

Stwardnienie rozsiane

– długa historia znanej choroby

Adam Berłowski

Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej WUM
opiekun koła: dr Katarzyna Paradowska
kierownik zakładu: prof. dr hab. Iwona Wawer



PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 19.03.2013

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, limfocyty Th, interferon beta, octan glatirameru, przeciwciała monoklonalne, glikokortykosteroidy.

Streszczenie

W artykule zaprezentowano historię, objawy, etiologię i rodzaje terapii obecnie stosowanych w stwardnieniu rozsianym (MS). Stwardnienie rozsiane jest chorobą demielinizacyjną o podłożu autoimmunizacyjnym, będącą jedną z pierwszych przyczyn niepełnosprawności ludzi młodych. Historia choroby znana jest od końca XIX w. Do chwili obecnej rozwinięto wiele technik diagnostycznych, takich jak badanie rezonansem magnetycznym (MRI), co umożliwia wczesną diagnozę, oraz wynaleziono leki opóźniające postęp choroby, które pozwalają wydłużyć życie pacjentów. Leki takie jak: interferon beta, octan glatirameru, natalizumab czy fingolimod opóźniają postęp postaci remitująco-nawracającej stwardnienia rozsianego. Mimo to niektóre aspekty patogenyzy nie są wciąż do końca poznane, co uniemożliwia opracowanie w stu procentach skutecznej terapii.

Key words: multiple sclerosis, Th cells, interferon beta, glatiramer acetate, monoclonal antibodies, glucocorticoids.

Abstract

The paper presents issues concerning the history, symptoms, diagnosis and therapy of MS. Multiple sclerosis is a demyelinating immune-mediated disease, and remains one of the first causes of disability among young people. The history of the disease is known since the late nineteenth century. Until now, many diagnostic techniques have been developed such as magnetic resonance imaging (MRI), which allow early diagnosis. Invention of drugs retarding progression of the disease such as interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab or fingolimod, delay the progress of a relapsing-remitting multiple sclerosis. Nevertheless, some aspects of pathogenesis are still not fully understood, which stops the development of entirely effective therapy.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunizacyjnym, prowadzącą do niepełnosprawności. Mimo że od czasu odkrycia choroby minęło półtora wieku, wciąż nie dysponujemy skutecznymi metodami jej leczenia.

Stwardnienie rozsiane niegdyś...

Przed ustaleniem pod koniec XIX w. definicji choroby, stwardnienie rozsiane uznawano za „paraplegię”, którym to terminem oznaczano większość schorzeń charakteryzujących się upośledzeniem ruchowym.

Pierwszy opis rozsianych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym o charakterze blaszek (stosuje się również termin „plaki” [franc. *plaques*]) opisał Szkot Robert Carswell w swojej publikacji *Pathological Anatomy* w 1838 r. W tym samym czasie we Francji Jean Cruveilhier opisał przypadek kobiety cierpiącej z powodu słabości kończyn dolnych, trudności z polykaniem, zaburzeń widzenia, które przypisał uszkodzeniom rdzenia kręgowego widocznym w autopsji. Jeszcze wcześniej, bo w 1824 r. Charles-Prospér Olli-

vier d'Angers opublikował rozprawę pod tytułem *Maladies de la moëlle pinière* [z franc. Choroby rdzenia kręgowego], w której zamieścił pierwszy współczesny opis kliniczny stwardnienia rozsianego [2].

