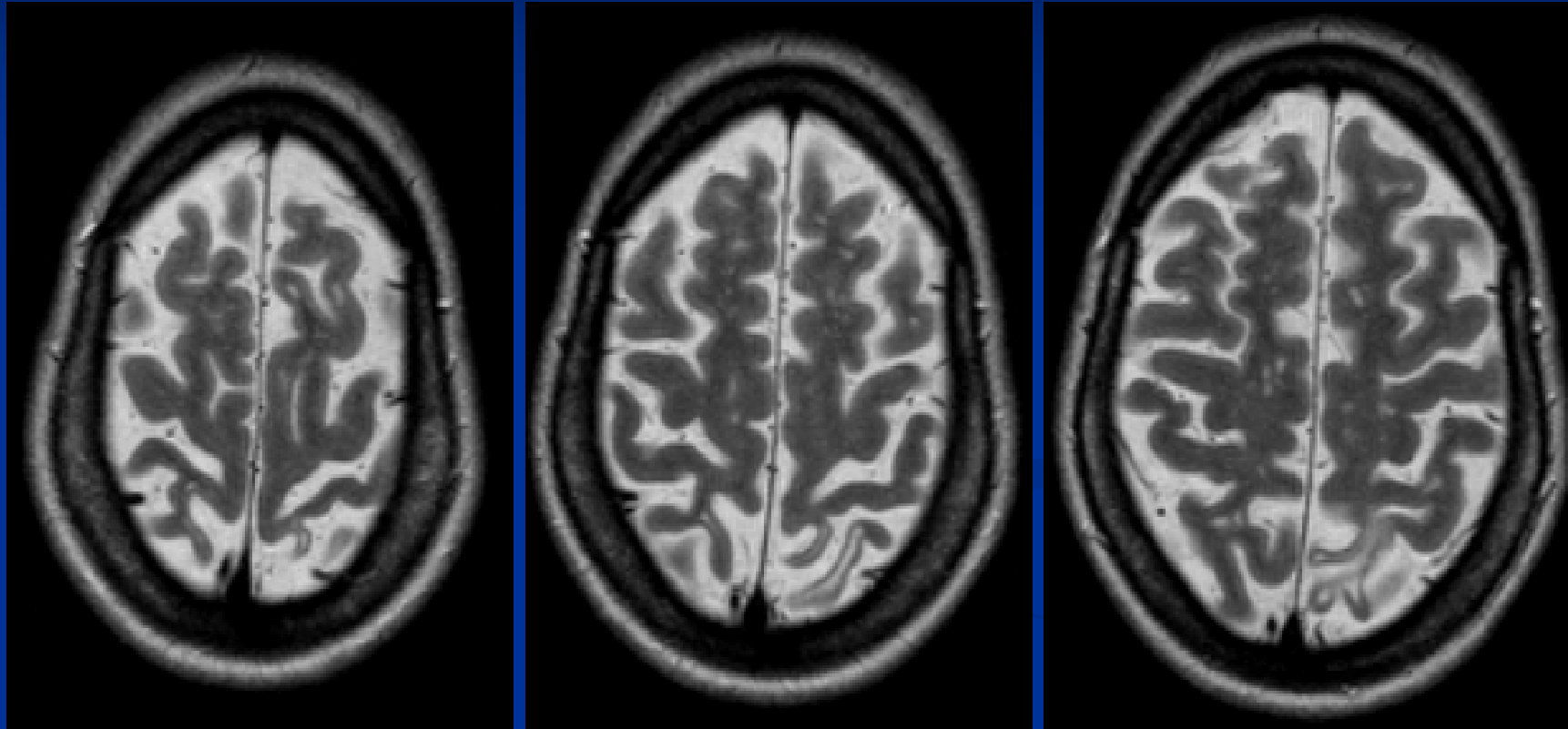
## **Ipointensità in T1**



Lesioni SM ipointense in T1: IS tra LCR e SBAN  
“Buco nero”: assenza di concomitante captazione

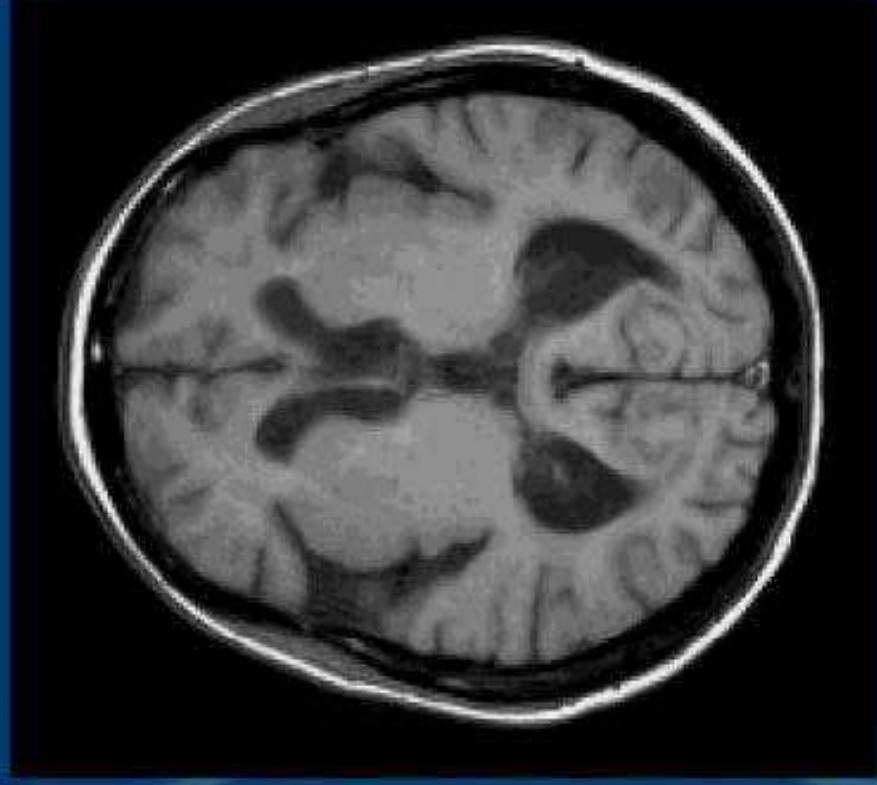
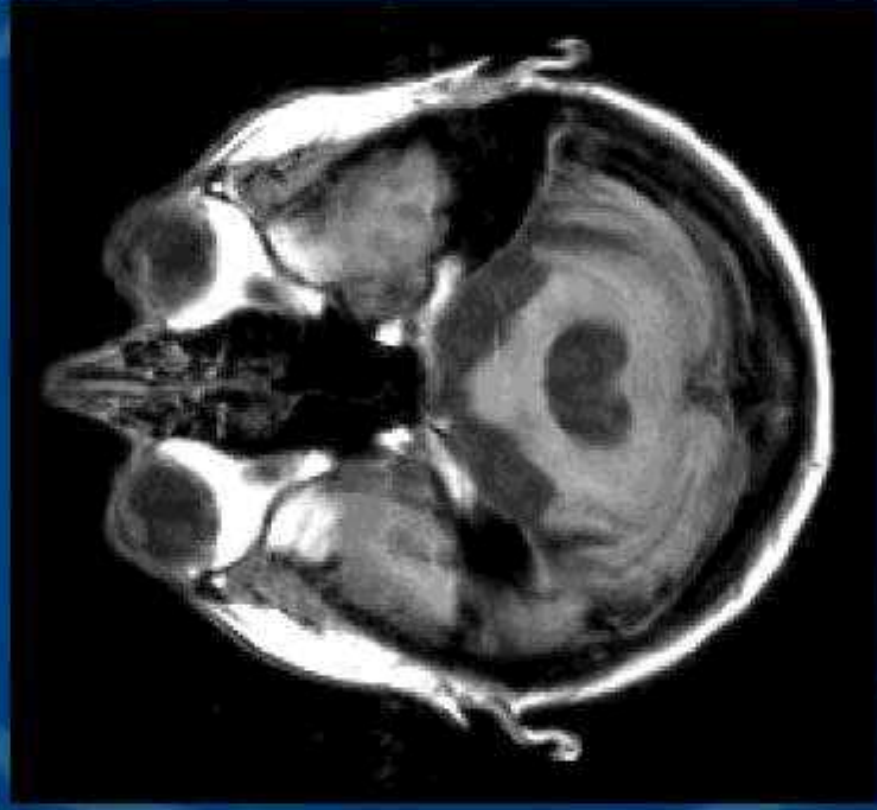
# Focal cortical atrophy

---

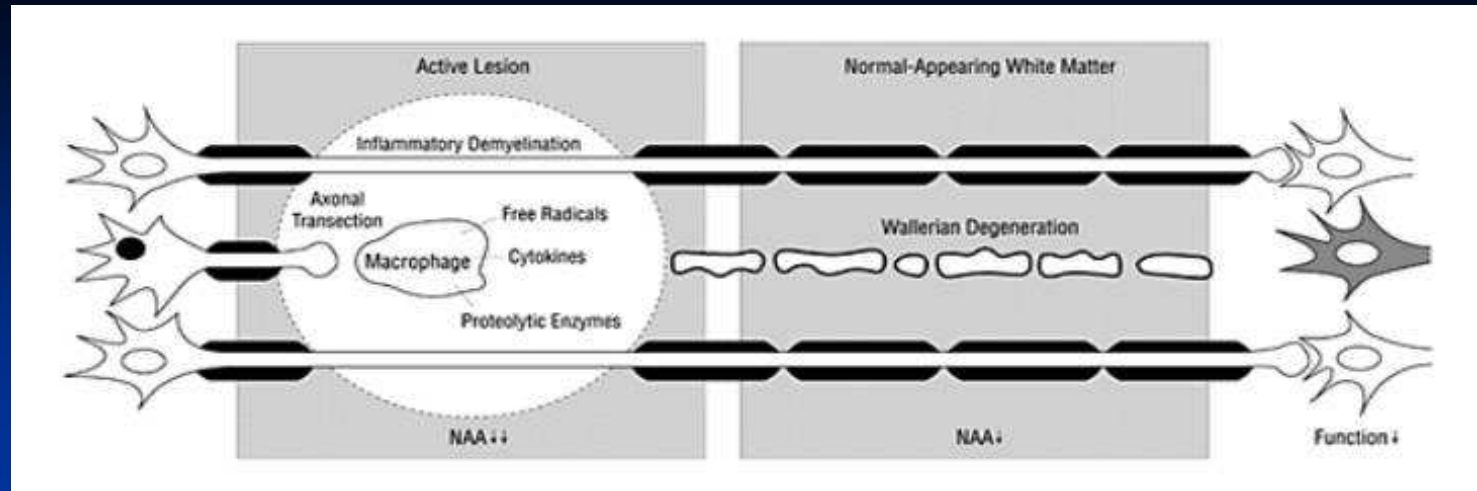




## Atrofia cerebrale



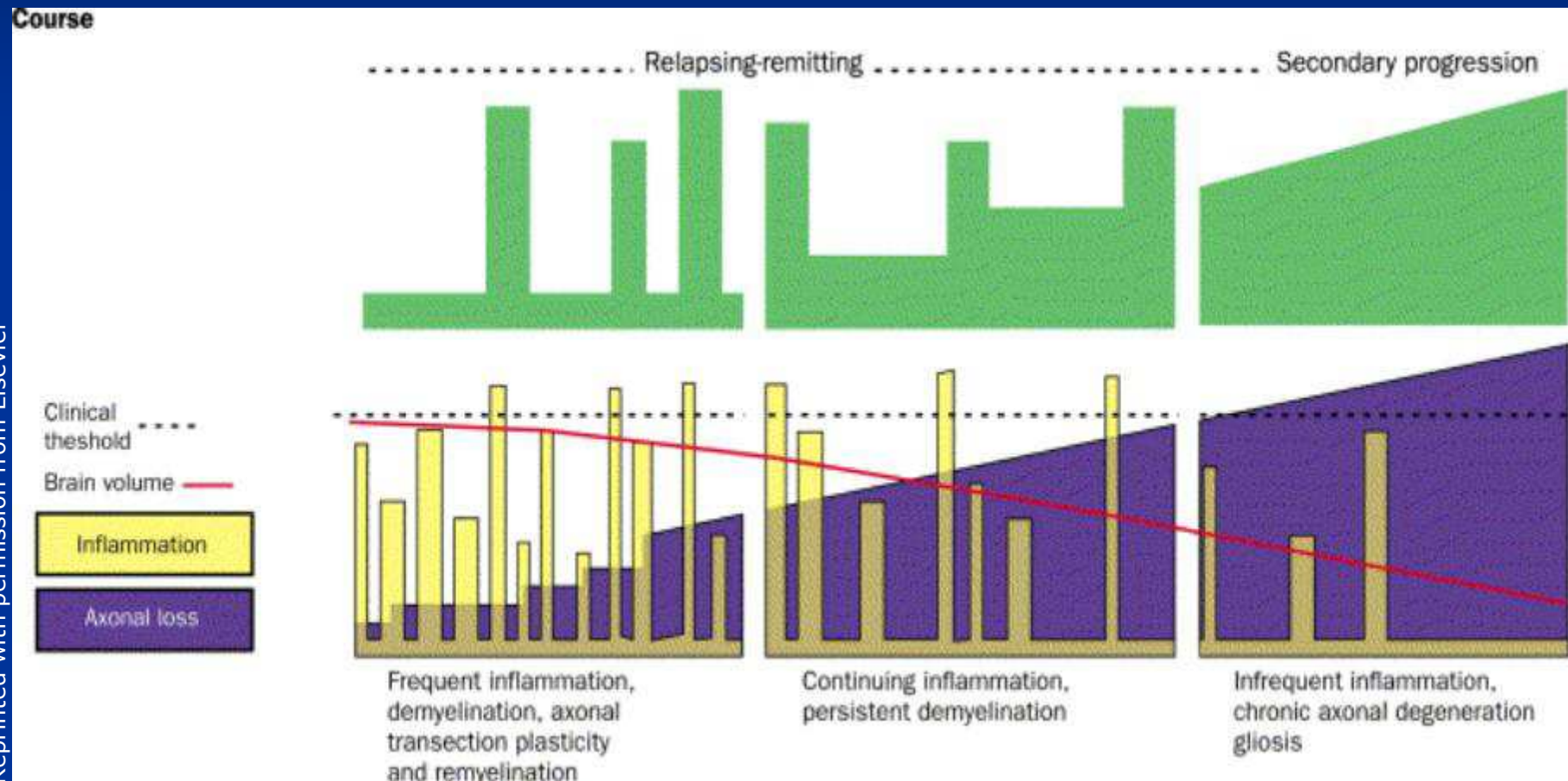
Paziente con SM secondariamente progressiva



Waxmann SG. *N Engl J Med* 1998;338:323-25  
 Trapp BD et al. *N Engl J Med* 1998;338:278-85

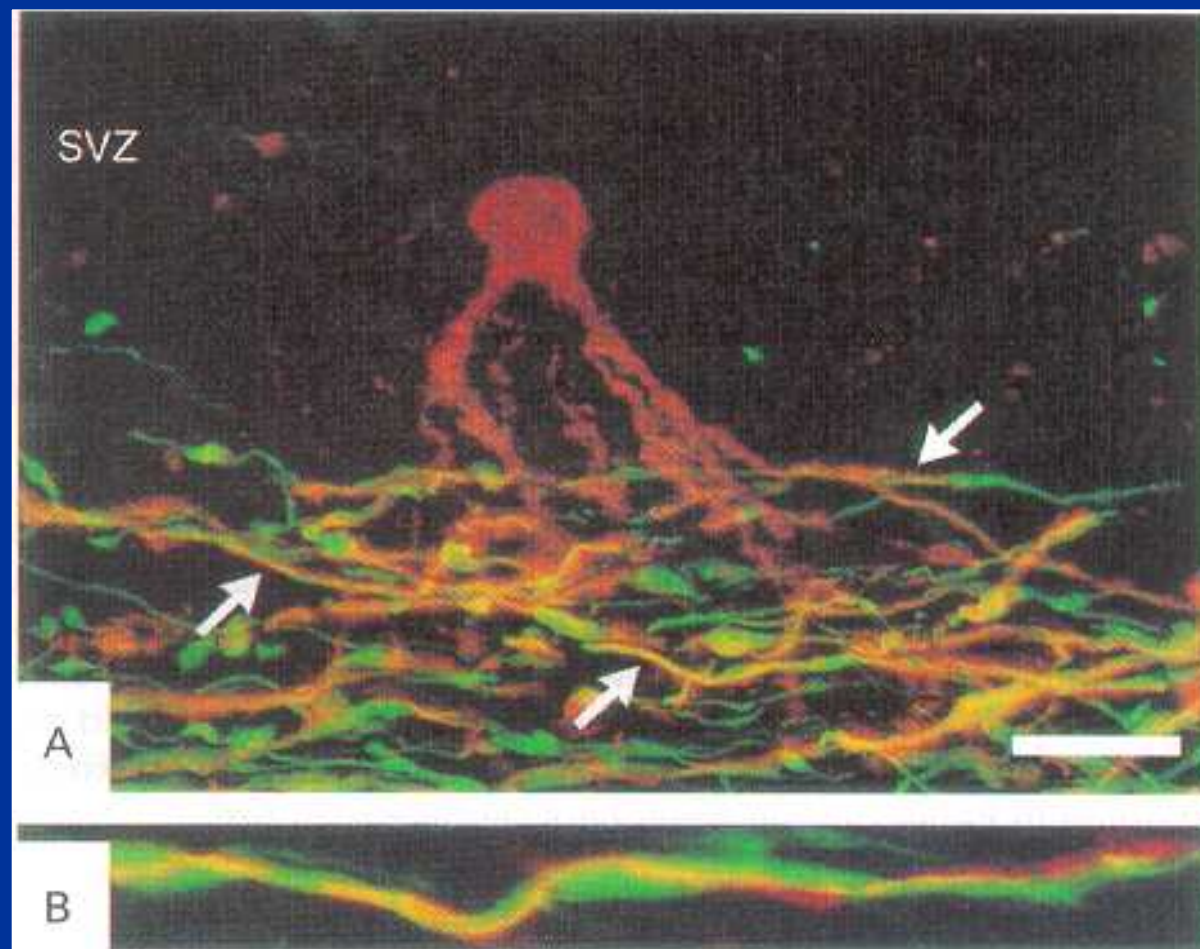
Ovoidi assonali ⇒ danno assonale precoce e correlato ad attività infiammatoria