Jeden z wczesnych (1849 r.) opisów choroby stworzył niemiecki patolog Friedrich von Frerichs, pracujący we Wrocławiu. Zaobserwowaną dolegliwość nazwał on *Hirnsklerose* [niem. skleroza mózgu]. Pomimo trafnych wniosków wiążących zaburzenia wzroku i funkcji motorycznych z uszkodzeniami układu nerwowego, a nawet zdiagnozowania paru przypadków choroby u żywych pacjentów, jego propozycja nie została powszechnie zaakceptowana. Choroba została opisana także przez Edmé Vulpiana oraz Ernsta Leydena. Ten ostatni określił na podstawie 34 przypadków średni wiek chorujących, który nie różni się zasadniczo od znanego współcześnie. Ludwig Türck, badacz z Wiednia, zauważył na podstawie autopsji, że degeneracja istoty białej rdzenia kręgowego w stwardnieniu rozsia- nym postępuje w kierunku przewodzenia impulsu. Do ważniejszych odkryć tych czasów, które doprowadziły do zdefiniowania stwardnienia rozsianego jako odrębnej jednostki chorobowej, należy także zaliczyć obserwację, że plaki – ogniska demielinizacji – tworzą się wokół mózgowych naczyń krwionośnych oraz pierwszy opis demielinizacji.

Człowiekiem, który w 1868 r. połączył elementy tej układanki w całość, był neurolog pracujący w Hôpital de la Salpêtrière, wówczas największym szpitalu w Europie, Jean-Martin Charcot [2]. W literaturze angielskiej na określenie choroby używa się nazwy *Multiple Sclerosis* i jej skrótu MS, zaś nazwą tacińską jest *Sclerosis Multiplex*.

Mimo jasnej definicji choroby w XIX w. badacze nie wiedzieli, jaka jest jej etiologia. Popularnością cieszyła się teoria o dużym udziale czynników dziedzicznych. Aby jednak zbadać, w jaki sposób choroba może być dziedziczona, trzeba było poczekać do lat 80. XX w., kiedy w Kanadzie utworzono projekt genetyczny, w którym uczestniczy dziś blisko 30 tys. pacjentów chorych na MS.

Opis MS Charcota zbiegł się w czasie z odkryciami Pasteura i Kocha, dlatego dużą popularnością cieszyła się też hipoteza MS jako

infekcji bakteryjnej (głównym podejrzanym były bakterie z gromady *Spirochaetes*) [10]. Hipoteza ta ma wciąż współcześnie wielu zwolenników, zaś w leczeniu MS sporadycznie nadal prowadzone są badania z wykorzystaniem antybiotyków [29]. Badacze skupiają się także na roli wirusa Epsteina-Barr w etiologii i przebiegu choroby.

Dopiero w latach 50. XX w. stwierdzono autoimmunizacyjną naturę choroby. W latach 1958-1968 Henry Miller i jego koledzy z Newcastle opisali wpływ kortykosteroidów na przebieg choroby, zaś w 1978 r. rozpoczęto próby kliniczne z wykorzystaniem kortykotropiny [11, 15]. Immunosupresanty wprowadzono do leczenia w latach 60., początkowo w terapii nowotworów. Używano ich jednak rzadko, ze względu na dużo efektów ubocznych. Począwszy od roku 1979 zaczęły powstawać leki immunomodulujące, które w znaczący sposób opóźniają postęp choroby. Do leków tych zaliczamy m.in. przeciwciała monoklonalne wprowadzone do leczenia stosunkowo niedawno.

Największym technologicznym wynalazkiem, dzięki któremu rozumiemy lepiej MS, było wykorzystanie techniki rezonansu magnetycznego (MRI) do badania mózgu w latach 80. [3].

... i obecnie

Stwardnienie rozsiane jest chorobą wczesnego wieku dorosłego i najczęściej dotyka ludzi w wieku między 20. a 40. r.ż. Wśród niewielkiego odsetka pacjentów choroba rozwija się przed 15. i po 55. r.ż. Kobiety chorują 1,5 do 2 razy częściej niż mężczyźni, co jest charakterystyczne dla wielu chorób autoimmunizacyjnych i najprawdopodobniej związane z wpływem żeńskich hormonów płciowych na funkcjonowanie układu immunologicznego [6].

Przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany. Zasadniczo wyróżniamy następujące postacie:

- *remitująco-nawracającą* (z ang. *relapsing-remitting*)
- *wtórnie postępującą* (z ang. *secondary progressive*)
- *postępująco-nawracającą* (z ang. *progressive-relapsing*)
- *pierwotnie postępującą* (z ang. *primarychronic progressive*).

Najczęściej występuje postać remitująco-nawracająca. Większość dostępnych terapii opóźniających postęp choroby skuteczna jest w zasadzie tylko w tej postaci. Im wcześniej rozpoczyna się terapię, tym większa szansa na jej powodzenie [6].

U młodszych pacjentów postać remitująco-nawracająca zaczyna się najczęściej jednym objawem. Może być to zapalenie nerwu wzrokowego lub drętwienie kończyn. Początkowe objawy choroby mogą nie budzić niepokoju chorego.

Do najczęstszych objawów zalicza się:

- spadek ostrości wzroku
- oczopląs
- widzenie podwójne
- nierozpoznawanie kolorów
- męczliwość
- problemy z utrzymaniem równowagi i koordynacją ruchów
- wzmożone napięcie mięśniowe
- zaburzenia mowy (mowa skandowana, spowolniona, bełkotliwa).

Zaburzenia poznawcze występują u 15-50% wszystkich pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi. W MS zmiany otępienne mogą być bardzo łagodne, ale mogą też prowadzić do głębokiej demencji. Często wśród chorych jest także depresja.

Bardzo charakterystycznym objawem MS jest objaw Lhermitte'a – doświadczanie przez pacjenta nagłego uczucia przebiegania prądu wzdłuż kręgołupa lub w kończynach.

Często obserwuje się pogorszenie stanu po pobycie w saunie lub w upalne dni. Jest to spowodowane gorszym przewodzeniem impulsów przez neurony pozbawione osłonki mielinowej (fenomen Uhthoffa). Z drugiej strony wykazano, że witamina D₃, powstająca w skórze podczas pobytu na słońcu, odgrywa korzystną rolę immunomodulującą w przebiegu stanu zapalnego [27].

Przyczyną objawów klinicznych jest uszkodzenie tkanki nerwowej, stąd też najlepszym narzędziem diagnostycznym postępu choroby jest badanie MRI, dzięki któremu można obserwować także uszkodzenia mózgu niepowodujące widocznych objawów.

Rzucem choroby nazywamy pogorszenie objawów neurologicznych trwające przez długi czas (minimum to 24 godziny, ale najczęściej objawy trwają dłużej). W związku z różnym przebiegiem choroby, MS niekoniecznie musi prowadzić do znaczącej niepełnosprawności. Stan zagrażający życiu pacjenta pojawia się, gdy zmiany neurodegeneracyjne obejmą pień mózgu [6].

Diagnoza stwardnienia rozsianego opiera się na rozszerzonych kryteriach McDonalda (m.in. stwierdzeniu 2 rzutów i obecności 2 oddzielnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym) [8]. Obecnie nie ma specyficznych testów na stwardnienie rozsiane, niemniej w przypadkach wątpliwych, przed wystąpieniem objawów klinicznych dużą rolę odgrywają badania płynu mózgowo-rdzeniowego (stwierdza się podwyższoną ilość immunoglobulin G i obecność prążków oligoklonalnych) oraz obrazowanie MRI (często przy skanach aksjalnych T1 podaje się jako kontrast gadolin, żeby uwidocznić zmiany zapalne).

W późnym stadium postaci remitująco-nawracającej w badaniu MRI widoczna jest atrofia tkanek (tzw. czarne dziury). Dodatkowych informacji dostarczają także badania potencjałów wywołanych. Najczęściej stosuje się badania VER i SER (*Visual-evoked responses/somatosensory evoked responses*). Przy ocenianiu stopnia rozwoju choroby wykorzystuje się liczbę ataków na rok oraz rozszerzoną skalę niepełnosprawności EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), zwaną także skalą Kurtzke'go.