# I due volti della SM: Infiammazione e Degenerazione/Perdita Assonale



Reprinted with permission from Elsevier

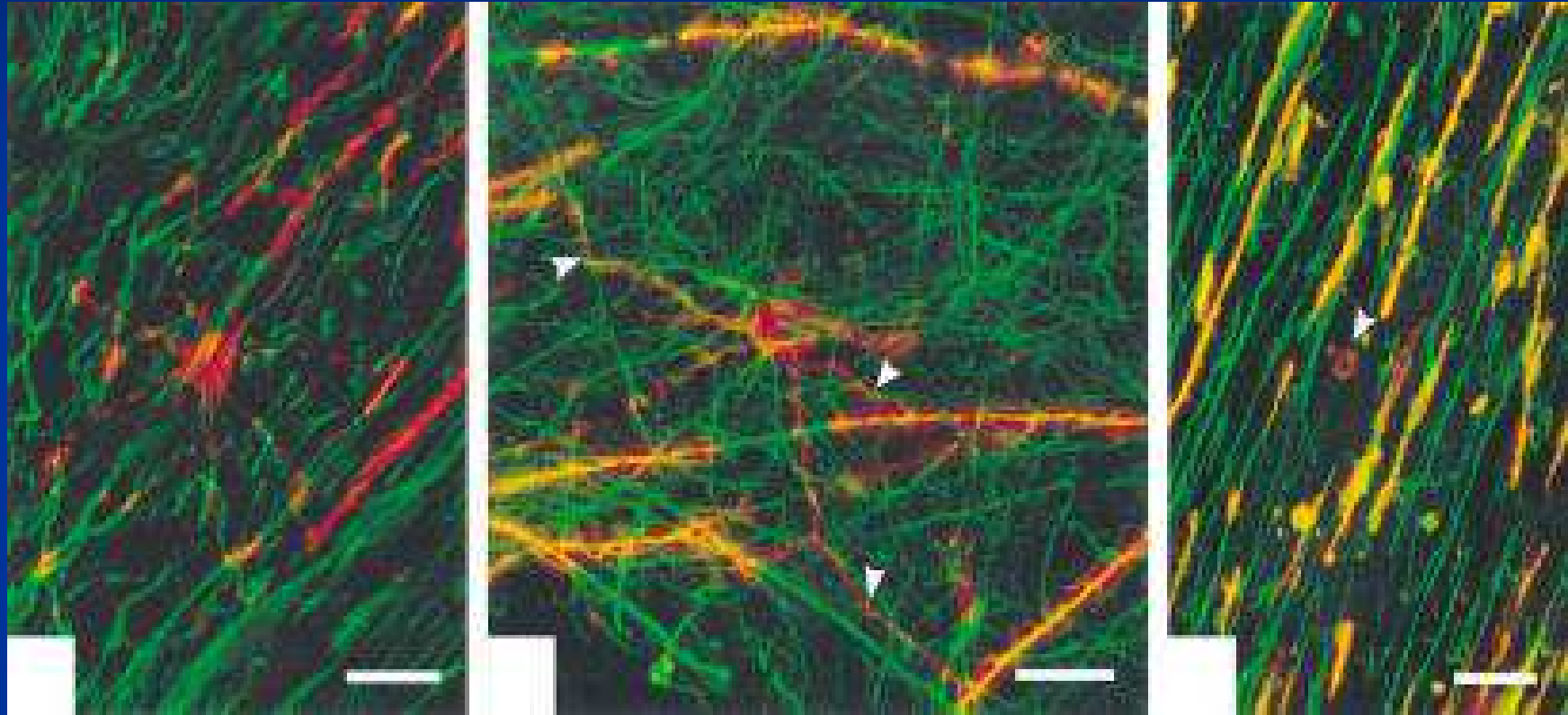
# Placca di SM: gli oligodendrociti riavvolgono gli assoni demielinizzati



*Chang et al NEJM 2002*

# Failure to remyelinate denuded axons

---



Chang NEJM 2002;346:165

# IL TRATTAMENTO

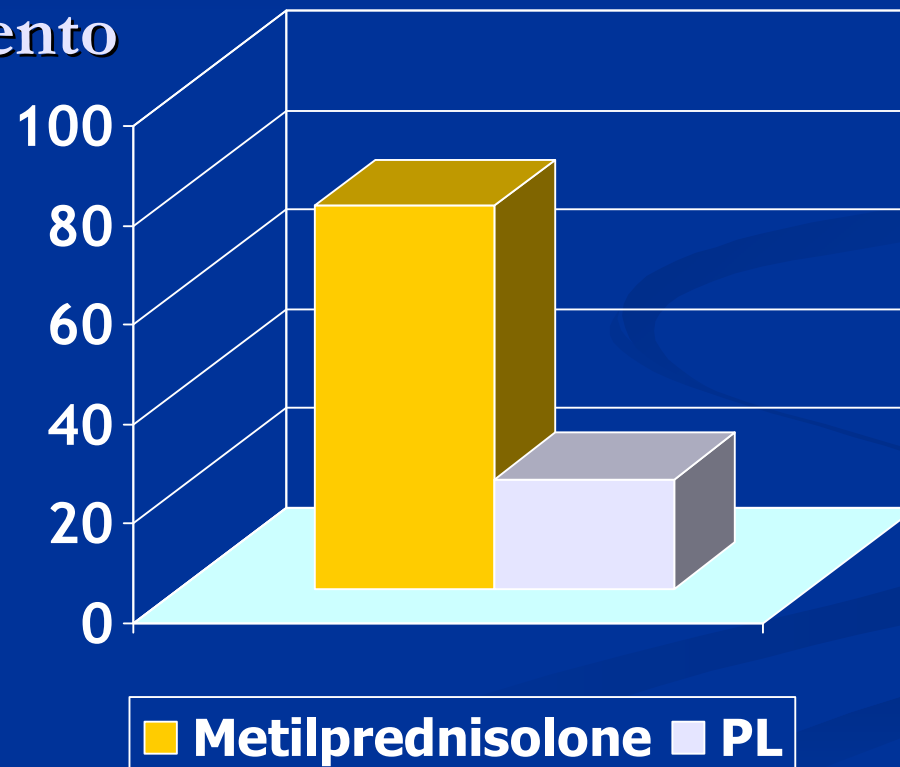


# Terapie della sclerosi multipla

- ❖ Terapie della fase acuta
- ❖ Terapie modificanti il decorso
- ❖ Terapie sintomatiche
- ❖ Terapia riabilitativa

# Terapia con Metilprednisolone

- Percentuale di pazienti con riduzione significativa della disabilità 4 settimane dopo il trattamento





# Corticosteroidi

## Effetti collaterali

- La frequenza e la gravità degli effetti collaterali aumenta con la durata della terapia
- I brevi cicli di terapia impiegati nel trattamento delle ricadute di SM producono generalmente solo effetti collaterali minori
  - arrossamento del viso
  - gusto “metallico”
  - alterazioni del tono dell’umore
  - ansia
  - insonnia
  - gastralgie

Rarissimi eventi avversi seri: psicosi acuta, aritmia cardiaca, cataratta, necrosi femorale

Terapie Modificanti il Decorso  
(TMD)  
della Sclerosi Multipla

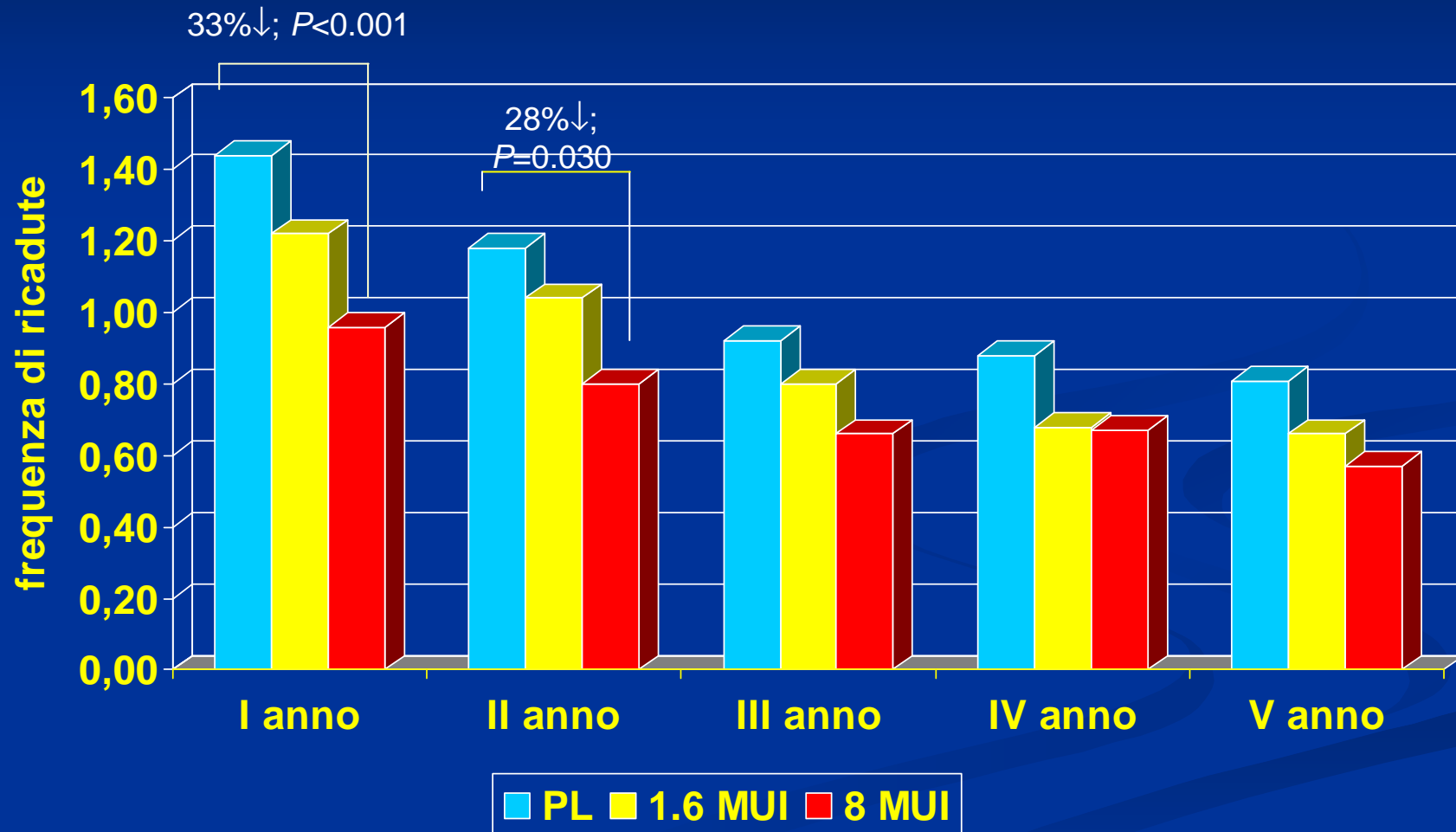
# TMD della Sclerosi Multipla

- ❑ Introdotte negli ultimi 15 anni
- ❑ Modificano la storia naturale di malattia

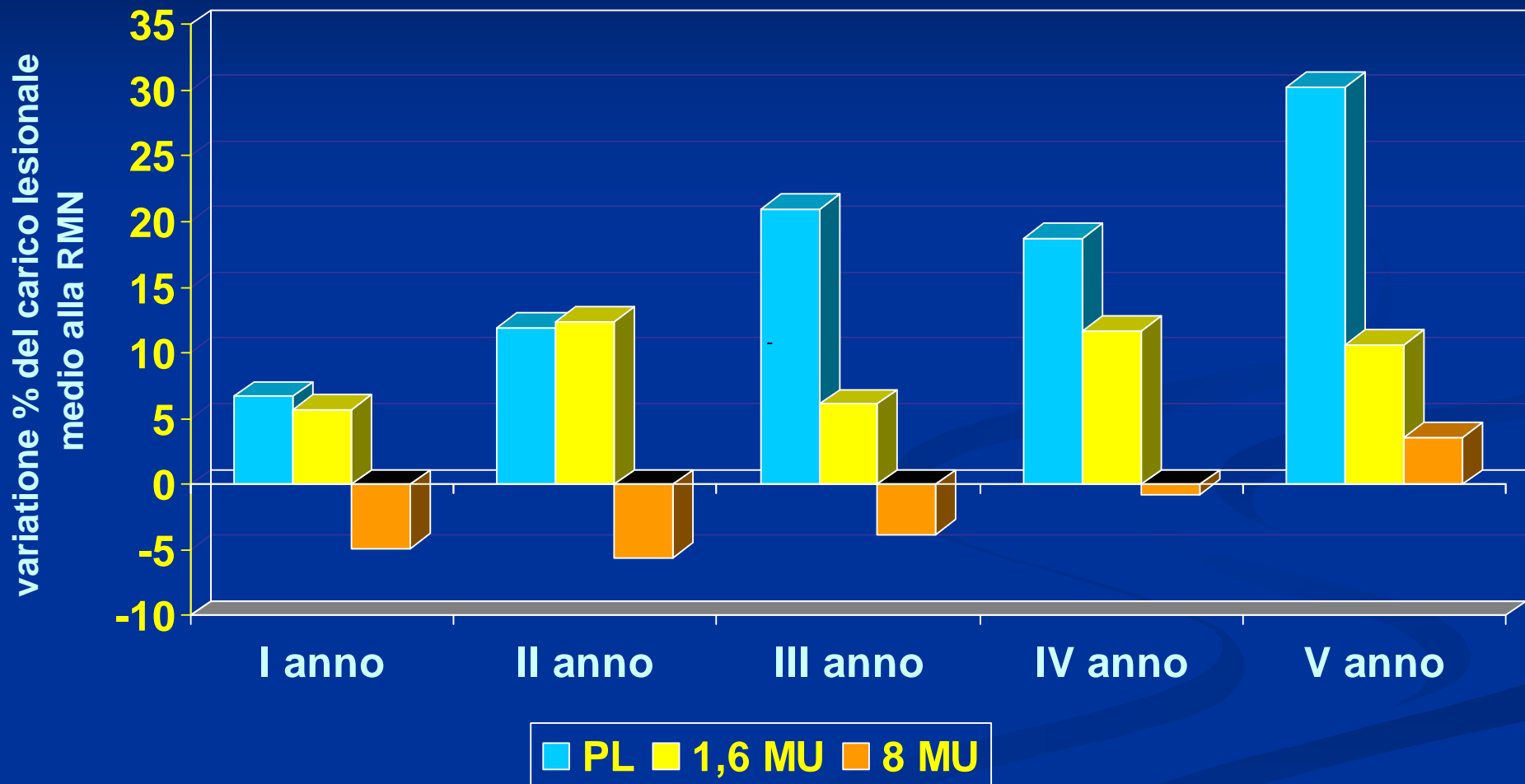
# Terapie modificanti il decorso della sclerosi multipla

	<b>IFN <math>\beta</math> 1B</b>	<b>IFN <math>\beta</math> 1A</b>	<b>IFN <math>\beta</math> 1A</b>	<b>GLATIRA MER AC.</b>	<b>NATALI ZUMAB</b>	<b>MITOXAN TRONE</b>
<b>Nome commerciale</b>	Betaferon	Avonex	Rebif	Copaxon	Tysabri	Novantrone
<b>Dose</b>	8 MUI	30 $\mu$ g	22 $\mu$ g 44 $\mu$ g	20 mg	300 mg	12 mg/m <sup>2</sup>
<b>Via somm.</b>	s.c.	i.m.	s.c.	s.c.	e.v.	e.v.
<b>N. Somm.</b>	dì alterni	1/sett	3/sett	1/dì	1/mese	1/1-3 mesi
<b>Indicazione</b>	R-R S-P	R-R	R-R	R-R	R-R (non-responder/ aggressiva)	S-P