Etiologia MS

Etiologia stwardnienia rozsianego, mimo ponad stu lat badań, wciąż nie jest w pełni poznana.

Powszechne uznanie zdobyła teoria przypisująca objawy choroby stanowi zapalnemu wywołanemu przez autoagresję układu immunologicznego. Informacji związanych z potencjalnym mechanizmem choroby dostarczyły badania nad chorobą indukowaną sztucznie u gryzoni – EAE – alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (ang. *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*). Ryzyko zachorowania na MS jest związane z polimorfizmem genów czynników transkrypcyjnych komórki (IRF5, STAT1) i czynników regulujących różnico-

wanie limfocytów T (IL-12B, IL-2RA, IL-7RA) [1, 6]. Badania immunologiczne dostarczyły także dowodów na zaburzenia ekspresji zasadowego białka mieliny (MBP) w grasicy. Prezentacja autoantygenów w grasicy (pod wpływem białka AIRE; z ang. *autoimmune regulator*) jest niezbędna do wykształcenia tolerancji limfocytów T dojrzewających w niej [1]. Początkowe fazy choroby wiążą się z ekspresją różnorodnych TLR (z ang. *Toll-like receptors*) na komórkach mikrogleju. Przyjmuje się, że za wyzwolenie stanu zapalnego odpowiedzialne są limfocyty T aktywowane w kontakcie z antygenami osłonki mielinojowej (MBP – z ang. *myelin basic protein*, MOG – z ang. *Myelin oligodendrocyte glycoprotein*, PLP – z ang. *proteolipid protein*), a także α B-krystalinę [1, 4, 5].

Odpowiedź immunologiczna ma w stwardnieniu rozsianym charakter komórkowy, dlatego szczególnie rolę w rozwoju stanu zapalnego odgrywają limfocyty subpopulacji Th1. Uaktywnione limfocyty Th1 łączą się z białkami adhezyjnymi na powierzchni naczyń krwionośnych w mózgu. Stąd obserwuje się zmiany zapalne głównie wokół naczyń krwionośnych mózgu. Dla procesu przenikania limfocytów T przez barierę krew – mózg niebagatelne znaczenie ma wydzielanie metaloproteinazy MMP (z ang. *matrix metallo proteinase*). W efekcie w istocie białej aktywowane są mikroglej, astrocyty, komórki T i B [13]. Limfocyty Th1 wytwarzają cytokiny prozapalne (IL-1, IFN- γ), zaś makrofagi – TNF α (czynnik martwicy nowotworów), NO oraz reaktywne formy tlenu, które powodują demielinizację. Istnieją ponadto dowody, że także limfocyty CD8+ mogą kierować agresję przeciwko oligodendrocytom [9].

Wartym uwagi (i wykorzystanym w terapii) faktem jest wzajemna inhibicja między subpopulacjami limfocytów Th, zwana dewiacją immunologiczną. Limfocyty Th1 powodują odpowiedź zapalną (komórkową), zaś limfocyty Th2 generują odpowiedź humoralną. Dużą rolę w indukowaniu stanu zapalnego odgrywa także niewielka subpopulacja limfocytów Th17 [1].

Terapia

■ Glikokortykosteroidy

Większość terapii stosowanych obecnie w celu opóźnienia wystąpienia rzutu choroby

dotyczy tylko postaci remitująco-nawracającej. Pierwszym lekiem wykorzystywanym w terapii MS były glikokortykosteroidy (GCS) oraz hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Charakteryzują się one silnym działaniem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Wywołują spadek liczby limfocytów i monocytów (makrofagów), największy spadek dotyczy limfocytów Th. W tym samym czasie wzrasta liczba neutrofilów. GCS zmniejszają także ilość wydzielanych limfokin (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ oraz TNF- α β). Efekt przeciwzapalny ma swoje źródło również w obniżeniu wydzielania pochodnych kwasu arachidonowego (prostaglandyn, leukotrienów). W rzutach MS stosuje się najczęściej metyloprednizolon. GCS mają wiele efektów ubocznych (z których najpoważniejsze to: anafilaksja, arytmia oraz napady padaczkowe). Obecnie stosuje się je tylko w leczeniu rzutów choroby [6, 11, 12, 15].

■ Pierwszy przełom w terapii MS – immunomodulatory

Terapie stosowane w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych możemy zasadniczo podzielić na:

- antygenowo swoiste, w których podaje się pacjentowi autoantygen lub zmieniony ligand peptydowy w celu wywołania tolerancji obwodowej
- antygenowo nieswoiste, w których podaje się pacjentowi czynniki neutralizujące cytokiny prozapalne [1].

Leki immunomodulujące wykazują większą, w porównaniu z glikokortykosteroidami, specyficzność oraz mniejszą ilość efektów ubocznych. Do tej grupy zaliczamy interferon beta (IFN- β) oraz octan glatirameru (GA) [6].

IFN- γ (interferon II typu) wydzielany jest przez limfocyty oraz komórki NK (ang. *natural killers*). Posiada on działanie przeciwwirusowe, aktywuje limfocyty Tc. Próba wykorzystania go w leczeniu zakończyła się niepowodzeniem (spowodował on pogorszenie stanu pacjentów). IFN- α nie wykazał aktywności leczniczej w badaniach, IFN- β natomiast wykazuje w pewnym zakresie działanie przeciwne do IFN- γ . Powoduje zwiększenie ekspresji cząstek MHC klasy I (z ang. *major histocompatibility complex*), a także przeciw-

działa proliferacji limfocytów T. Ponadto redukuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych i hamuje aktywność metaloproteinaz wydzielanych przez aktywowane limfocyty T. Działania te powodują uszczelnienie bariery krew – mózg. Dodatkowo interferon β redukuje produkcję cytokin prozapalnych (np. IL-12, która pobudza proces przekształcania limfocytów z populacji Th0 w limfocyty Th1), zmniejsza ilość wytwarzanego IFN- γ i hamuje populację limfocytów Th17.

Obecnie stosuje się preparaty zawierające interferon β -1a oraz β -1b, który różni się niewiele od interferonu β -1a w budowie, niemniej wykazuje inne parametry farmakokinetyczne (silniej wiąże się z białkami osocza). Stosowanie interferonu β jest najskuteczniejsze we wczesnej fazie choroby. Większość pacjentów doświadcza efektów ubocznych działania leku w postaci objawów grypopodobnych (gorączka, ból głowy i stawów, mdłości) w czasie 12-24 godz. po iniekcji. Częste są także objawy miejscowe w postaci zaczerwienienia i stwardnienia skóry. Wbrew

powszechnym opiniom IFN- β nie powoduje pogorszenia częstey wśród pacjentów z MS depresji. Skuteczność terapii może obniżyć wytwarzanie przeciwciał przeciwko IFN- β [7, 14, 18].

W terapii antygenowo swoistej stosuje się octan glatirameru (Copaxone). Jest on syntetycznym polipeptydem (zbudowanym z alaniny, lizyny, kwasu glutaminowego i tyrozyny), dawniej nazywanym kopolimerem-1 (COP-1). Odkryto go podczas próby syntezy związku, którego budowa opierała się na MBP (ang. *myelin basic protein*). Zamierzeniem odkrywców było otrzymanie cząsteczki wywołującej EAE (ang. *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*) u zwierząt. Podczas badań zauważono jednak, że COP-1 ma działanie przeciwnie – hamuje objawy choroby.