# $\beta$ Interferone-1b (Betaferon)

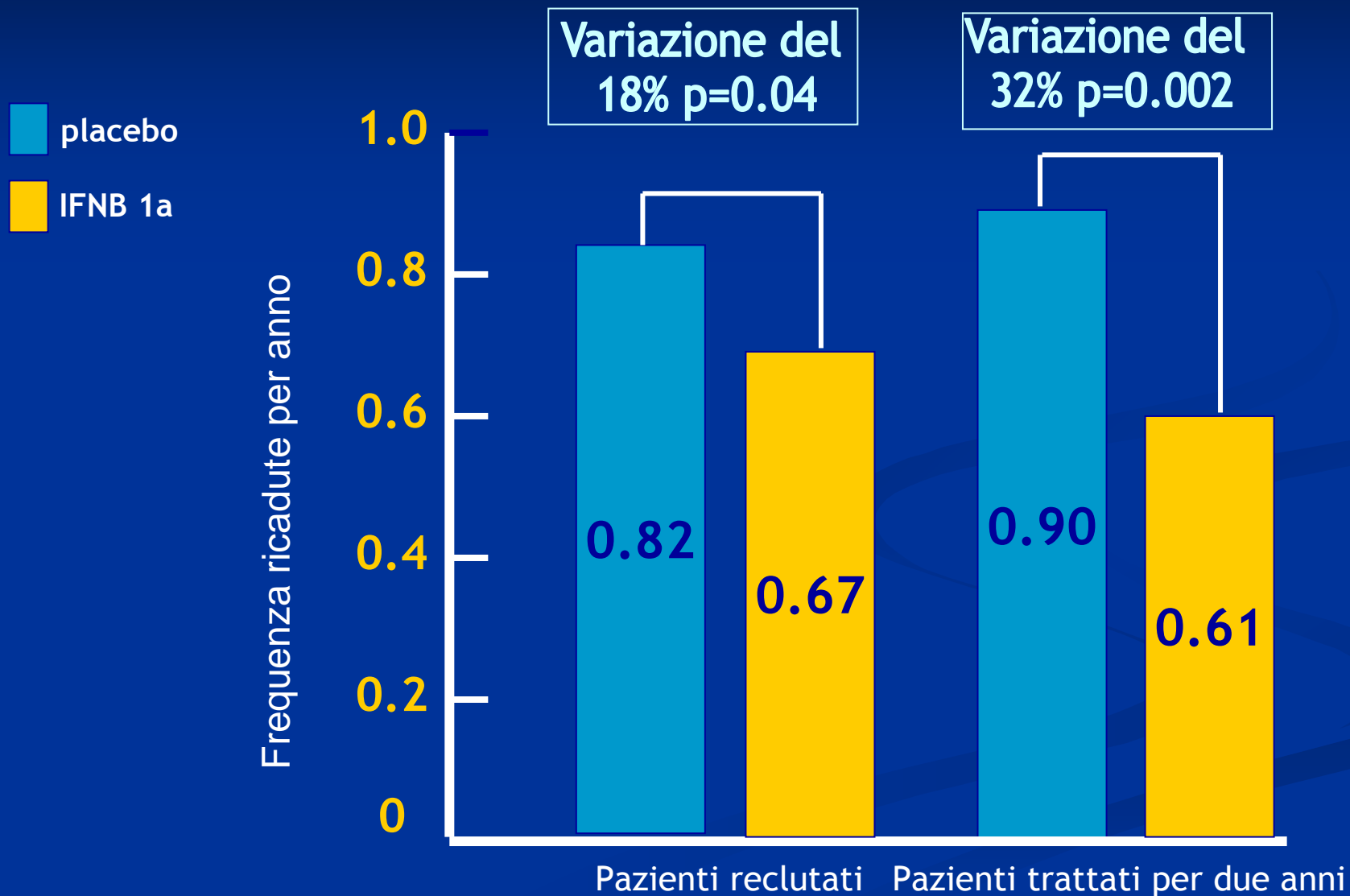


# $\beta$ Interferone-1b (Betaferon)



# IFNB 1a (Avonex) e frequenza ricadute

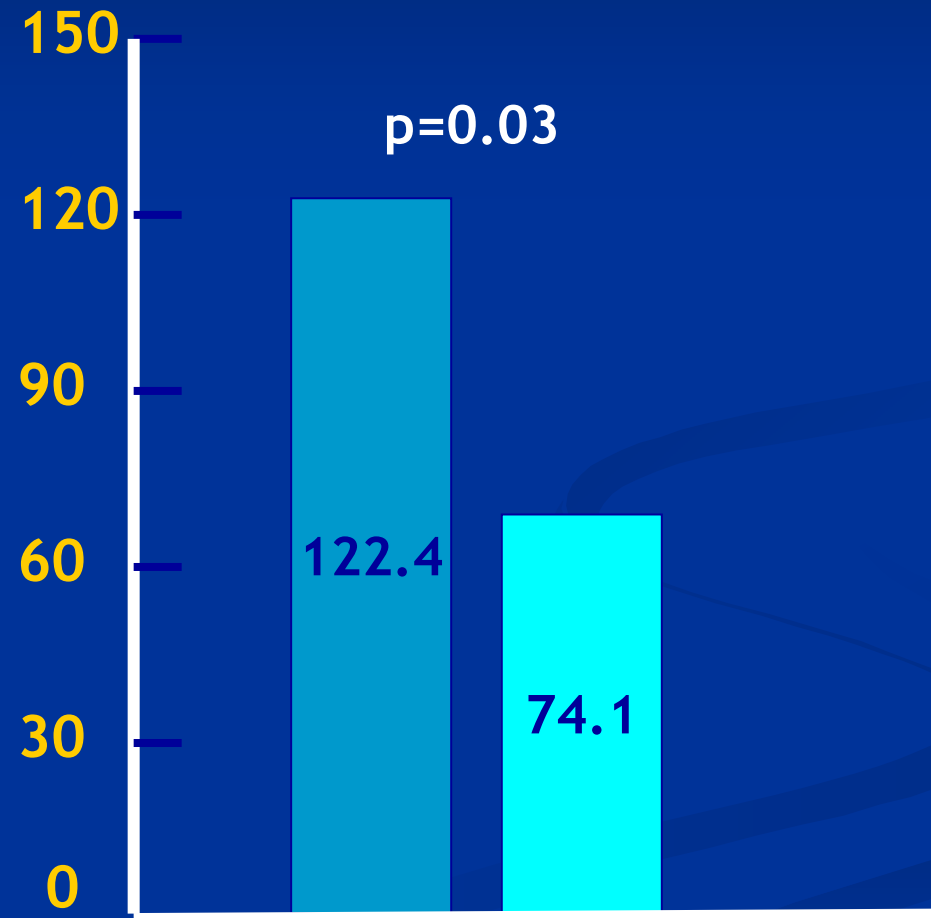
Jacobs, 1996



# IFNB 1a (Avonex) e carico lesionale RM

Carico lesionale medio

■ placebo  
■ IFNB 1a

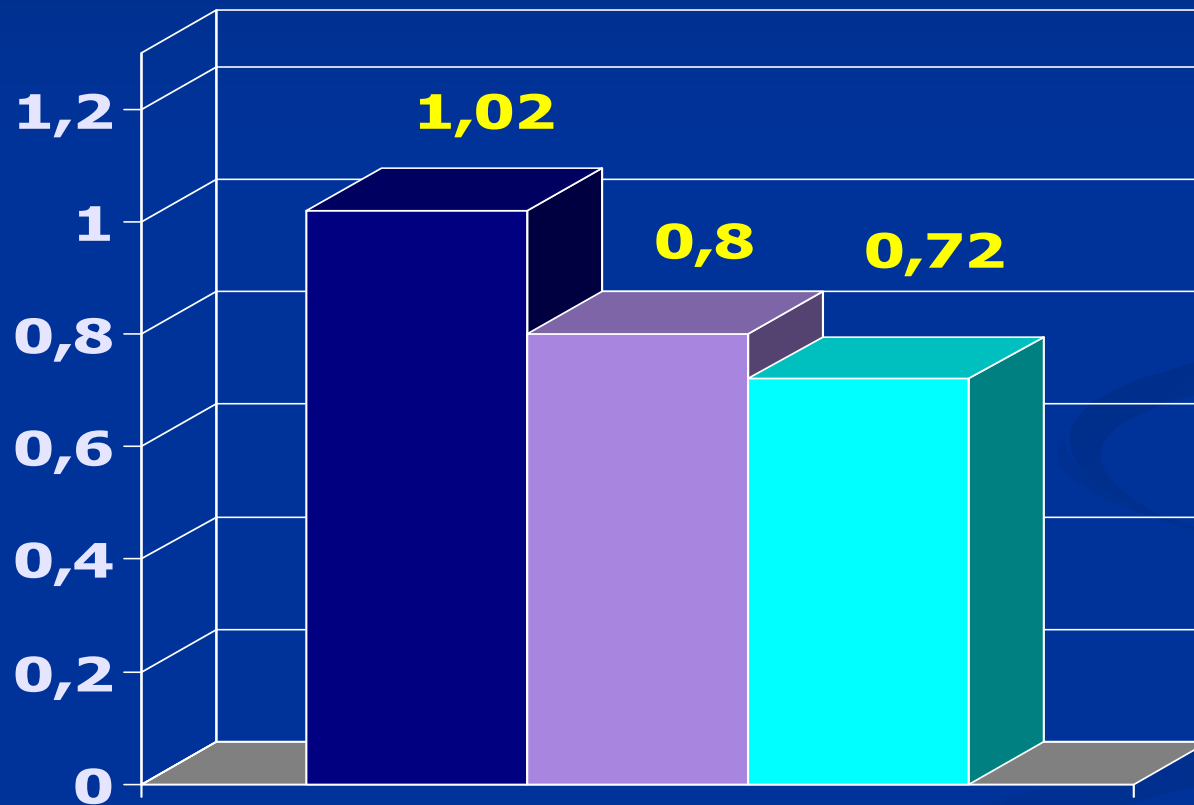




# PRISMS

## Risultati clinici (2 anni)

### Tasso medio di ricadute



Rebif 44 vs PL  $p < 0.001$

Rebif 22 vs PL  $p < 0.001$

Rebif 44 vs 22  $p = 0.07$

■ PL ■ Rebif 22 ■ Rebif 44

# $\beta$ IFN-1a effetti collaterali

	<b>Avonex</b> <b>30<math>\mu</math>g im</b> <b>1/sett</b>	<b>Rebif</b> <b>22<math>\mu</math>g sc</b> <b>3/sett</b>	<b>Rebif</b> <b>44<math>\mu</math>g sc</b> <b>3/sett</b>
<b>Reazioni locali</b>	-	66%	68%
<b>Sd. Pseudo-influenzale</b>	61%	56%	59%
<b>Cefalea</b>	67%	64%	70%
<b>Leucopenia</b>	15%	20%	28%
<b>Astenia</b>	21%	33%	41%
<b>Alterazione quadro epatico</b>	15%	18%	22%
<b>NAB</b>	5%	20%	40%