Jego aktywność immunomodulująca opiera się na pobudzeniu limfocytów T wytwarzających IL-5 i IL-13, zdolnych do supresji odpowiedzi na antygeny osłonki mielinowej. Ponadto GA – reaktywne limfocyty T wydzielają neurotrofinę

BDNF (z ang. *brain-derived neurotrophic factor*) o działaniu neuroprotektynym. Działanie GA jest wolniejsze niż działanie interferonu, GA posiada jednak mniej efektów ubocznych. Do podstawowych należą ból i zaczerwienienie w miejscu wkłucia. Rzadko wśród pacjentów z nadwrażliwością na składniki leku może wystąpić duszność oraz palpacje [16, 17, 28].

■ Leki drugiego rzutu

Lekami drugiego rzutu są mitoksantron i natalizumab, przy czym mitoksantron nie jest stosowany w Polsce w terapii MS.

Natalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym integryny $\alpha_4\beta_1$ – cząsteczki adhezyjnej ważnej dla migracji leukocytów przez barierę krew – mózg. W roku 2005 został wycofany z rynku w Stanach Zjednoczonych, ponieważ okazało się, że u 2 pacjentów w III fazie badań klinicznych wywołał on postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową. Stosowanie preparatu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem

infekcji. Natalizumab jest dostępny na rynku europejskim od 2006 r., w Polsce nie jest jednak refundowany [18, 19].

Mitoksantron w Polsce stosowany jest jako lek przeciwnowotworowy. Preparat jest antracenedionem, mechanizm jego działania polega na oddziaływaniu z topoizomerazą-2. Jest on także związkiem interkalującym DNA. Posiada właściwości immunosupresyjne. Hamuje proliferację makrofagów, limfocytów B oraz limfocytów T, udowodniono również, że indukuje apoptozę limfocytów B oraz innych komórek prezentujących antygen [20, 21].

Korzystne terapeutycznie okazało się także podawanie pacjentom dożylnie immunoglobulin (IVIg – z ang. *intravenous immunoglobulin*). Są to preparaty zawierające głównie immunoglobuliny G oraz IgA pochodzące od zdrowych dawców. Ich działanie terapeutyczne przypisywane jest modulacji ekspresji FcR – receptorów dla fragmentu Fc przeciwciał. Rolą FcR jest indukowanie fagocytozy oraz aktywacja komórki do cytotoksyczności

Obecnie nie istnieją specyficzne testy na stwardnienie rozsiane, niemniej w przypadkach wątpliwych, przed wystąpieniem objawów klinicznych dużą rolę odgrywają badania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz obrazowanie MRI.

komórkowej. W MS wykazano, że IVIG oddziałują poprzez hamowanie aktywacji metalloproteinazy, co najprawdopodobniej hamuje migrację limfocytów przez barierę krew – mózg. Badania kliniczne z wykorzystaniem IVIG pokazały, że immunoglobuliny mogą opóźnić rozwój postaci pierwotnie postępującej MS, ale nie wykazano znaczącej różnicy po leczeniu pacjentów z postacią wtórną [22, 23].

Pierwszym lekiem w postaci doustnej jest fingolimod – zaprojektowany na bazie myriocyny pochodzącej z grzyba *Isaria sinclairii*. Jego działanie opiera się na oddziaływaniu na receptory S1PR1 dla sfingozyny na powierzchni limfocytów. Limfocyty pozostają w węzłach chłonnych, ich krążenie na obwodzie jest upośledzone [28].

W leczeniu stwardnienia próbuje się także wykorzystać znane od pewnego czasu inne substancje immunomodulujące. Taką aktywność wykazały statyny – inhibitory reduktazy HMG-CoA, skądinąd stosowane jako leki obniżające stężenie frakcji LDL i podwyższające stężenie frakcji HDL we krwi. Zmniejszają one ekspresję cząsteczek adhezyjnych na limfocytach, wpływają także na równowagę subpopulacji limfocytów Th1/Th2. Przeprowadzone badania dotyczyły m.in. symwastatyny [24, 25].

Niektóre badania sugerują, że związki takie jak kurkumina (występująca m.in. w kłączu *Curcuma longa*, *Zingiberaceae*) [26], kwas moczowy [30], a także witamina D [27] mogą łagodzić objawy choroby.

■ Przyszłość terapii MS

Warto wspomnieć także o lekach o różnym mechanizmie działania, będących w trakcie badań klinicznych. Należy zwrócić uwagę na terapie dostępne w postaci doustnej, które likwidują problem objawów niepożądanych w miejscu iniekcji oraz poprawiają *compliance*. Wiele z nich jest w fazie badań klinicznych, część została już zarejestrowana w USA.

Wśród nich m.in. teriflunomide – inhibitor syntezy pirymidyn (inhibitor dehydrogenazy DHOA – kwasu dihydroorotowego). Jego działanie nie zostało do końca wyjaśnione, skuteczność zaś okazała się mniejsza od interferonu.

Fumaran dimetylu pierwotnie stosowany był jako radiocuczulacz w radioterapii nowotworów,

wykorzystywano go także do leczenia łuszczycy. Być może czeka go druga młodość w terapii stwardnienia rozsianego.

Laquinimod jest obecnie badanym następcą linomidu, który w badaniach klinicznych okazał się nieskuteczny.

Sprawdzana jest także skuteczność leków iniekcyjnych stosowanych od lat w terapii innych schorzeń. W tej grupie wymienić można przeciwciała monoklonalne:

- alemtuzumab (stosowany już w CML – przewlekłej białaczce szpikowej)
- daclizumab (stosowany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu)
- rituximab (stosowany w leczeniu chłoniaków niezajrzynicznych)
- ofatumumab (stosowany w przewlekłej białaczce limfocytarnej) [28, 31, 32].

Pomimo wielu lat badań nad patofizjologią choroby, stwardnienie rozsiane wciąż jest chorobą nieuleczalną. Terapia opiera się tylko na opóźnieniu kolejnego rzutu choroby. MS jest najczęściej spotykaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego wśród młodych dorosłych, często jest przyczyną niepełnosprawności. Mimo to Polska pozostaje jedynym w Europie krajem, który nie ma programu kompleksowej pomocy chorym na SM, a leczenie nie jest w jednolity sposób finansowane ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Jakub Gofąb, Marek Jakóbski, Witold Lasek, Tomasz Stokłosa, Immunologia. PWN, Warszawa 2012,
2. T. Jock Murray The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. Journal of the Neurological Sciences 277, S1 (2009) S3 S8.
3. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. Lancet 1981; 2:1063-6.
4. Lindert RB, Haase CG, Brehm U, Linington C, Wekerle H, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: B- and T-cell responses to the extracellular domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein. Brain 1999; 122:2089-100.
5. Bielekova B, Sung M-H, Kadom N, Simon R, McFarland H, Martin R. Expansion and functional relevance of high avidity myelin specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. J Immunol 2004; 172:3893-904.
6. Martin Roland Hohlfeld, Reinhard, McFarland, H.F. Chapter 53 - Multiple Sclerosis, Neurological Disorders, Jan 2003
7. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-β-1a in relapsing MS. Neurology 2001; 56:1628-1636.
8. McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., et al. (2001). Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis; Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 50, 121-127.
9. Jurewicz, A., Biddison, W. E., & Antel, J. P. (1998). MHCclass