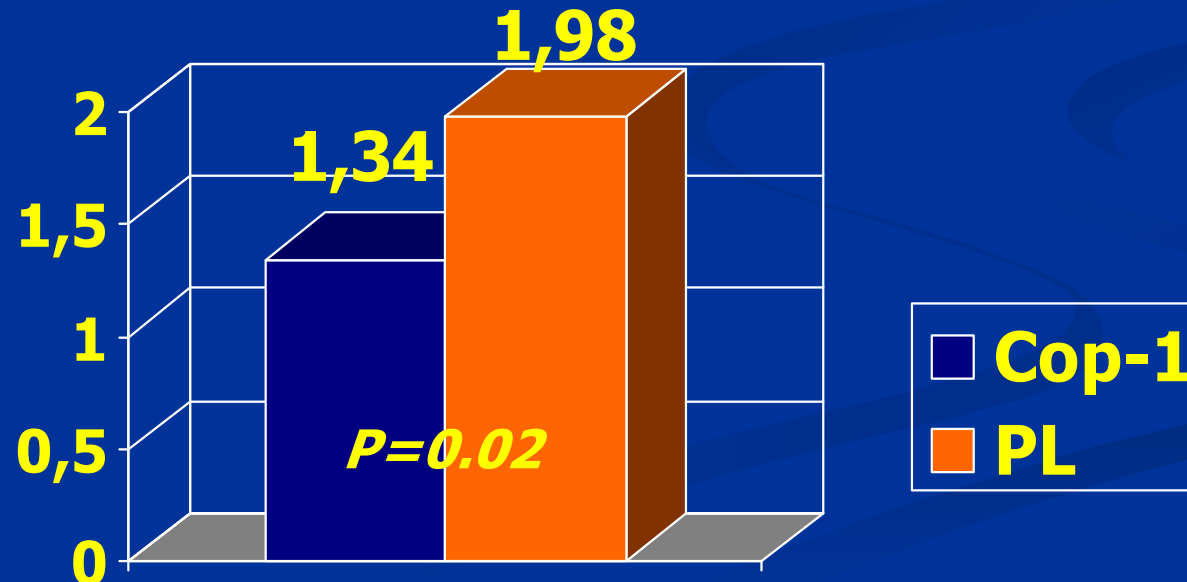
# COPOLIMERO-1

Johnson et al, Neurology 1995

251 SM *remittenti-recidivanti*

- 125 Copolimero-1 20 mg s.c./dì
- 126 PL

**Tasso medio di ricadute**

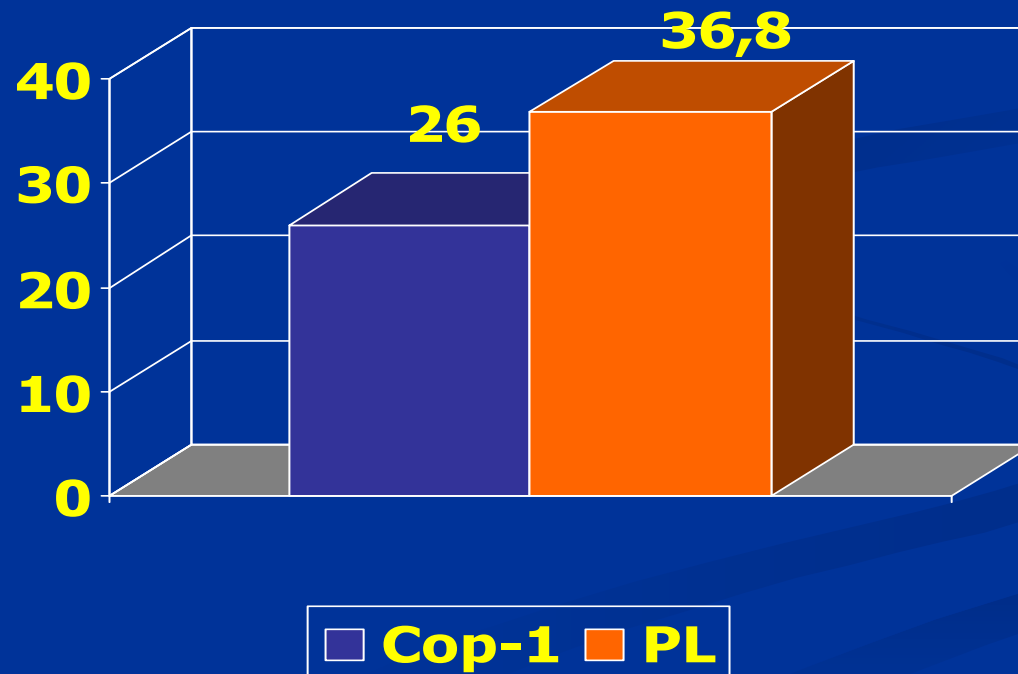


# Copolimero-1

## Studio Europeo/Canadese

### Ann Neurol 2001

**Numero cumulativo  
medio di lesioni "attive"  
alla RMN**



- 29%  
p=0.003

# Copolimero-1

## Effetti collaterali

Johnson et al, Neurology 1995

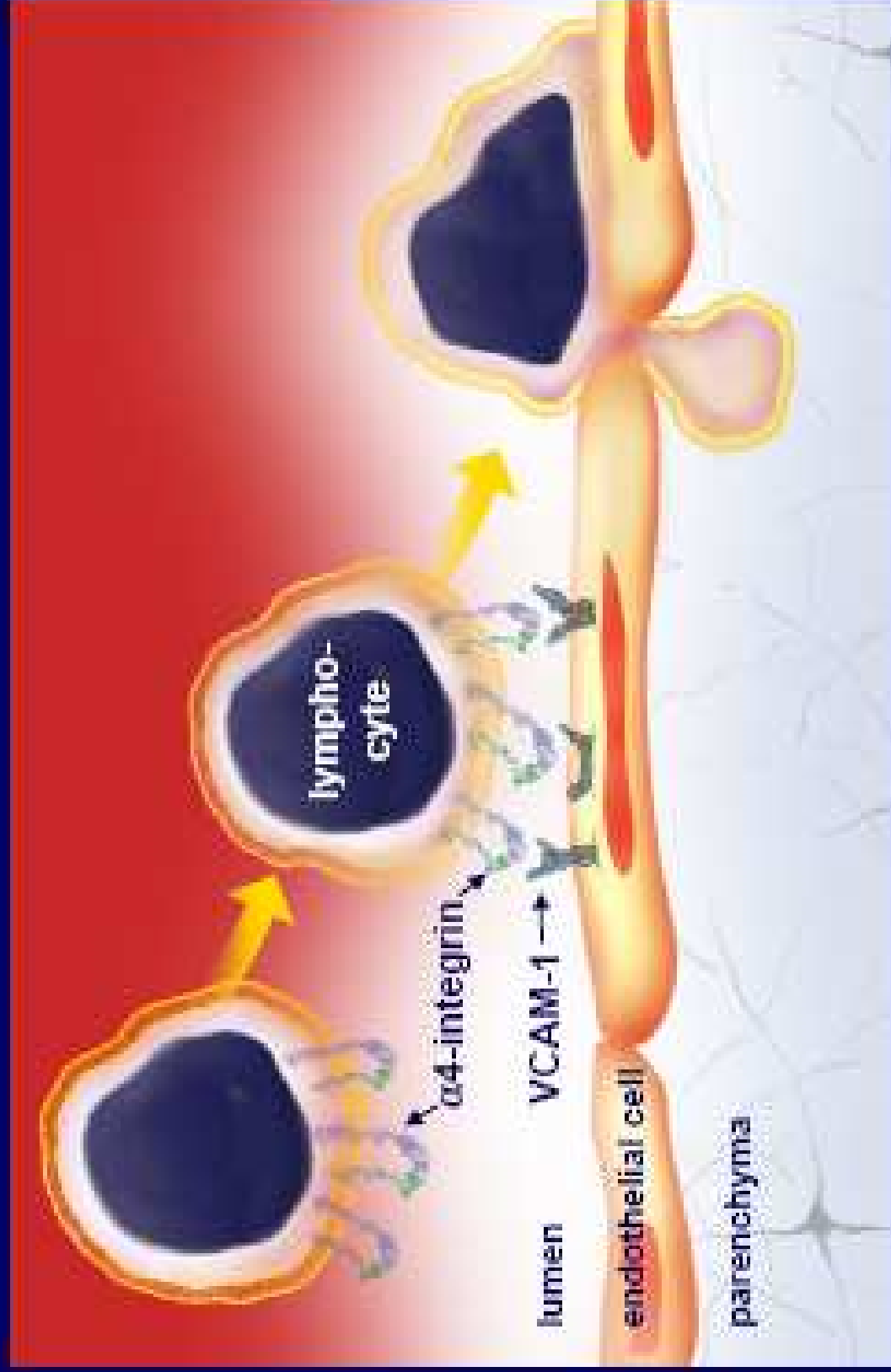
	<b>Cop-1</b>	<b>PL</b>
■ <b>Reazioni locali</b>	<b>90%</b>	<b>59%</b>
dolore	64%	36%
arrossamento	57%	13%
prurito	38%	4%
indurimento	26%	8%
ecchimosi	22%	36%
■ <b>Reazione sistemica</b>	<b>15%</b>	<b>3%</b>
Transitoria e auto-limitante: flush cutaneo, dolore toracico, palpitazioni, ansia, dispnea		