- I-restricted lysis of human oligodendrocytes by myelin basic protein peptide-specific CD8 T lymphocytes. *J Immunol* 160, 3056–3059.
10. Derek Gay, George Dick, Is multiple sclerosis caused by an oral spirochaete? *The Lancet*, July 12, 1986
 11. Beck RW, Cleary PA, Anderson MJ, et al. A randomised controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *New Engl J Med* 1992; 326:581–8.
 12. Miller H, Newell DJ, Pridley A. Multiple sclerosis. Trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin. *Lancet* 1961; 1:127–9.
 13. Yong V. W., Krekoski, C. A., Forsyth, P. A., Bell, R., & Edwards, D. R. (1998). Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci* 21, 75–80.
 14. Patten SB, Metz LM: Interferon β -1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *MultScler* 2001; 7:243–248.
 15. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. Peter-Brian Andersson, Donald E. Goodkin *Journal of the Neurological Sciences* 160 (1998) 16–25.
 16. Aharoni, R., Teitelbaum, D., Sela, M., & Arnon, R. (1997). Copolymer 1 induces T cells of the Th helpertype 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 10821–10826.
 17. Chen, M., & Dhib-Jalbut, S. (2002). Glatirameracetate (GA)-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *MultScler* 8(suppl. 1), P328, S123.
 18. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL: Progressive multifocal leuko encephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005, 353:369–374.
 19. Langer-Gould A, Atlas SW, Bollen AW, Pelletier D: Progressive multifocal leuko encephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005, 353:375–381.
 20. Mitoxantrone as rescue therapy in worsening relapsing-remitting MS patients receiving IFN- β . Correale et al. / *Journal of Neuroimmunology* 162 (2005) 173–183.
 21. Belosillo, B., Colomer, D., Pons, G., & Gil, J. (1998). Mitoxantrone, a topoisomerase II inhibitor, induces apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Br J Haematol* 100, 142–146.
 22. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001; 345:747–55.
 23. Naoko Niimi, Kuniko Kohyama, Shintaro Kamei2 and Yoh Matsuoto. Intravenous immunoglobulin therapy prevents development of autoimmune encephalomyelitis and suppresses activation of matrix metallo proteinases. *Neuropathology* 2011; 31, 392–400.
 24. Timothy Vollmer, Lyndon Key, Valerie Durkalski, William Tyor, John Corbo, Silva Markovic-Plese, Jana Preiningerova, Marco Rizzo, Inderjit Singh. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607–08
 25. Oliver Neuhaus, Olaf Stüve, Scott S Zamvil, and Hans-Peter Hartung. Arestatins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurol* 2004; 3: 369–71.
 26. Lin Xie, Xiao-Kang Li, Shiro Takahara. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. *International Immunopharmacology* 11 (2011) 323–330.
 27. Kjell-Morten Mohr. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 286 (2009) 104–108
 28. Jacek Losy, Alicja Kalinowska-Tyszczyk. Emerging disease-modifying oral therapies for multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 231 (2011) 15–22.
 29. Metz LM, Zhang Y, Yeung M, Patry DG, Bell RB, Stoian CA, et al. Minocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004; 55:756.
 30. Kazem Mousavizadeh, Ahmad Reza Dehpour, Alireza Minagar and Pedram Ghafourfar. Uric acid: a novel treatment strategy for multiple sclerosis. *TRENDS in Pharmacological Sciences* Vol.24 No.11 November 2003
 31. Volker Brinkmann FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *British Journal of Pharmacology* (2009), 158, 1173–1182
 32. Douglas R. Jeffery Recent advances in treating multiple sclerosis: efficacy, risks and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 January; 4(1): 45–51.

Adres Autora:

Adam Bertowski

e-mail: adam_berlowski@op.pl

**POZOSTAŃ W GRONIE
PRENUMERATORÓW
I ODBIERZ
SWÓJ PREZENT!**

**Zamów prenumeratę
czasopisma **LEK W POLSCE**
Droga do Polzdrwa
na rok 2013
w promocyjnej cenie 105 zł
a otrzymasz bezpłatnie:**

**250
wizytówek
(1 x 250 lub 5 x 50)**

Pełna informacja o warunkach promocji
i sposobie zamówienia:
tel. 22 666 43 33, e-mail: prenumerata@lekwypolsce.pl
www.lekwypolsce.pl INFOLINIA 801 55 45 42