# Natalizumab (Tysabri)

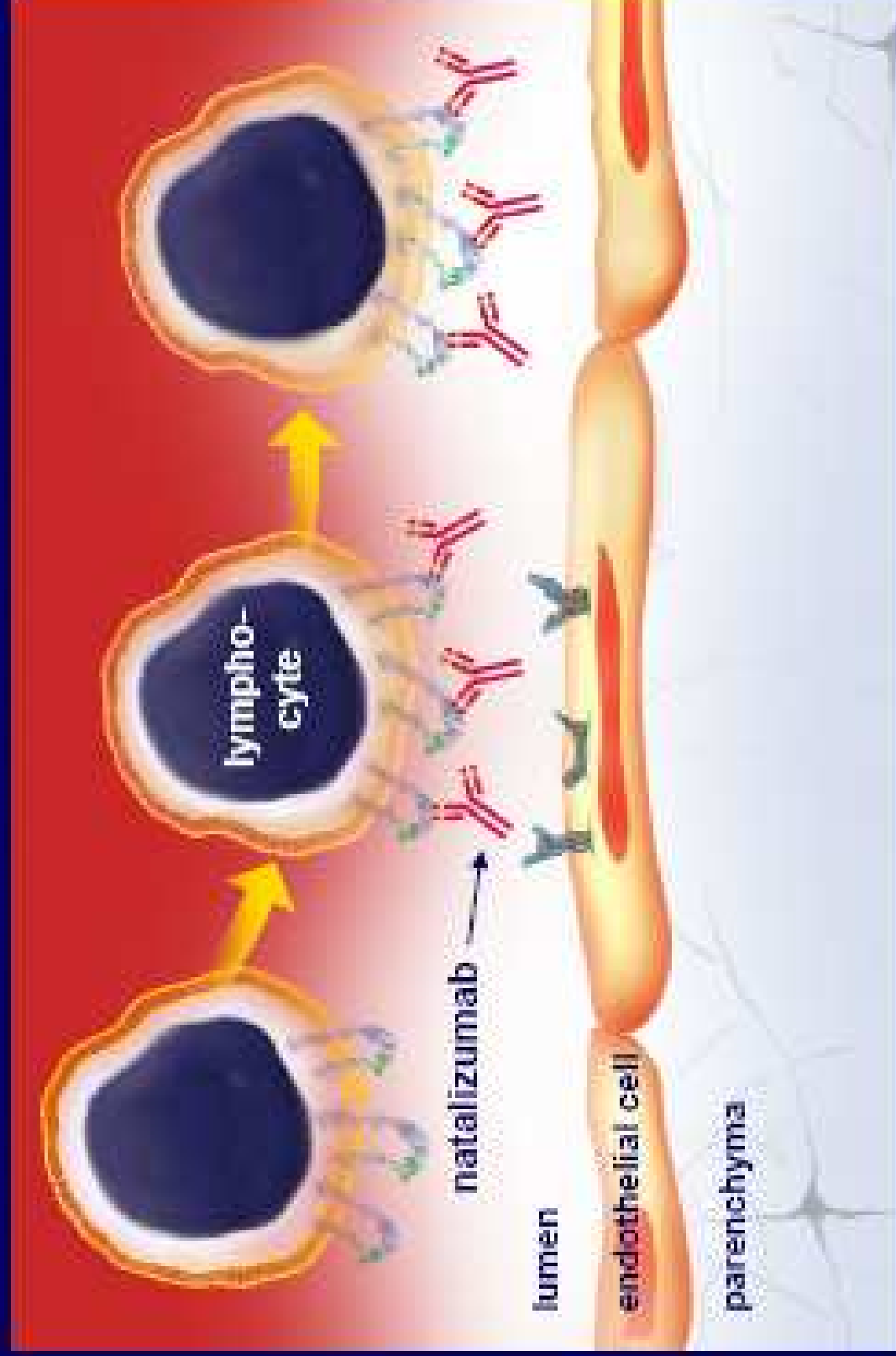
- Inibitore selettivo di molecole di adesione:  
anticorpo monoclonale antagonista della  $\alpha 4$  integrina
- Precedente impiego in:
  - M. di Crohn
  - Artrite reumatoide

# Integrins Mediate Leukocyte Adhesion During Inflammation

17



# Natalizumab Inhibits the Trafficking of Leukocytes into Inflamed Tissues





# Natalizumab (Tysabri)

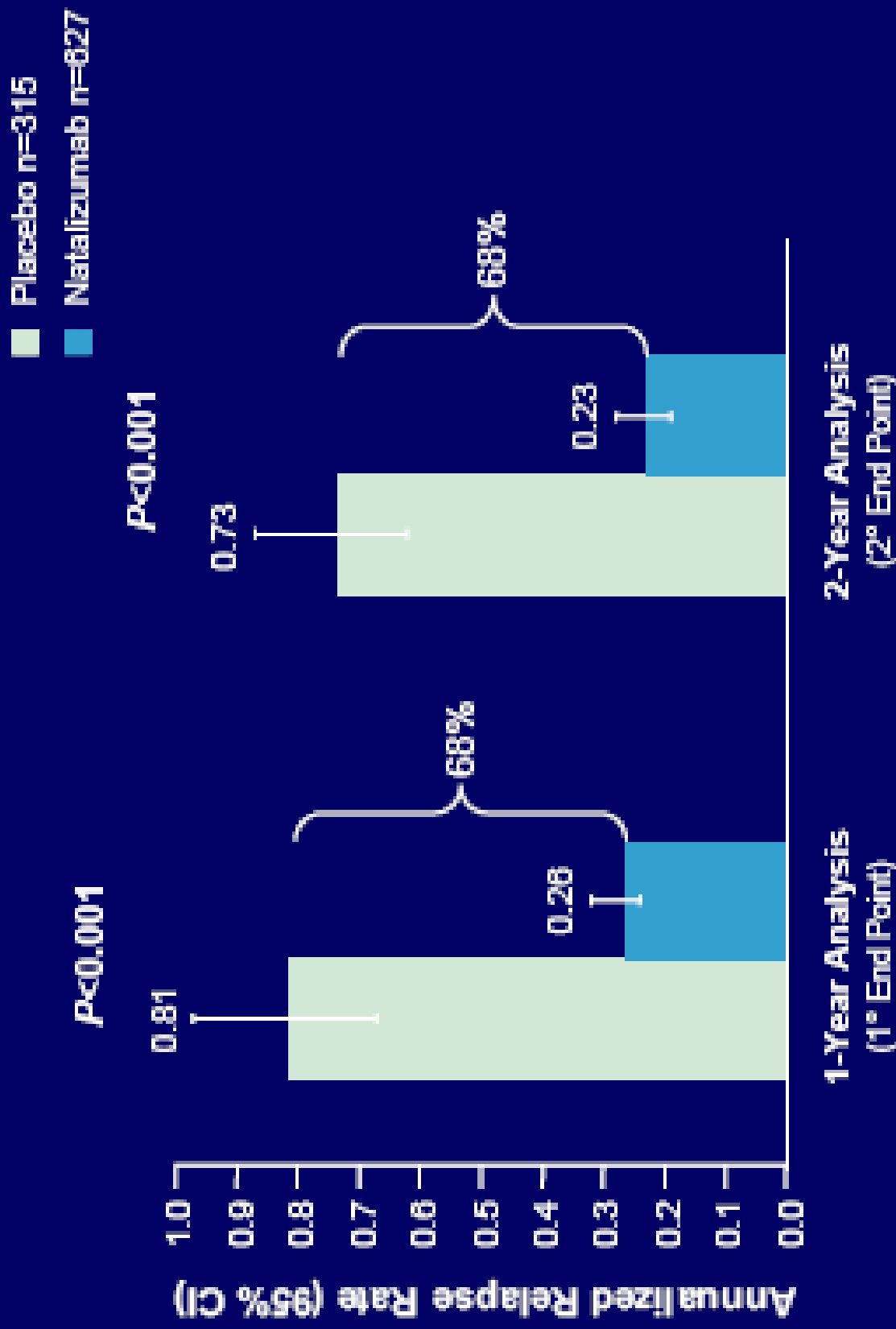
Studio randomizzato controllato  
in 942 SM RR:

- 627 Natalizumab 300 mg e.v.  
ogni 4 settimane per > 2 anni
- 315 PL

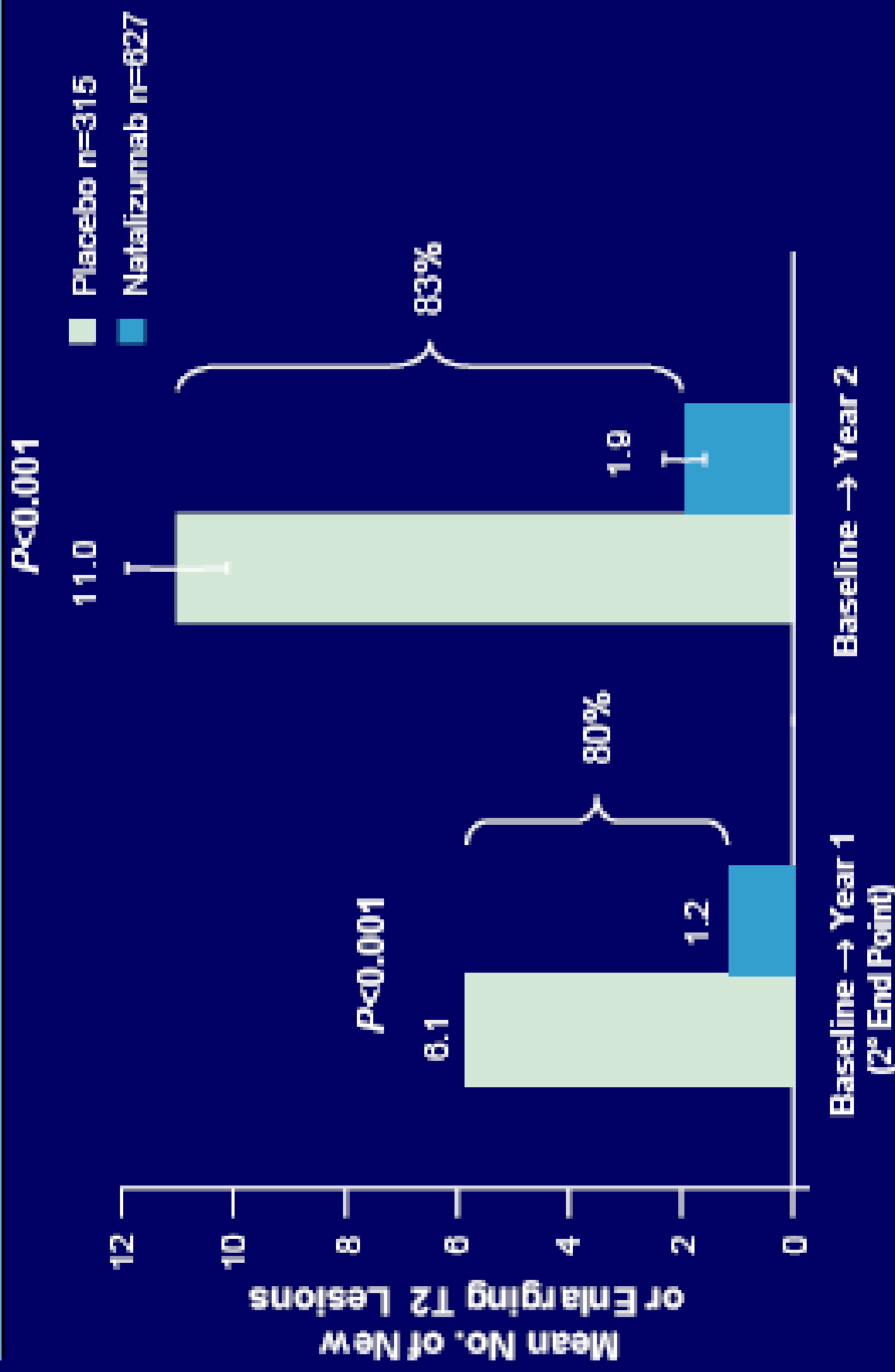
*Polman et al. N Engl J Med 2006*

# Annualized Relapse Rate

## Monotherapy Study (1801)



## Number of New or Enlarging T2 Lesions Monotherapy Study (1801)



# Natalizumab

## Eventi avversi

- fatica  
27% vs 21%,  $p=0.048$
- reazioni allergiche  
9% vs 4%,  $p=0.012$

*Polman et al. N Engl J Med 2006*

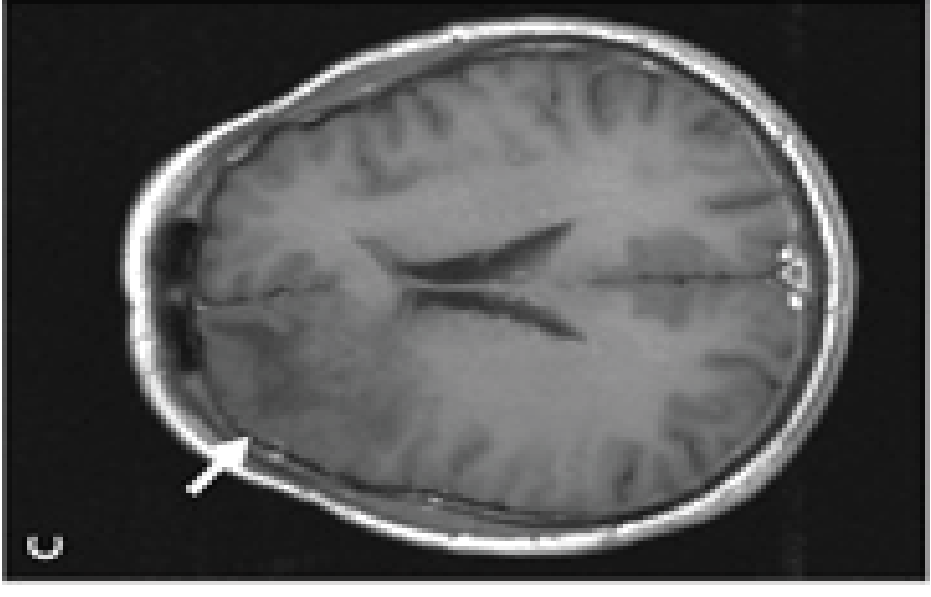
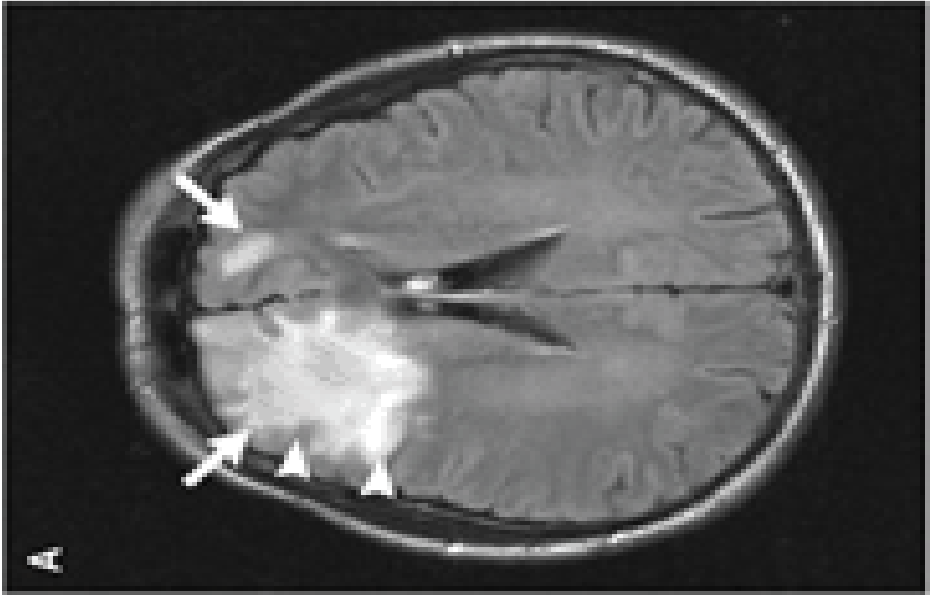
# **Natalizumab**

## **Eventi avversi**

3 casi di  
Leuconcefalite Multifocale  
Progressiva  
(PML)

# PML

- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Rare demyelinating disorder
- JC virus (latent infection in 85% of normal people)
- Immunosuppressed individuals
  - AIDS
  - Leukemia/lymphoma



# Natalizumab

## Rischio di PML

3116 pz trattati con Natalizumab  
(SM, AR, Crohn) per 17 mesi  
in media

RM

Test DNA JCV liquor

NESSUNA POSITIVITA' PER JCV

Lungo termine: rischio ignoto

*Yousry et al, N Engl J Med 2006*



# Natalizumab

## Rischio di PML

-rischio PML                    1:1000

-Lungo termine:    rischio ignoto

*Yousry et al, N Engl J Med 2006*

# Tysabri - foglio illustrativo

- TYSABRI è indicato come monoterapia *disease-modifying* in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente per prevenire le recidive e rallentare la progressione della disabilità. Per ragioni di sicurezza il trattamento è ristretto ai seguenti gruppi di pazienti:
  - Pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio.

oppure

- • Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata recentemente.



# Il futuro della terapia per la Sclerosi Multipla



# Il futuro della terapia per la Sclerosi Multipla

## Nuove strategie emergenti

Ottimizzazione della DOSE e FREQUENZA

Miglioramento dell'EFFICACIA e semplificazione della via di somministrazione

## Nuove terapie e/o strategie terapeutiche

### Oral treatments

Cladribine  
FTY 720  
Teriflunomide  
Temsirolimus  
Fumaric acid  
Laquinimode  
Statins

### Cytotoxic agents

Mitoxantrone  
Pixantrone  
Treo sulfane  
Mycophenolic acid

### Monoclonal Antibodies

Natalizumab  
Daclizumab  
Alemtuzumab  
Rituximab

### Combination Therapy

IFNB-based  
GA-based  
Novel agents

### Ag-specific Therapies

Altered peptide  
Ligand  
MBP DNA  
vaccination  
T-cell, TCR  
vaccination

■ 350 clinical-trials avviati nel 2005

■ [www.nationalmssociety.org/Clinical%20Trials.asp](http://www.nationalmssociety.org/Clinical%20Trials.asp)

MS

Multiple Sclerosis

MS

Mystery Solved